

**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**PRENATAL TANI AMAÇLI,  
KROMOZOM ANALİZİ GEREKTİREN AMNİYOSENTEZ ENDİKASYONLARI  
VE  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ERSİN SÜRMELİLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. OKTAY KADAYIFÇI**

**ADANA – 2005**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Süleyman Cansun Demir'e ve tezimin danışmalığını yapan Sayın hocam Prof.Dr.Oktay Kadayıfçı'ya çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                      | SAYFA NO |
|--------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR.....                        | i        |
| İÇİNDEKİLER.....                     | ii       |
| TABLO LİSTESİ.....                   | iii      |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                   | v        |
| KISALTMA LİSTESİ.....                | vi       |
| ÖZET.....                            | vii      |
| ABSTRACT.....                        | viii     |
| <br>                                 |          |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                | 1        |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                | 2-29     |
| 2.1.Prenatal Tanı.....               | 2-11     |
| 2.2. Amniyosentez.....               | 11-17    |
| 2.3.Amniyosentez Endikasyonları..... | 18-29    |
| <br>                                 |          |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....              | 30-31    |
| 4.BULGULAR.....                      | 32-49    |
| 5.TARTIŞMA.....                      | 50-58    |
| 6.SONUÇLAR.....                      | 59-60    |
| 7.KAYNAKLAR.....                     | 61-68    |
| 8.ÖZGEÇMİŞ.....                      | 69       |

## TABLO LİSTESİ

## SAYFA NO

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Anne yaşına bağlı olarak bebeklerde saptanabilecek kromozomal düzensizlik oranları                       | 18 |
| <b>Tablo 2.</b> Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde maternal serum serbest $\beta$ HCG, AFP, uE3 ortanca değerleri | 26 |
| <b>Tablo 3.</b> Amniyosentez yapılan olguların yaş gruplarına göre dağılımı                                              | 32 |
| <b>Tablo 4.</b> Amniyosentez yapılan olguların gebelik haftalarına göre dağılımı                                         | 32 |
| <b>Tablo 5.</b> Amniyosentez yapılan olguların endikasyonlarına göre dağılımı                                            | 33 |
| <b>Tablo 6.</b> İleri maternal yaş nedeni ile amniyosentez yapılan olgulardaki anormal sitogenetik sonuçların dağılımı   | 36 |
| <b>Tablo 7.</b> Üçlü testte sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı                                     | 37 |
| <b>Tablo 8.</b> Anormal üçlü test riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı        | 38 |
| <b>Tablo 9.</b> AFP MoM $\uparrow$ riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı       | 39 |
| <b>Tablo 10.</b> AFP MoM $\downarrow$ riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı    | 39 |
| <b>Tablo 11.</b> HCG MoM $\uparrow$ riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı      | 40 |
| <b>Tablo 12.</b> HCG MoM $\downarrow$ riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı    | 40 |
| <b>Tablo 13.</b> uE3 $\downarrow$ endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı              | 41 |
| <b>Tablo 14.</b> Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı                                 | 41 |
| <b>Tablo 15.</b> Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların karyotip dağılımı                        | 43 |
| <b>Tablo 16.</b> Kötü obstetrik öykü nedenli sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı                    | 44 |
| <b>Tablo 17.</b> Kötü obstetrik öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların karyotip dağılımı              | 44 |

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 18.</b> USG’de fetal anomali grubundaki olguların dağılımı                             | 45 |
| <b>Tablo 19.</b> USG’de fetal anomali grubundaki olguların karyotip dağılımı                    | 45 |
| <b>Tablo 20.</b> Normal sitogenetik sonuçların dağılımı                                         | 46 |
| <b>Tablo 21.</b> Anormal sitogenetik sonuçların dağılımı                                        | 47 |
| <b>Tablo 22.</b> Amniyosentez yapılan olgulardaki işlemin teknik sonuçlarının değerlendirilmesi | 49 |

## ŞEKİL LİSTESİ

### SAYFA NO

**Şekil 1.** Olguların yaş grafiği

35

## KISALTMA LİSTESİ

1. AFP: Alfa-Fetoprotein
2. AK: Asetil-kolinesteraz
3. CVS: Koryonik Villus Örneklemesi
4. ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
5. E<sub>3</sub> : Östriol
6. FISH: Flourescence In Situ Hibridization
7. FMT: Fetomaternal Transfüzyon
8. FS: Fetal Serum
9. HCG: Human Koryonik Gonadotropin
10. İDDM: İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus
11. İUGR: İntrauterin Büyüme Geriliği
12. MoM: Multiples of Median
13. MS: Maternal Serum
14. NTD: Nöral Tüp Defekti
15. NT: Nuchal Transluserensi
16. OD: Otozomal Dominant
17. OR: Otozomal Resesif
18. PAP-A: Gebeliğe Bağlı Plazma Protein-A
19. PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
20. USG: Ultrasonografi

## ÖZET

### **Prenatal Tanı Amaçlı, Kromozom Analizi Gerektiren Amniyosentez Endikasyonları ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Kromozom anomalileri fetus morbiditesi ve mortalitesinde önemli bir etyolojik faktördür. İnvaziv girişimlerle elde edilen dokularda yapılan kromozom analizleri, kromozom anomalilerinin erken tanısına olanak sağlamakla birlikte bu yöntemler; fetal kayıp riski nedeniyle, ancak riski olan gebeliklere uygulamakla sınırlı kalmaktadır. Oysa her gebenin kromozom anomalili çocuk riski vardır. Üçlü test adı verilen biyokimyasal tarama testi, tüm gebelerin taranması amacıyla geliştirilmiştir. Tarama testinin hekim tarafından doğru değerlendirilmesi anne adayını yapılacak invaziv girişimlerin oranını belirleyecektir. Hassasiyet içeren konu ise endikasyonun doğru konulmasıdır.

Bu nedenle çalışmamızda, 2001-2002 ve 2003 yıllarında yapılan amniyosentez endikasyonları ve karyotip sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 1618 hasta; ileri maternal yaş, üçlü test ve markerlarının (AFP, HCG, E<sub>3</sub>) anormal değerleri (0,5↓ve 2↑MoM), aile öyküsü, kötü obstetrik öykü ve USG’de fetal anomali gruplarına ayrıldı ve kromozom anomalisi görülmesi yönünden değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Tezde Ki-kare tez analizi yapıldı. P değerinin 0,05’ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, önemlilik seviyesi olarak alındı.

35 yaş ve üstü gebeliklerde fetusta kromozom anomalisi riski artmıştır. Üçlü tarama testinin sensitivitesi düşük olup, maternal serum markerlarının (AFP, HCG, E<sub>3</sub>) anormal değerleri için risk artışı saptanmamıştır. Aile öyküsü nedeniyle değerlendirilen grupta anormal karyotip belirlemedik, ancak ailede kromozom anomalisi ve anomalili bebek öyküsü nedeniyle amniyosentez yapılan gebelerde risk artışı belirledik. Tekrarlayan gebelik kaybı ve USG’de fetal anomali grubunda da kromozom anomalisi açısından risk artışı saptandı.

**Anahtar sözcükler:** Amniyosentez Endikasyonları, Kromozom, Prenatal Tanı, Üçlü Test



## **ABSTRACT**

### **Evaluation of Indications and Results of Amniocentesis for Chromosomal Analysis in Prenatal Diagnosis**

Chromosomal abnormalities are important etiological factors in perinatal morbidity and mortality. Although chromosomal analysis of tissues obtained via invasive procedures allows early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities, it is yet restricted to the high risk pregnancies. On the other hand, every pregnant woman has a risk for a child with chromosomal abnormalities. A biochemical screening test called triple test has been developed for screening of pregnant women. The accurate evaluation of the screening test by the doctor will determine the ratio of invasive procedures that will be applied to the pregnant women. The most sensitive issue is the accurate determination of the indication.

For this aim, we retrospectively evaluated the indications and karyotype results of amniocentesis that were done in 2001-2002 and 2003. 1618 patients were grouped as to advanced maternal age, abnormal values of triple test and markers (AFP, HCG, E<sub>3</sub>) (0.5↓ and ↑2 MoM), family histories, bad obstetric history and fetal abnormalities on USG images and then were evaluated for chromosomal abnormalities.

The statistical analyses of the data were done by using SPSS 13.0 packet programme. We used chi-square statistics for thesis. P values smaller than 0.05 were accepted as importance levels, being statistically significant.

Chromosomal abnormality risk of fetus is increased in pregnancies older than 35 years old. While the sensitivity of triple screening test is low, no risk was detected at abnormal values of maternal serum markers (AFP, HCG, E<sub>3</sub>). We did not determine the karyotype in the group that was evaluated because of family history, but we found a risk increase in pregnant women to which amniocentesis was performed because of a family history of chromosomal abnormality and baby with an abnormality. Recurrent pregnancy loss and fetal abnormality of USG groups were also detected to have an increase in risk for chromosomal abnormalities.

**Key words:** Amniocentesis Indications, Chromosome, Prenatal Diagnosis, Triple Test.

# 1.GİRİŞ

Genelde tedavisi olmayan genetik hastalıkların doğum öncesi tanı olasılığı, genetik alanında yüzyılımızda yaşanan en önemli gelişmelerden biridir. Teknolojik gelişmeler; tanının güvenilirliğinin artmasına, daha fazla hastalığa tanı konulabilmesine, hastalığın daha erken dönemde ve daha hızlı tanınabilmesinin yanı sıra tarama testlerinin gelişmesi ile yaygınlaşmasına da olanak sağlamıştır.

Kalıtsal hastalıkların önemli bir grubunu oluşturan kromozom hastalıkları gebeliğin erken dönemlerinde tanınabilir. Prenatal tanı, gebeliğin erken döneminde kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların belirlenmesi ve etik/yasal değerler çerçevesinde gebeliğin sonlandırılmasını kapsar.

Amacımız; prenatal tanının önemini, gereğini, kavramını yöremizde yerleştirmek ve sonuçlarımızı değerlendirmektir. Bu çalışmamızla, yapılmakta olan prenatal tanıların, endikasyon ve ön tanı uygunluklarını, elde edilen sonuçlarla ilişkilerini ve dolayısıyla hekimlerin bu konudaki yaklaşımlarının doğruluk derecesini ve laboratuvarımızın çalışmalarındaki başarı düzeyini belirlemek istedik.

Bu çalışmada kromozom anomalisi riski yüksek olan gebeliklerde karyotip amaçlı amniyosentez girişimleri uyguladık ve endikasyon-karyotip sonucu ilişkilerini değerlendirdik.

Bu değerlendirme sonucunda elde edilen bilgilerin, bundan sonraki çalışmalarımıza ışık tutucu, doğru yönlendirici etkisi olacağı kanısındayım.

## 2.GENEL BİLGİLER

Prenatal tanıda temel amaç, yaşam süresi kısıtlı, tedavisi olanaksız, ağır bedensel ve zihinsel defektlere yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için güvence vermektir. <sup>(1)</sup>

Gebelik esnasında uterustan amniyotik sıvının alınma yöntemine amniyosentez denilir. Alınan sıvıda fetal kaynaklı hücreler ve biyokimyasal ürünler bulunmaktadır. Fetal hücreler amniyon, cilt, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve respiratuar sistemden amniyotik sıvıya geçerler.

Amniyosentezlerin çoğu prenatal tanı amaçlıdır ve bunların büyük kısmı sitogenetik çalışmaları kapsar. <sup>(2)</sup>

Ayrıca fetal durum tayini ve fetal tedavi nedenleriyle de amniyosentez uygulanmaktadır. <sup>(2)</sup>

### 2.1.Prenatal Tanı

Prenatal tanı, ailede bir genetik kusurun varlığı veya bulunabilme riskine ilişkin yapılan işlemler bütünüdür.Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında 14 milyona yakın doğum üzerinden elde ettiği verilere göre konjenital ve genetik bozuklukların görülme sıklığı bin canlı doğumda 42'dir.Bu veri içerisinde kromozom anomalilerinin görülme sıklığı ise bin canlı doğumda 3,2'dir. <sup>(3)</sup>

Kendiliğinden olan düşüklerin sıklığı ve bunların genetik alt yapısı net bilinmediğinden dolayı da gerçek insidansı hesaplamak zordur. Ve halen genetik hastalıkların pek çoğunda kesin tedavi söz konusu değildir. Bu nedenle genetik hastalıklarda tedaviden çok, korunma modelleri (prevantif yaklaşımlar) ön plana çıkmıştır.

Prenatal tanının amacı, gebeliğin etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fetusda, söz konusu genetik hastalığın bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır. Bunun sonucu olarak da, genetik hastalıkların ve doğumsal defektlerin perinatal mortalite oranlarını azaltmak ve ciddi klinik sorunlar olarak ön planda yer almalarını engellemektir<sup>(4)</sup>.

### 2.1.1.Prenatal tanı yöntemleri

Fetal tıbbın en önemli karakteristiği doktorun, hasta yani fetus ile doğrudan temas edememesidir. Bu nedenle özel tekniklere ihtiyaç vardır. Probleme ve problemin çözümü için kullanılacak laboratuvar tekniklerine göre farklı non invaziv ve invaziv teknikler kullanılabilir<sup>(5)</sup>.

#### 2.1.1.1.Non-invaziv yöntemler:

Fetal görüntüleme ve anne kanı üzerinden yapılan biyokimyasal incelemelerdir.

**Fetal görüntüleme:** Erişkin tıbbındaki gözlemlene ve tüm vücut görüntülemesinin karşılığıdır.

Günümüzde çok farklı rezolusyona sahip iki boyutlu klasik ultrason cihazları rutin olarak kullanılmaktadır. Üç boyutlu ultrasonografinin geliştirilip gerçek anlamda rutine girmesi ile işlem daha etkili hale gelecektir. Prenatal non-invaziv tanı yöntemleri içinde fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun olarak kullanılan yöntemdir.

Kompüterize tomografi düşük dozda radyasyonla kompüterize işlemlemeyle enine kesitlerde görüntüleme elde etmektir.

Magnetik rezonans görüntülemesi, güçlü magnetik alanlardaki dokularda, hareket eden hidrojen atomlarının saptanması esasıyla çalışır. Ancak hem pahalı, hem de fetal radyasyon etkilenmesinin endişesiyle kullanımı sınırlıdır.

**Maternal kan:** Non-invaziv yöntemler içinde maternal kan kullanılarak yapılanlar çok önemlidir. Biyokimyasal genetik bu durumda önem kazanmaktadır. Maternal kan, tanı çalışmalarından ziyade tarama çalışmalarında daha önemlidir.(İki'li tarama, Üç'lü tarama testleri, AFP,  $\beta$ HCG, E<sub>3</sub>, PAPP-A...)

Anne kanında folik asit, B12vitamini, homosistein ölçümleri olası problemlerin önlenmesinde önemlidir.

#### 2.1.1.2.İnvaziv yöntemler:

Fetus ve eklerine doğrudan müdahale etmektir.

**Amniyosentez:** İnvaziv teknikler içerisinde ilk uygulamaya giren amniyosentezdir. Ultrasonografi eşliğinde gebe uterusundan amniyotik sıvının bir iğne yolu ile aspire edilmesidir. Prenatal tanıda amniyosentez, kültür çalışmalarının

gelişmesi ve analitik kimyanın yeterli bir konuma gelmesi ile beraber gerçek yerini bulmuştur.

**Çölosentez:** Ekzoçöломik ( koryonik) boşluktan sıvı örneği alınmasına verilen isimdir. Bu yöntemle fertilizasyonun 28.gününden (menstruel yaşa göre 42.gün) 10.gebelik haftasına kadar ekzoçöломik boşluğa girilebilmektedir. Günümüzde genetik hastalıkların erken prenatal tanısı ve tedavisine fırsat verebilmektedir.<sup>(2)</sup>

PCR gibi DNA analizleri ve FISH gibi immunhistokimyasal teknikler ile prenatal tanı çalışmaları mümkündür.

FISH ( Flourescence In Situ Hibridization) ile kromozomal anöplöidilerden ancak X,Y, 13,18 ve 21 kromozomları ile ilgili olanlar saptanabilmektedir.

PCR kullanılarak orak hücreli anemi gibi tek gen bozuklukları çöломik sıvıda teşhis edilebilmektedir.

Çölosentezin erken gebelik haftalarında uygulanabilmesi, doğrudan fetal kökenli hücrelerin kullanılması, amniyon zarının zedelenmemesi avantajlarıysa da, fetal kayıp oranının yüksek olduğuna dair raporlar temel dezavantajını oluşturur. Ross ve ark. fetal kayıp oranını %25 olarak saptamışlardır<sup>(6)</sup>.

**Koryonik Villus Örnekleme (CVS):** Bu teknik ile koryon villusundan küçük bir örnek elde edilip, kromozom yapısı incelenir, biyokimya analizleri veya DNA testleri yapılabilir. En küçük koryon villus materyalinin sağladığı hücre sayısı bile 50 ml. amniyon sıvısının hücre sayısından daha fazladır ki bu prenatal tanıyı kolaylaştırır. CVS için en uygun zaman gebeliğin 71-90. günleri arasındır.

CVS endikasyonları, amniyotik sıvıda nöral tüp defekti için AFP düzeyi ve asetilkolin esteraz aktivitesi bakılması dışında amniyosentez ile aynıdır<sup>(2)</sup>.

CVS'in erken uygulanması, fetusa doğrudan müdahale olmaması, fetal zarlara hasar vermemesi ve özellikle DNA çalışmaları için avantaj kabul edilecek biçimde fazla materyal elde edilmesi nedeni ile tercih edilmektedir<sup>(7)</sup>. Ancak bunların yanında, klasik amniyosenteze göre göreceli olarak zor olması, alınan hücrelerin doğrudan fetal hücre olmaması, elde edilen materyalin mozaizm ve benzeri problemler nedeniyle klasik sitogenetik tetkikler için ideal olmaması, koryon villus örneklemesinin zayıf noktaları olarak görülmektedir.<sup>(7)</sup>

**Fetal Kan Örnekleme ve Fetal Biyopsi:** Yüksek rezolusyonlu ultrasonografinin gelişmesi sayesinde, doğrudan ultrasonografi rehberliğinde perkutan

göbek kordon kanı örneklemeesi yani “kordosentez” yapılabilir hale gelmiştir.<sup>(8)</sup> 12.gebelik haftası kadar erken dönemde uygulanmış olmasına rağmen, 20.gebelik haftasından önce uygulamak çok zordur.<sup>(9)</sup> Ayrıca işleme bağılı gebelik kayıp oranları 20.gebelik haftasından önce bariz şekilde daha yüksektir. <sup>(9)</sup>

Kordosentezlerin çoğı, fetal anomalilerden ötürü fetal karyotip elde etmede veya şiddetli anemi veya izoimmünizasyonda fetal hematokrit ölçmede kullanılır. Fetal trombosit sayımı, asit-baz durumu, antikor düzeyleri ve kan biyokimyası endikasyon uyarınca ölçülebilir.

Fetal biyopsi; bir genetik bozukluğu tanımak için diğere çeşitli dokulardan, özellikle fetal cilt, karaciğere ve kastan prenatal örnekleme yapılıp, bu dokuların incelenmesidir.

### **2.1.2.Genetik Hastalıkların Spektrumu**

Son gelişmeler, pek çok hastalıkta tamamen veya kısmen genetik faktörlerin rol oynadığını açıkça ortaya koymaktadır. Genetik faktörler ile ortaya çıkan bu bozukluklar, bugünün bilgileri paralelinde şu şekilde sınıflandırılabilir:

#### **2.1.2.1.Tek gen bozuklukları:**

Genler, biri anneden diğere babadan gelen eş kromozomlar üzerinde, aynı bölgede yer alan “bir çift allel” biçiminde bulunurlar. Tek gen bozuklukları, tek bir gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan klinik tablolarıdır. Genelde Mendel kalıtım kuralları çerçevesinde, ya bir tek mutant allel varlığında hastalığa yol açarlar (dominant kalıtım); ya da ilgili genin her iki şeklinin de anormal olduğu koşullarda belirginlik kazanır.<sup>(10)</sup>(resesif kalıtım)

Tek gen mutasyonları otozomal kromozomlar üzerindeki genleri ilgilendirdiklerinde otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) hastalıkları, cinsiyet kromozomlarındaki genlerle ilgili olduklarında ise, X’e bağılı dominant veya resesif hastalıkları belirlerler.<sup>(4)</sup> Kistik Fibroz, Fenilketonüri, Orak hücreli anemi ve konjenital adrenal hiperplazi 1500’ün üzerindeki OR; Akondroplazi, Marfan sendromu, nörofibrmatosis ise 3000’den fazla OD geçiş gösteren hastalıklara örnektirler. <sup>(4,10)</sup>

Duchenne Musküler Distrofisi, Frajil-X sendromu, testiküler feminizasyon X'e bağlı resesif ve Alport Sendromu, D-vitaminine dirençli raşitizm X'e bağlı dominant geçiş gösteren hastalıklara örnektir.

#### **2.1.2.2.Multifaktöriyel Kalıtım:**

Genetik hastalıkların çoğu multifaktöriyel kalıtım modeliyle ortaya çıkan hastalıklardır. Çok sayıda minör mutant gen ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi söz konusudur. Özel bir kalıtım modeli göstermezler ve yineleme riski tek gen kalıtım modelinden daha düşüktür. Birinci derece akrabalar arasında bu oran yaklaşık %4-10'dur. İzole nöral tüp defektleri, izole yarık damak ve/veya dudak, p lor stenozu multifaktöriyel kalıtım örneklerinden bazılarını oluşturur.<sup>(4)</sup>

#### **2.1.2.3.Mitokondriyal Kalıtım:**

Kalıtsal hastalıkların bazıları nükleer genleri ilgilendiren Mendel kalıtımına uygunluk göstermemektedir. Mitokondriler çekirdekten ayrı olarak kendilerine özgü DNA ve kromozoma sahiptirler. Ve genetik bilgi maternal olarak aktarılır. Leber'in kalıtsal optik atrofisi bilinen en iyi örnektir. <sup>(4,10)</sup>

#### **2.1.2.4.Kromozom Bozuklukları:**

Genetik bilgi kromozomlarda taşınmaktadır. Ve insan kromozomları gamet hücreleri hariç, tüm hücrelerde 46 adettir. 46 kromozomun 22 çiftini otozomal kromozomlar, bir çiftini ise kadınlar XX, erkeklerde XY olmak üzere cinsiyet kromozomları oluşturur. Somatik hücrelerdeki 46 kromozom "diploid" yapıyı simgeler ve 2n olarak anılır. Gamet hücreleri ise "haploid" sayıda (n) yani 23 kromozom içermektedir.

Kromozomlar büyüklük ve sentromerlerine göre sıralanırlar. Sentromer kromozomu kısa (p) ve uzun (q) kollarına ayırır. Sentromer lokalizasyonuna göre kromozomlar "metasentrik", "submetasentrik" ve "akrosentrik" olarak adlandırılır. Büyüklük ve sentromerlerine göre kromozomlar 7 grupta incelenirler:

A grubu:1-2-3 ; B grubu: 3-4 ; C grubu: 6-7-8-9-10-11-12 ve X ; D grubu: 13-14-15 ; E grubu: 16-17-18 ; F grubu: 19-20 ; G grubu: 21-22 ve Y kromozomlarını içerir.

Her insana özgü bu tip bir kromozom dizilimine “karyotip” veya “karyogram” adı verilmektedir.

Kromozom bozuklukları sayısal ya da yapısal olarak 2 ana gruba ayrılır:

**a) Sayısal bozukluklar:** Kromozom sayısındaki artışlar temel kromozom sayısının (n) katları şeklinde oluyorsa, buna “**öplöidi**” denilir. Triploidi (3n) ve tetraploidi (4n) bunlara örnek olarak verilebilir. Genellikle iki sperm ile olan döllenme veya sperm ya da ovumun olgunlaşma bölünmelerinden birinde yetersizlik sonucu diploid gamet oluşmasıyla ortaya çıkar. Temel mekanizma ise çekirdek bölünmesinin olduğu halde sitoplazma bölünmesinin olmamasıdır.

**Triploidi:** Poliploidinin en sık rastlanılan şeklidir (3n=69). Her kromozomdan fazladan birer tane daha bulunması ve dolayısıyla total kromozom sayısının 69 olması durumudur. Triploidi anneye ya da babaya ait iki adet haploid yapıyı içerir. Bu vakalar gebeliğin erken dönemlerinde düşükle sonuçlanır. Anormal kromozomlu ilk trimester kayıplarının %25’i ve tüm abortus olgularının %10-15’inde triploidiler sorumludur.

Normal kromozom sayısından bir eksik (2n-1) veya bir fazla (2n+1) olan dizilişler ise “**anöplöidi**” olarak isimlendirilir. Anöplöidi oluşumunda ise iki temel mekanizma söz konusudur:

**1.Nondisjunction:** 1. veya 2. mayotik bölünme sırasında iki ayrı hücreye gitmesi gereken bir kromozom çiftinin her iki üyesinin birbirinden ayrılmayıp birlikte bir tek hücreye gitmesi olayıdır. Bu hatalı gamet, söz konusu kromozomdan normal olarak bir tane içeren karşı cinsteki gametle birleşince oluşan zigotta, bu kromozomdan 2 yerine 3 tane bulunmakta ve böyle bir hücreye trizomik hücre adı verilmektedir. Bu kromozomu taşımayan diğer hatalı gamet ise normal olarak bu kromozomdan bir tane taşıyan karşı cinsten gametle birleşince oluşan zigotta 2 yerine bu kez bir tane kromozom bulunmakta ve böyle bir hücreye ise monozomik hücre adı verilmektedir.

**2.Anafaz gecikmesi:** Kromozomların anafazda kutuplara göçü sırasında oluşan bir hata sonucu kromozomlardan bir tanesi, yeni meydana gelen yavru hücrelerin dışında kalmakta veya diğer grup kromozomlar ile beraber diğer hücrelere gitmektedir. Nondisjunction sonucunda oluşan hücrelerin yarısı mutlak suretle monozomik, diğer yarısı ise trizomik olmaktadır. Ancak anafaz gecikmesi sonucunda oluşacak hücreler için 2 ayrı olasılık söz konusudur:

1.Yarısı normal , diğer yarısı monozomik



2.Yarısı trizomik , diğ er yarısı monozomik

Diploid kromozom sayısından bir fazlalık, trizomi olarak adlandırılır; bir eksik diziliş ise monozomiye simgeler ve 45 kromozom vardır. Bu tip an oploidilerde en sık görülen klinik  rnekler “Down Sendromu: Trizomi21”, “Klinefelter Sendromu: 47,XXY” ve “Turner Sendromu: Monozomi X (45,X)’dir. <sup>(11)</sup>

**Down Sendromu:** 21 nolu kromozomun trizomik olması sonucu oluşan bu kromozom hastalığının fenotipik bulguları ilk defa İngiliz doktor John Langdon Down tarafından 1866’da tanımlamıştır. Hastalığın fenotipik görünüşü Mongol ırkına benzediğı için daha önceleri “mongolism” olarak bilinmekteydi.

Down sendromu olan çocukların sitogenetik tipinin bilinmesi hem hastaya kesin tanı konulması, hem de Down sendromlu  ocuğ a sahip olan ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. <sup>(11)</sup>

Down sendromunun sitogenetik tipleri:

**I)Reguler Trizomi:** 47,XX+21 ; 47,XY+21 .Tüm hastaların %94’ n  oluşturur. Oluş mekanizması maternal mayotik bölünmedeki kusurdan kaynaklanmaktadır ve 21 nolu kromozomun ayrılmasındaki başarısızlık olarak tanımlanır. Bu olgu anne yaşı ilerledikçe daha çok kendini göstermektedir. <sup>(12,13)</sup>

**II)Translokasyon tip Down sendromu:** D/G ( t13/21, t14/21, t15/21). Down sendromlu olguların %3,6’sı kromozomlardaki yapısal düzensizlikler nedeniyle oluşurlar. Anne yaşı gençtir ve yapısal düzensizlik taşıma olasılıkları daha yüksektir. Ebeveynlerden birinde böyle bir translokasyon taşıyıcılığı var ise gebelik; %25 translokasyon Down, %25 dengeli translokasyon, %25 monozomik, ki bu fetuslar abortus ile sonuçlanır ve %25 normal olacaktır. <sup>(12,13,14)</sup>

**III)Mozaik tip Down sendromu:** 46,XX/47,XX+21 (Normal+Reguler Down)

46,XX/46,XX t(13/21) (Normal+Translokasyon tip Down) %2,4 oranındadır. Fakat bunların anne ve babaları kromozomal bakımdan normal kişilerdir.

Vaka mozaik, translokasyon veya reguler Down sendromu da olsa, hepsi de aynı oranda mental retarde olacaktır. <sup>(12,13,14)</sup>

**Edwards Sendromu:**1960 yılında Edwards, 18 nolu kromozomun trizomisini belirlemiştir. G r lme sıklığı 6000-8000 doğumda bir olup, kızlarda 3 kat fazla görülmektedir. Trizomi 18 etiyolojisinden ileri anne yaşı sorumlu tutulmaktadır. <sup>(13,14)</sup> Kromozomal olarak normal ebeveynlerde kromozomal nondisjunction sonucu gelişir.

**Patau Sendromu:**1960 yılında Patau Trizomi 13 sendromunu tarif etmiştir. Yaklaşık 5000 doğumda bir görülür. Kromozomal nondisjunction ileri maternal yaştaki olgularda gözüktür. Translokasyon tipi trizomik olgularda anne veya baba taşıyıcı olabilir ki böylelerinin sonraki çocukları da hastalık riskini taşır. Patau sendromlu vakaların %8'i spontan abortus ile sonuçlanmaktadır. Bunlardaki tekrarlama riski de oldukça yüksektir. <sup>(14)</sup>

**Klinefelter Sendromu (47,XXY):** İnsan seks kromozomu anomalisinin ilk rapor edildiği hastalıktır. İnsidansı 500-1000 erkek canlı doğumda 1 ve 300 spontan abortusta 1 oranında saptanır. Olguların yaklaşık yarısı paternal I.mayozdaki hatalardan, 1/3'ü maternal I.mayozdaki hatalardan ve geri kalanı II.mayozdaki hatalardan veya postzigotik bir mitotik hatadan kaynaklandığı bulunmuştur. Maternal I.mayoz hataları ile asosiye olan olgularda yaş artmış durumdadır.

Klinefelter hastalarının %10-15'i mozaik karyotipe sahip olup, en sık görüleni 46,XY/47,XXY'dir. 47,XXY karyotipinden daha başka birkaç Klinefelter sendromu ilave X kromozomu içerir. ( 48,XXXY ; 49,XXXXY) Bu da daha büyük derecedeki dismorfizm, daha defektif seksüel gelişim ve daha şiddetli bir mental bozukluk sebebidir. <sup>(13)</sup>

**Turner Sendromu:** Diğer seks kromozomu anöploidilerinden daha az yaygındır. İnsidansı 5000 canlı kız çocuğunda 1'dir. En sık kromozomal yapı 45,X'dir. Spontan abortuslarda çok yüksek bir sıklıkla bulunur ve bütün kromozomal olarak anomalili olan spontan abortusların %18'inden sorumludur. Genellikle tek X maternal orjinelidir; diğer bir deyişle mayotik hata genellikle paternaldir.

**b)Yapısal bozukluklar:** Kromozomlarda kırıkların oluşması, bunu takiben kırık bölgesindeki DNA yapısında komplementer baz çiftleri aracılığı ile yeni yapıların belirlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Sayısal kromozom bozukluklarına kıyasla enderdir. En sık görülen yapısal kromozom bozuklukları şunlardır:

**Translokasyon:** Yapısal düzensizlikler içinde en önemli grup translokasyonlardır. Genelde homolog olmayan 2 kromozom arasında genetik madde değişimi şeklinde ortaya çıkar. Bu değişim genetik yapıda bir kayıba neden olmazsa **dengeli translokasyondan** söz edilir. Bu tip yapısal değişiklikler genelde fenotipte bir bozukluğa yol açmazlar. Translokasyon sonucu genetik madde kaybı gerçekleşirse

dengelessiz translokasyondan bahsedilir ki bu daima fenotipik bozukluklar ile beraberdir.<sup>(4)</sup>

Dengeli translokasyon dışındaki her tür yeni yapılanma fenotipik bozukluklar açısından büyük riskler getirir. Akrosentrik kromozomlar arasındaki translokasyon **Robertson tipi**, diğerk kromozomlar arası translokasyon ise, **Resiprokal** (iki kromozom arasında karşılıklı parça değışimi) translokasyon adını alır. <sup>(4)</sup>

Dengeli translokasyon taşıyıcıları ile ilgili önemli nokta, böyle kişilerin çocuklarında ortaya çıkabilecek anormal dağılım sebebiyle trizomik ve monozomik oluşumların gözlenebilmesi riskidir. Örneğın sıkça rastlanılan translokasyonlardan biri olan t(14,21) translokasyonu taşıyan bir kişi için dağılım şöyledir: <sup>(11)</sup>

1adet monozomi 21 , 1adet trizomi 21 , 1 adet monozomi 14 , 1 adet trizomi 14, 1 adet normal , 1 adet dengeli translokasyon

Dengeli translokasyon taşıyıcısı eşlerden dengelessiz yapıda kromozom yapısına sahip bebek doğıumu durumunda terminasyon gerektiren fenotipik bozukluklar söz konusudur.<sup>(11)</sup>

**Delesyon:** Kromozomda belirli bir parçanın kaybını simgeler.Genetik materyal kaybı ile birlikte olduğıundan zihinsel ve bedensel zrlere neden olur. Klinikte en iyi bilinen rnekleri Cri-du-chat sendromu (del 5p) ve Wolf-Hirschhorn Sendromu (del 4p)'dir.<sup>(4,15)</sup>

**Duplikasyon:** Kromozomun belirli bir bölgesindeki genetik materyalin, iki doz halinde olması sonucunda ortaya çıkar. Sonuçta genetik materyal fazlalığına yol atıklarından delesyonlar gibi, bozuk fenotip ile birlikteledirler. <sup>(4,15)</sup>

**İzokromozom:** Kromozomun mayoz II'de sentromerden transvers bölünmesi ile ya da sentromere bitişik bölgede kardeş kromatidler arasında translokasyon sonucu ortaya çıkar. Yapısal görüntü kromozomun kollarından birinin olmayışı, diğerkinin ise duplikasyonu biçimindedir. Kromozom seti fazla olan kromozom kolu için trizomik, eksik olan kromozom kolu için monozomik olduğıundan daima fenotipik değışiklik ile birlikteledir. En sık görülen izokromozom, X kromozomunun uzun koluna ait olan i(Xq)'dur. Turner sendromuna neden olmaktadır. <sup>(4)</sup>

**Ring(halka) kromozom:** Kromozomun iki ucunda oluşan kırık sonucu, bu uçların birleşmesi ile ortaya çıkar. Genetik materyal kaybına ve dolayısı ile fenotipik bozukluklara yol açar ve sıklıkla X kromozomunu ilgilendirir. <sup>(4)</sup>

**İnversiyon:** Aynı kromozomda iki kırık noktası arasındaki bölgenin 180 derecelik bir dönüşten sonra birleşmesi sonucu oluşur. İki tip inversiyon mevcuttur: İnverte olan bölgede sentromerin de olduğu perisentrik ve sentromer içermeyen bölgenin olduğu parasentrik olanlardır. İnversiyonlar genelde dengeli kromozomal değişiklikleri yansıttıklarından fenotipik bozukluklara yol açmazlar. En sık görülen inversiyon tipi 9. kromozomdaki inversiyondur. Inv(9) (p11 q12), normal popülasyonda %1 oranında görülür. Genelde fenotipik bozukluğa yol açmaz ve anormal fetus açısından artmış bir risk yaratmaz. Ancak diğer kromozomlardaki inversiyonlar, rekombinasyon olayı sonucu, fetusda anomaliye neden olabilmektedir. <sup>(4)</sup>

Dengesiz sayısal ve yapısal kromozom bozuklukları sıklıkla gebeliğin erken dönemlerinde düşükler ve ölü doğumlara neden olurlar. Doğuma erişen gebelikler ise zihinsel ve bedensel özürlü, konjenital malformasyonu olan bebekler ile sonlanır.

**Marker kromozom:** Çoğu zaman normal kromozom yapısına ek olarak görülen, genellikle küçük ve mozaik yapıda, klasik bantlama yöntemleriyle orjini belirlenmeyen kromozomlardır.

## 2.2. Amniyosentez

Fertilizasyon sonrası 12. günden itibaren embriyonal yapıya bitişik primitif amniyon ile çevrili bir yarık gelişmeye başlar. Bu yarıktan amniyon kesesi hızlı bir şekilde gelişme gösterir. Kese içinde amniyon sıvısı birikir. 12. gebelik haftasında 50 ml’lik amniyon sıvısı söz konusudur. Amniyon sıvısı 16-20. gebelik haftaları arasında  $300 \pm 100$  ml’lik bir miktara ulaşır. 36-38. gebelik haftalarında ise ortalama 1 litreye ulaşır.<sup>(2)</sup> Amniyon sıvısı, amniyon zarındaki hücreler, desidua hücreleri ve fetusun kendisinden salgılanan (başta fetal idrar) sıvılardan oluşur.

Amniyon sıvısındaki bu zengin içerik onu biyokimyasal, endokrinolojik, hematolojik, sitolojik ve genetik çalışmalar için cazip kılar.

### 2.2.1. Amniyosentez İşleminin Tarihçesi:

Prenatal tanı amaçlı kullanılan invazif girişimlerin en eskisi olup, en sık kullanılan ve morbiditesi en az olan yöntemdir. Yüz yıldır kullanılmaktadır. İlk olarak 19. yüzyılda polihidramniyoz tedavisinde, sonraları amniyografi ve gebeliğin elektif sonlandırılması sırasında kullanılmıştır.<sup>(16)</sup> İzomünizasyonla komplike olmuş

gebeliklerin yönetiminde amniyosentez, tanısal amaçlı bir yöntem olarak popülerite sağlamıştır.

Genetik amniyosentez ise yaklaşık 30 yıldır kullanımdadır. Fuch ve Riis 1956'da amniyosentez ile elde edilen hücrelerde seks kromatinlerinin analizi ile ilk prenatal cinsiyet tanısını bildirdiler.

Steele Breg'in<sup>(17)</sup> amniyotik sıvı hücrelerinin kültürlerinden başarılı bir şekilde insan karyotipi belirlenmesini bildirdiği 1966 yılında, insan sitogenetiği yepyeni bir alan olarak ortaya çıktı.

Bir yıl sonra bir kromozomal anormalliğe ait ilk prenatal tanı bildirildi.

Trizomi 21 tanısı ilk olarak 1968'de Valenti'nin grubu tarafından konuldu.

### **2.2.2.Amniyosentez İşleminin Teknik Yönleri**

Amniyosentez öncesi, fetal canlılık, gebelik yaşı, fetusların sayısı, plasental yerleşim, amniyotik sıvının yeterliliği ve işlemin performansını etkileyebilecek uterin myom ve fetal herhangi bir anomalinin olup olmadığını ortaya koymak için ultrason yapılmalıdır.

#### **2.2.2.1.Gebelik yaşı:**

Amniyosentez, 10. gebelik haftası ile term arasındaki bütün gebelik haftalarında yapılabilir. Standart genetik amniyosentez ise, genellikle transabdominal yoldan 15. gebelik haftasından sonra, sık olarak 16-18. gebelik haftaları arasında yapılır. 20. haftaya kadar da uygulanılabilmektedir.

**Erken amniyosentez:** 15 gebelik haftası ve daha küçük gebelik haftalarında yapılan amniyosentezdir. Erken sitogenetik tanı ve nöral tüp defektlerinin değerlendirilmesinde AFP (alfa-fetoprotein) ve AK (asetil kolinesteraz) belirlenmesi için amniyotik sıvının elde edilmesini sağlar.<sup>(18)</sup>

Ancak amniyotik sıvı hücre kültürü başarısı ve hücrelerin canlılığı açısından Nelson ve Energy,<sup>(19)</sup> en fazla yaşayabilir hücre oranının 13-16 gebelik haftaları arasında elde edilebildiğini gösterdiler. Ayrıca Strippar,<sup>(20)</sup> 13 gebelik haftasından küçük gebeliklerde gerçekleştirilen amniyosentez sonrası, 2 hafta içinde ve gebeliğin 28.haftasından önce, kromozom olarak normal fetustaki spontan fetal kayıp hızının arttığını bildirmiştir.

#### **2.2.2.2. Çoğul gebeliklerde amniyosentez:**

Amniyosentezin çoğul gebeliklerde uygulanması ile ilgili değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. Uygulamada sıklıkla tercih edilen, ilk keseden yapılan aspirasyondan sonra kese içine bir miktar boya (indigo carmine) bırakmaktır.

Bu yöntem son yıllarda real-time ultrasonların iyi gözlem sağlayarak ayrı ayrı keselere giriş imkanı vermesi nedeni ile geri planda kalmaya başlamıştır.

#### **2.2.2.3.İğne seçimi:**

Amniyosentez uygun spinal iğnelerle yapılır. İğne genişliğinin 20-22 gauge arasında olması önerilir. Daha kalın iğnelerle, artmış fetal kayıp insidansı arasında paralellik vardır. Daha ince iğneler amniyotik sıvı eldesinin zamanını uzatır ve intraoperatif manipülasyonlar gerekirse rehberlik yapmak zorlaşır. Spinal iğnenin standart uzunluğu ise 8,89 cm'dir.

#### **2.2.2.4.Ultrason:**

Ultrason amniyosentez işleminin entegre bir parçası haline gelmiştir. Ultrasonografinin rehberliğindeki amniyosentez teknik terimi, amniyotik kavite içine körlemesine girmek yerine, amniyosentez öncesi iğnenin giriş yeri seçimi için ultrasonografinin kullanımını gösterir.

#### **2.2.2.5.Operatif teknik:**

Ultrason incelemesi sonrası, geniş sınırlı cilt asepsisi (genellikle Povidon İyot ile) sağlanır ve bölge örtülür. İğnenin girişi ultrasonografik izlem altında yapılır. İğnenin girişi için plasenta, lokalize kontraksiyon, uterin leiomyoma veya umbilikustan kaçınılacak bir yer seçilir. Direkt sonografik görüntüleme altında iğneyle transduserin yanından amniyotik boşluğa girilir. Uterusa girdikten sonra enjektör iğneye monte edilir. Hafif bir negatif basınçla aspirasyon yapılır. Aspire edilen amniyotik sıvının ilk 0,5ml'si olası maternal hücre kontaminasyonunu azaltmak için atılır. Yeni enjektör takılır ve 15-20 cc amniyotik sıvı iki ayrı enjektöre çekilir. Takiben iğne çıkarılır ve işlem sonu fetal kardiyak aktivite ultrason ile kontrol edilir.<sup>(2,16)</sup>

Ayrıca işlemde başarısızlık halinde bir günde en fazla iki kez iğne ile uterusa girilmelidir.

#### **2.2.2.6.Alınan sıvı örneğinin değerlendirilmesi:**

Alınan örnek vakit kaybetmeden analiz işlemlerinin yapılacağı laboratuvara gönderilir. Santrifüje konarak tüm hücrelerin tüpün dibine inmesi sağlanır. Üstteki sıvının bir kısmı spina bifidayı saptamak amacıyla AFP analizi için alınabilir. Dipteki hücreler antibiyotikli medyum (kültür sıvısı) içeren kültür kaplarına aktarılır. İnkübatöre konur ve hücrelerin gelişmesi sağlanır.

Üreme 10-15 gün alır, nadiren 3-4 hafta kadar uzun sürebilir. Yeterli hücre veya koloni elde edildiğinde örnek inkübatörden alınır ve preparasyon işlemi uygulanır. Genellikle en az 15 hücre analiz edilir. Kromozomlar bantlama yöntemiyle boyanarak sayılır ve her birinin yapıları tek tek incelenir. Bu amaçla teknik özellikleri yüksek mikroskoplar veya görüntü analiz sistemleri kullanılır. Bir veya iki hücrenin kromozomları fotoğraflanır. Her bir kromozom kesilir, karşıt üyesi ile eşlenir ve numerik sırasına yerleştirilir. Bu işleme “karyotipleme” adı verilir.<sup>(11)</sup>

#### **2.2.2.7.Testin başarısızlığı:**

En tecrübeli ellerde bile test başarısız olabilir ve yaklaşık vakaların %1’inde testin tekrarlanması gerekebilir. Ya yeterli miktarda sıvı elde edilmemiştir ya da laboratuvar işlemlerinde problem olmuştur. Nadiren laboratuvara yeterince iyi ve uygun örneğin ulaşmasına rağmen açıklanamayan bazı nedenlerle bebek hücreleri üremez ve analiz edilemez. Üreme başarısızlığından biri, alınan sıvıda bakteri kontaminasyonudur. Örnek çok kanlı ise yine laboratuvar zorlanır.

#### **2.2.3.Amniyosentez İşleminin Komplikasyonları**

Amniyosentez işleminin riski genelde %1 olarak verilmekle beraber deneyimli merkezlerde bu risk %0,3'lere kadar inmektedir.<sup>(11)</sup>

##### **2.2.3.1.Maternal akut komplikasyonlar:**

Ağrı, kanama ve amniyotik sıvı sızıntısı işlem sonrası hemen ortaya çıkabilen komplikasyonlardır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ağrı %12,1 oranında saptanırken, sadece USG uygulananlarda bu oran %5,8 olarak bulunmuştur. Vaginal kanama ile ilgili yapılan başka bir çalışmada standart amniyosentez sonrası %0,2 oranında kanama gözlenirken, erken amniyosentezde bu oran %1,9 olarak

saptanmıştır.<sup>(21)</sup> Amniyotik sıvı sızıntısı erken amniyosentezde %2,9-3,5 oranında izlenirken, standart amniyosentezde bu oran %0,2-1,7 olarak bildirilmektedir.<sup>(21)</sup>

#### **2.2.3.2.Enfeksiyon:**

Uygun koşullarda yapıldığı takdirde intraamniyotik enfeksiyon gelişme şansı son derece düşüktür. 239 olgunun incelendiği bir çalışmada bu oran %0,42 olarak bildirilmiştir.<sup>(22)</sup> Ancak, standart amniyosentez sonucu gelişen sepsise bağlı anne ölümü dahi bildirilmiştir.

#### **2.2.3.3.İzoimmunizasyon:**

Amniyosentez sonrası immunizasyon oranı literatürde %1,4-3,4 olarak bildirilmektedir.<sup>(23)</sup> Normal bir gebelikte bu oran %1,1-2,2 kadardır. Ayrıca, ABO izoimmunizasyon riskini azaltmak amacıyla transplasental girişimden kaçınılması ve Rh uyuşmazlığı bulunan gebeye intramusküler 100-300 mikrogram anti-D immunglobulin(Ig) yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>(24)</sup>

#### **2.2.3.4.Fetomaternal transfüzyon(FMT):**

FMT, işlem sonrası Kleihauer-Betke testi gerçekleştirilerek veya işlem öncesi ve sonrasında maternal serum AFP ölçülerek belirlenebilir. AFP yöntemi daha sensitiftir. FMT, izoimmunizasyona yol açabilmesi ve gebelik kayıplarının sıklığındaki artış açısından önemlidir.

Mennuti ve arkadaşları,<sup>(25)</sup> maternal serum AFP artışı olan hastalarda, artış olmayanlara oranla daha sık spontan düşük olduğunu bildirmişlerdir. (%14'e karşı %0,98)

FMT, uterus ön duvarına yerleşmiş olan plasenta ile daha sık görülmektedir.

#### **2.2.3.5.Fetal kayıp:**

Amniyosentezin önemli komplikasyonlarından biridir. Genel olarak kabul edilen amniyosentezin fetal kayıp oranını %1 artırdığıdır.<sup>(24)</sup> Spontan abortus oranını ortalama %1,5 olduğunu kabul edersek amniyosentez bu oranı ortalama %2,4'e çıkarmaktadır.

Kanada'da yapılan bir çalışmada 3691 olgu erken ve standart amniyosentez sonrası 20.gebelik haftası sonuna kadar takip edilmiştir. Bu araştırmada erken



amniyosentez grubunda fetal kayıp oranı %2,7; standart amniyosentez grubunda %0,5 olarak saptanmıştır. Fetal kayıpla ilgili faktörleri araştırdıklarında ise, amniyotik sıvı sızıntısı, vaginal kanama ve operatörün olguyu zor olarak nitelemesinin fetal kayıpla korelasyon gösterdiklerini bulmuşlardır.

Maternal risk faktörlerinden hipertansiyon, artmış vücut kitle indeksi ve gebelik sayısının 3'ten fazla olmasının da fetal kayıpla korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.<sup>(26)</sup>

Fetal kayıpların amniyotik sıvının anormal renkte olduğu olgularda, ultrason ile anomali saptanan fetuslarda ve işlem esnasında fetal kalp atım hızı beklenenden fazla olanlarda daha sık görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır.<sup>(27,28)</sup>

#### **2.2.3.6.Kanlı örnek:**

Kanlı amniyotik sıvı, fetal kanama, maternal kanama veya her ikisinin birlikte görülmesi sonucu olabilir. Roz ve arkadaşları,<sup>(16)</sup> kanla karışmış amniyotik sıvının klinik önemini belirlemişlerdir. 766 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, kanlı örnek sıklığını, amniyotik sıvının ilk 2cc'inde %25 oranında saptamışlardır. Maternal kontaminasyon (%84,4) en sık olarak görülmüştür. Ve spontan düşük sıklığının, kanlı amniyon sıvısı olan kadınlarda (%6,6), temiz amniyon sıvısı olan kadınlara (%1,7) oranla, önemli ölçüde fazla olduğu görülmüştür.

#### **2.2.3.7.Çoğul iğne girişi:**

American Collaborative Study<sup>(16)</sup> çalışması ikiden fazla iğne girişi sonrası spontan düşük ve ölü doğum sıklığında artış olduğunu göstermiştir. Ancak ultrasonografik monitorizasyon tekniklerinin ilerlemesiyle çoğu çalışmada hastaların %2'sinden azına birden fazla iğne girişine gerek duyulmuş ve dolayısıyla diğer araştırmalar giriş sayısı ve fetal kayıp arasındaki ilişkiyi gösterememişlerdir.

#### **2.2.3.8.Neonatal respiratuar distres:**

Amniyotik sıvı volümündeki değişiklik veya kronik amniyotik sıvı sızıntısı pulmoner gelişimi bozarak solunum problemi oluşturabilir. Ve amniyosentez yapılan olgularda doğum sonrası neonatal respiratuar distres sorunu yaşanabilmektedir. 695

gebelerde yapılan bir çalışmada standart amniyosentez sonrası %1,6; erken amniyosentez sonrası %2,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>(29)</sup>

#### **2.2.3.9.Ortopedik anormallikler:**

Talipes ekinovarus ve kalça çıkığıının amniyosentez yapılan olgularda ortaya çıkabileceğine dair bilgiler literatürde bulunmaktadır.<sup>(26)</sup>

#### **2.2.3.10.Diğer komplikasyonlar:**

Geçmişte yapılan körlemesine amniyosentez yerine ultrasound eşliğinde yapılanlar sayesinde iğne yaralanmaları oldukça nadir görülmektedir.

Ciltte skar oluşturan lezyonlar bildirilmiştir.<sup>(30)</sup>

Amniyosentez sonrası doğan bebeklerin, okul çağına kadar olan gelişimleri de araştırılmıştır. Mental, motor gelişimleri ve diğer sağlık parametrelerinde önemli bir sorun saptanmamıştır.<sup>(32)</sup>

#### **2.2.4. Amniyosentez İşleminin Kontrendikasyonları**

Uterusu çepeçevre kuşatan barsak gibi, işlemin teknik yönünü ilgilendiren durumlar hariç tutulursa, amniyosentezin mutlak kontrendike olduğu bir hadise yoktur. Bununla birlikte HIV gibi maternal enfeksiyonlar veya diğer kan yoluyla geçen (örneğin HepatitB gibi) enfeksiyonlar rölatif kontrendikedir. Çoğu otör işlemde önce HIV ile enfekte gebelerde ek bir zidovudin dozu ile amniyosentezi önermektedir.<sup>(32)</sup>

Hepatit B virüs antijeni pozitif olan 15 gebe içeren bir yayında<sup>(33)</sup> yapılan amniyosentez sonrası infantların hiçbirinde enfeksiyon saptanmamıştır. Bununla birlikte sadece iki hastada HBe Ag'i pozitif olarak tespit edilmiş ve %95 güven aralığıyla transplasental geçiş %22 olarak verilmiştir.

Diğer rölatif kontrendikasyonlar ise, maternal koagulopati, antikoagulan kullanımı ve benzer durumlardır.

## 2.3.Amniyosentez Endikasyonları

### 2.3.1.Prenatal Tanı Amaçlı

#### 2.3.1.1.Kromozom analizi gereken durumlar:

**a)İleri maternal yaş:** Prenatal tanı endikasyonları içerisinde en geniş grubu oluştururlar. Pek çok ülkede yaş sınırı 35’dir, ancak yaş sınırı 33 ya da 37 olan ülkelerde söz konusudur. İkiz gebeliklerde bu yaş sınırı 31’e kadar inmektedir.<sup>(34)</sup> İlerleyen anne yaşına paralel olarak fetusda kromozom anomalilerinin görülme oranı da artmaktadır.<sup>(4)</sup>

**Tablo 1.Annen yaşına bağlı olarak bebeklerde saptanabilecek kromozomal düzensizlik oranları <sup>(11)</sup>**

| <b>Anne yaşı</b> | <b>Canlı doğan Down sendromlu bebek oranları</b> | <b>Amniyosentez ile saptanan Down sendromlu bebek oranları</b> | <b>Tüm dengesiz kromozomal düzensizlik oranları</b> |
|------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 21               | 1/1600                                           | -                                                              | -                                                   |
| 25               | 1/1300                                           | -                                                              | -                                                   |
| 29               | 1/1000                                           | -                                                              | -                                                   |
| 33               | 1/600                                            | -                                                              | -                                                   |
| 35               | 1/380                                            | 1/260                                                          | 1/110                                               |
| 36               | 1/290                                            | 1/200                                                          | 1/95                                                |
| 37               | 1/230                                            | 1/160                                                          | 1/80                                                |
| 38               | 1/180                                            | 1/120                                                          | 1/65                                                |
| 39               | 1/140                                            | 1/100                                                          | 1/55                                                |
| 40               | 1/110                                            | 1/75                                                           | 1/45                                                |
| 41               | 1/80                                             | 1/60                                                           | 1/34                                                |
| 42               | 1/65                                             | 1/45                                                           | 1/27                                                |
| 43               | 1/50                                             | 1/35                                                           | 1/22                                                |
| 44               | 1/40                                             | 1/30                                                           | 1/19                                                |
| 45               | 1/30                                             | 1/20                                                           | 1/15                                                |
| 46               | 1/25                                             | 1/17                                                           | 1/12,5                                              |
| 47-49            | 1/60                                             | 1/45                                                           | 1/18                                                |

Tablodaki amniyosentez sonuçları incelendiğinde ilginçtir ki, 16.gebelik haftasında amniyosentez ile saptanan Down sendromlu bebek oranı aynı yaştaki annelerin Down sendromlu canlı bebek doğurma riskinden daha fazladır. Bu farklılığın en önemli nedeni Down sendromu gibi herhangi bir anomalisi bulunan bebeklerin doğumdan önce kaybedilmeleri ve gebeliğin kendiliğinden sonlanma şansının yüksek olmasıdır. Bu nedenle anomalileri bulunan bebeklerin canlı doğum oranları beklenilenin daha altında karşımıza çıkmaktadır. Ortalama olarak gebeliğin henüz 16.haftasında canlı olan Down sendromlu bebeklerin 1/3 kadarı doğumdan önce, doğum esnasında veya doğumu takiben kısa süre içinde ölmektedir.

Bir kadının hayatı boyunca ürettiği tüm yumurtaları daha doğumdan itibaren ovaryumlarında primitif olarak bulunmaktadır. Yıllar geçtikçe, dolayısıyla bu ilkel yumurtalar yaşlandıkça, bunlara ait kromozomal anormalliklerin oluşması olasılığının arttığına inanılır.<sup>(11)</sup>

İlerleyen anne yaşı ile beraber oosit formasyonunda görülen nondisjunction insidansında artma, anöploid kuruluşların husule gelmesiyle sonuçlanır.<sup>(15)</sup> Mayoz bölünme esnasındaki bu nondisjunctionun patofizyolojisi ise tam olarak anlaşılmamıştır.<sup>(35)</sup>

Genel olarak yanlış bir değerlendirme; ilerlemiş anne yaşının sadece Down sendromu için risk faktörü olduğunun düşünülmesidir. Gerçekte Down sendromu karyotipi bu endikasyon ile yapılan amniyosentezlerin yarısındaki risk faktörüdür. Diğer yarısındaki riskler ise trizomi 18, Trizomi 13 gibi otozomal ve 47,XXY ve 47,XXX kuruluşları olan seks kromozomal anöploidileridir.<sup>(15)</sup> Fakat XYY ve 45,X olgularında ileri anne yaşı ile bir ilişki belirlenmemiştir.<sup>(36)</sup>

Dikkat çekici bir nokta, çoğunluğu ileri yaş ya da önceki anomalili doğum endikasyonları ile yaygın amniyosentez yapılan ülkelerde bu invazif girişimin genel popülasyonda kromozom anomali bebek doğum oranında bir azalma sağlayamamış olmasıdır. Çünkü, örneğin Trizomi 21 vakalarının %70 kadarı 35 yaşından küçük genç annelerden doğmaktadır.

**b)İleri paternal yaş:** Paternal yaşı 50'nin üzerinde olmasıdır. Ancak her ülkede kabul edilmemektedir.<sup>(24)</sup> İlerlemiş baba yaşıyla, anöploidinin artmış riskine dair görüşler olmakla beraber, görüşlerle ilgili destekleyici kanıtlar yoktur.<sup>(15)</sup>

İlerlemiş baba yaşıyla beraber, yeni otozomal dominant mutasyonların artışı ile ilgili değişikliklerin, muhtemelen spermatik germ hattında zaman içinde birikmesi ile oluşur.<sup>(15,37)</sup>

X-linked hastalıklardaki bir artış muhtemelen taşıyıcı kızlarda meydana gelen mutasyonlara bağlıdır. Ultrasonografi ile bazı otozomal dominant hastalıklar tanınabilir, fakat sensitivitesi düşüktür.<sup>(15)</sup>

**c) Habituel abortus:** Spontan abortus; 20. gestasyon haftasından önce veya fetal ağırlığın 500 gramın altında olduğu durumlarda gebeliğin sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Habituel abortus tanımı ise, ardışık 3 veya daha fazla spontan abortus için kullanılmaktadır.<sup>(37)</sup>

Erken spontan abortus fetuslarında, büyük çoğunluğu anöploidi olan kromozom aberasyonlarının, %25-60 arasında olduğu gösterilmiştir. Kromozom anomalisi saptanan spontan abortusların en büyük grubunu (%53), otozomal trizomiler oluşturmaktadır.<sup>(38)</sup> Otozomal trizomi saptanan I. trimester düşüklerinin yaklaşık 1/3'ü 16. kromozomun trizomisiidir. Spontan abortuslarda tek başına en sık görülen kromozom anomalisi olan monozomi X (Turner sendromu) sitogenetik bozukluk saptanan fetusların %20-25'ini oluşturur. Triploidi ise %16 olguda izlenir.<sup>(39)</sup>

Abortus materyalinde %3-4 arasında strüktürel (yapısal) anomaliler saptanmıştır. Bunların yarıdan fazlası da Robertson tipi translokasyonların anormal dağılımı sonucunda oluşur. Yapısal kromozom yeniden düzenlenmeleri sporadik abortus olgularında izlenebilirken, rekürren abortuslarda relatif olarak daha sık görülür.

Habitüel abortusta en sık gözlenen parental kromozom anormalliği dengeli translokasyondur ve sıklıkla trizomik konseptlerle sonuçlanır.<sup>(40)</sup>

Ebeveynlerden biri translokasyon taşıyıcısı iken, fetusta kromozom anomali riski amniyosentez verilerinde %11 olarak saptanırken, koryon villus çalışmalarında bu oran %40'a çıkabilmektedir.<sup>(4)</sup>

Bu nedenle, herhangi bir sebeple, açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan çiftlere gebelik durumunda prenatal tanı yapılması gerekir.

**d)Daha önce kromozom anomalisi olan abortus veya doğum hikayesi:**

Yapılan geniş araştırma serilerinde yenidoğanlarda kromozom hastalığına sahip olma riskinin 1/150 olduğunu göstermektedir. Kromozom abnormalitelerinin 1/3'ü otozomal anöploidi ve 2/3'ü ise seks kromozomal anöploididir. Kromozomal anomalilerinin aile bireylerinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da anne yaşı ile bağlantılı olması dışında, büyük çoğunluğunun aile içinde tekrarlama riski yoktur.

Ölü doğum veya neonatal ölüm olgularında çeşitli araştırma sonuçları %6-7 oranında kromozomal anomalilerin bulunduğu gösterilmiştir. Bunların %1'inden fazlası seks kromozom anomalisi, %3'ü otozomal trizomiler ve geri kalanları yapısal ve diğer anomalilerdir.<sup>(41)</sup>

Genel bir risk olarak anne yaşı ne olursa olsun Down sendromlu çocuktan sonraki bir çocukta risk %2 dolaylarındadır. Translokasyon tipi Down sendromunda durum farklıdır. Bunların bir kısmı kalıtsaldır. Translokasyon tipi bir kalıtımda translokasyon D-G grubu akrosentrik kromozomlar arasında ise, taşıyıcı anne ise risk %20, baba ise risk %2 dolaylarındadır. Bu olguların anne babası normal olduğu halde çocuklar Down sendromlu doğmaktadır. Ancak ebeveyn dengeli translokasyon taşıyıcısıdır. Buna karşılık iki 21 numaralı kromozomun meydana getirdiği kalıtsal G-G translokasyonu durumlarında her gebelik için risk %100'dür.

Translokasyon Down sendromu olgularının büyük çoğunluğunun anne yaşı 30'un altındadır. Translokasyon Down sendromlu olgu ailesinde yeni gebelikten önce ebeveyn karyotip tayini yapılmalıdır.

Mozaik Down sendromu olguları ise tüm olguların %2'sini oluşturur. Genetik danışma klasik olgularda olduğu gibidir.

Tekrarlayan abortusları olan çiftlerden yapılan çalışmalarda ise anne-babanın birinin dengeli kromozom anomalisi taşıma olasılığı yaklaşık %12 bulunmuştur.

**e)Eşlerde anormal karyotip:** Dengeli translokasyon taşıyıcıları, fetal kromozom anomalileri açısından en yüksek riski oluşturan kişilerdir. İnversiyon taşıyıcılarının bir kısmı da bu gruba girmektedirler. Anne veya babadaki dengeli translokasyonun ya da inversiyonun ilgili olduğu kromozom ve kırık noktaları paralelinde fetus, hafif ya da ağır malformasyonlar ve mental retardasyon gösterecektir.

Spontan düşük veya ölü doğum riski yüksek olan bu ailelerin sağlıklı bebek

olma şansı da bulunmaktadır. Bu nedenlerle ailelerin mutlaka genetik danışma alması ve tüm olasılıkları ve yaklaşımları detayı ile bilmeleri gerekmektedir.<sup>(4)</sup>

Eğer ebeveynlerden birisi D/G veya G/G translokasyon taşıyıcısı ise ve ailede bir translokasyonlu çocuğu varsa ikinci hamilelikte 16.haftada amniyosentez yapılmalıdır. D/G veya G/G translokasyon taşıyıcısı ise t13/21 , t14/21 , t15/21 veya t27/21 translokasyon olan ailelerde 4 olasılık vardır: %25 normal, %25 translokasyon Down, %25 monozomi, ki böyle fetuslar abortusla sonuçlanır ve %25 dengeli translokasyon olacaktır.

**f)Yakın aile bireylerinde kromozom patolojisi bulunması:** Ailesinde Down sendromlu çocuğu olan (kız kardeş , erkek kardeş vs.) kişilere ileri yaşta olmasa dahi amniyosentez yapılmalıdır. Regular Down sendromlu olan bazı aileler mevcuttur.<sup>(11)</sup>

**g)Daha önce karyotip tayini yapılmamış multipl major malformasyonlu infant doğum hikayesi:** Daha önceden multipl malformasyonlu çocuğu olan, ya da II.trimesterde multipl major malformasyonlu fetuslarda %30'a yakın kromozomal hastalık saptanmıştır. Bu olgu grubunda da prenatal tanı endikasyonu bulunmaktadır.<sup>(42)</sup>

**h)Üçlü testte yüksek risk:** 1980'li yıllarda maternal serumda AFP, human koryonik gonodotropin (HCG) ve konjuge olmayan estradiol (E<sub>3</sub>) ölçümüne dayanan üçlü tarama testi yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.<sup>(42)</sup> Üçlü test tüm anne adaylarına 15-20, ideal olarak 16-18. gebelik haftaları arasında önerilen bir kan testidir. Çünkü bu dönemde her üç parametrenin de, normal populasyonla riskli grup arasındaki dağılımları maksimum farklılıklar göstermekte ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeylere ulaşmaktadır.<sup>(43)</sup> Anne adayından alınan kanda üç ayrı hormon ölçümü yapılır. Hormon ölçüm sonuçları, anne adayının yaşı, kilosu, sigara kullanıp kullanmadığı gibi değişkenler ve gebelik haftasıyla birlikte özel bir bilgisayar programına girilerek işleme tabi tutulur. Bu işlem sonucunda anne adayının bebeğinde Trizomi 21 (Down sendromu), Trizomi 18 ve nöral tüp defekti (NTD) **varolma olasılığı** belirlenir. Hazırlanan üçlü test raporunda bu üç anormal durum için risk ayrı ayrı belirtilir.

Üçlü tarama testi ile %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %60 civarındadır. Yaygın kullanılan bir diğer tarama testi de 16-18 haftalar arasında nöral tüp defekti (NTD) tanısı için maternal serum AFP ölçümüdür.<sup>(44)</sup>

II.trimester üçlü tarama testinde Down sendromu haricinde anöploidi, trizomi 18, Triploidi ve seks kromozom anomalilerini de tespit etmek mümkün olabilir.

Tarama testlerinde kullanılan markerlerin düzeyi normal popülasyondaki ortalanca değerlerinin katları olarak ifade edilmektedir (MoM , multiples of median). Üçlü testte risk faktörü “multivariate Gaussian” algoritmalar ile hesaplanmaktadır. Hesaplamalar Down sendromu için ayrı, diğer trizomiler için ayrı ayrı yapılmaktadır. Alfa-fetoprotein, serbest estriol ve  $\beta$ HCG farklı trizomilerde farklı kan düzeyleri göstermektedir.

Günümüzde çok çeşitli programlar vardır.Üçlü test yerine “iki’li” veya “dört’lü” testler kullanılabilmektedir. Testden estriol çıkarılabilmekte veya inhibin ilave edilebilmektedir. Keza üçlü testte kimisi total insan koryonik gonadotropinine bakarken, diğerleri beta fraksiyonuna bakmaktadır.

“Cut off” değerleri de klinikten kliniğe 1/200 ile 1/270 arasında değişkenlik gösterebilmektedir.

**AFP:** 590 aminoasitten oluşan, %4’ü karbonhidrat olan bir glikoproteindir. İntrauterin hayattaki yapım yeri karaciğerdir. 12.haftaya kadar yolk salkta da yapılır.<sup>(44)</sup> AFP’nin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, fetus kanında steroid hormon taşıyıcısı olarak görev yaptığı düşünülmekte ve hücre çoğalması üzerinde de büyüme faktörü gibi rol aldığı öne sürülmektedir.

Fetal serum AFP (FS-AFP) düzeyi I.trimester sonunda en yüksek seviyesine ulaşır ve sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. Bu düşüş fetal serum miktarı artışına ve karaciğerde yapımın azalmasına bağlıdır.<sup>(45)</sup>

AFP amniyotik sıvıya fetal idrar ile geçer. Amniyotik sıvıdaki AFP’nin ( AS-AFP) esas kaynağı fetal idrardır. 12-14.haftalarda en yüksek seviyesine çıkar.

Maternal serum AFP (MS-AFP) düzeyi 32.haftaya kadar yavaş yükselir, sonradan düşer ancak gebelik boyunca sürekli FS-AFP düzeylerine göre oldukça düşük seviyede kalır. FS-AFP yaklaşık olarak AS-AFP’nin 150-200, MS-AFP’nin ise 50.000-100.000 katıdır.<sup>(44,45)</sup>



Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi %75-94 oranında transplasental difüzyonla ve %6-10 oranında zar difüzyonu ile olmaktadır.

NTD mevcudiyetinde öncelikle AS-AFP artmaktadır ve amniyon zar difüzyonu ile anne serumuna geçmektedir. Ancak zar difüzyonu sadece %6-10 düzeylerinde olduğu için amniyon sıvısındaki artış anne serumuna belirgin yansımamaktadır. Bu yüzden NTD için MS-AFP tarama testinden öteye gitmemektedir.

İlk kez Merkatz ve ark. 1984 yılında Down sendromlu gebeliklerde II.trimesterde bakılan MS-AFP değeri­lerinin normalden daha düşük olduğunu ileri sürmüştür.<sup>(47)</sup> Daha sonra Wald ve Cuckle da normal populasyon ortalaması 1 MoM olarak kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde bu değeri­n 0,75 MoM olduğunu göstermişlerdir.<sup>(46,48)</sup> Down sendromunda yeterli miktarda AFP karaciğer tarafından sentezlenemediği için sadece MS-AFP değil aynı zamanda FS-AFP ve AS-AFP düzeyleri de düşüktür.<sup>(48)</sup>

0,5 MoM MS-AFP değeri sınır seviye alındığında Down sendromu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle %21 olup, yaş riski ile beraber MS-AFP kullanılırsa %6,8 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40'a çıkmaktadır.

MS-AFP taramasının en doğru cevabı verdiği dönem, gebeliğin 16-18. haftalarıdır. MS-AFP yaklaşık 13.haftada yükselmeye başlar ve 32.haftasında en yüksek seviyesine ulaşır. Bir anormal MS-AFP taramasında, en sık görülen neden gebelik yaşının yanlış bilinmesidir. MS-AFP değeri­lerini, annenin vücut ağırlığı, sigara kullanıp kullanmadığı, ırk, diyabet ve çoğul gebeliklere göre de düzeltmek gerekir.

Annenin ağırlığıyla MS-AFP değeri arasında negatif bir ilişki sürmektedir.<sup>(49)</sup>

Sigara içilmesinin gerek normal, gerekse Down sendromlu fetus taşıyan gebelerde MS-AFP düzeylerinde istatistik açıdan anlamlı belirgin bir artışa, HCG ve E<sub>3</sub> düzeylerinde ise azalışa neden olduğu tespit edilmiş ve bu konunun tarama testlerinde sonuçları etkilediği bildirilmiştir.<sup>(46)</sup>

Siyah ırkın MS-AFP düzeyi, beyaz ırkından yaklaşık 1,1 kez yüksektir ve Asya'lıların bu değeri siyah ırkinkiyle beyaz ırkınınin arasındadır.<sup>(10)</sup>

İnsülin bağımlı diyabetiklerde (IDDM), MS-AFP düzeyi, diyabetik olmayan kontrol grubununkinin yaklaşık %60'ı kadardır ve bu düzey hemoglobin A<sub>1c</sub> düzeyiyle tersine korelasyon gösterir.<sup>(10)</sup> Diyabetik annelerin bebeklerinin %1-2'sinde nöral tüp defekti bulunur.

Önemli anomaliler hem yüksek, hem düşük MS-AFP düzeyleri ile saptanabilmektedir. MS-AFP düzeyini yükselten nedenler ve buna eşlik eden durumlar, düşürenlerden daha fazla araştırılmıştır. Düşük düzeyler; gebe olmayanda, mol hidatiform, fetal ölümden, hatalı gebelik yaşında, trizomik fetusda ve normalde de görülebilir.

İkiz gebelik, fetal ölüm, hatalı gebelik yaşı, plasenta anomalileri, açık nöral tüp defektleri (anensefal, ensefalosel, açık spina bifida), abdominal duvar defektleri (omfalosel, gastrosizis), kistik higroma, nöral aks anomalileri (Dandy –Walker sendromu, hidrosefali) gibi sık nedenler ve renal anomaliler, özefagus atrezisi, duodenal obstruksiyon ve teratomlar gibi diğer nedenler AFP düzeyinin yükselmesine neden olurlar.

**βHCG:** Karbonhidrat yan zincirlerinin takıldığı bir peptittir. İki subüniti vardır. Alfa subüniti birçok hücrede yapılabilirken, beta (β) subüniti sadece belirli hücrelerde yapılabilir. Beta HCG için altı gen mevcuttur. Multigenik ekspresyonun nedeni ise bilinmemektedir. Tekrarlayan düşükler ve açıklanamayan infertilite olgularında βHCG gen transkripsiyonunda mutasyonlar tespit edilmiştir. HCG korpus luteumun devamını sağlamak için ovulasyonun 8.gününde devreye girer ve anne serumunda gebelik mevcudiyetinde gestasyonun 8.gününde tespit edilir.<sup>(44)</sup>

HCG düzeyi IDDM’lu gebe kadınlarda düşer iken; ikiz gebeliklerde, tekil gebelikler ile karşılaştırıldığında, HCG düzeyi 1,8-2,4 kat daha fazladır. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde HCG düzeyi yüksektir. Anensefali gibi konjenital anomalilerde düşük ve trizomi 18’ de ise çok düşüktür. HCG yerine serbest beta subüniti ölçümü daha uygun ve ucuzdur.

**Estriol (E<sub>3</sub>):** Gestasyonun 9.haftasında fetal adrenal gland kökenli 16-DHEA-S’in androjene dönüştürülüp sonradan aromatize edilmesi ile elde edilir. İlk olarak 9. haftada tespit edilir ve 31-35 gebelik haftaları arası en üst düzeyine ulaşır.

Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde unkonjuge estriol düzeyi muhtemelen fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak normal gebeliklere göre daha düşüktür. Trizomi 18’de çok düşüktür, spina bifida da ise normaldir.

Tablo II’de Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde maternal serum serbest βHCG, AFP, uE3 ortanca değerleri<sup>(44)</sup> görülmektedir.

**Tablo II. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde maternal serum serbest  $\beta$ HCG, AFP, uE3 ortalanca değerleri<sup>(44)</sup>**

|                                          | <b>Seriler</b> | <b>Down<br/>Sendromu</b> | <b>ortanca<br/>MoM</b> |
|------------------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|
| <b>Serbest<br/><math>\beta</math>HCG</b> | 17             | 579                      | 1,98                   |
| <b>AFP</b>                               | 26             | 542                      | 0,79                   |
| <b>uE<sub>3</sub></b>                    | 9              | 226                      | 0,74                   |

**i)11-14. haftalarda yapılan fetal nukal translusensi (NT) testinde yüksek risk:** Ense kalınlığı fenomeni, fetal ensede subkutan bağ dokusunun ödematöz kalınlığı ile oluşur. İkinci trimesterde aksiyel planda talamustan geçen bir kesitte ense derisinin kalınlığı ölçülebilirken, birinci trimesterde talamus hizasından geçen kesiti bulmak zor olduğu için sagittal kesitte servikal vertebranın dışı ile derinin dışı arasındaki mesafe ölçülmektedir. 10-14 gebelik haftaları arasında ölçülen sub cutan bağ dokusunun kalınlığının 3mm ve daha fazla olması yaşa bağlı kromozom anomali riskini 10 kat arttırmaktadır.<sup>(50)</sup>

İlk trimesterde görülen ense ödemi %30-50 oranında kromozom anomalileri ile birlikte görülmektedir.

Normal kromozom yapısındaki fetuslarda NT %0,1-0,4 oranında görülürken, ense ödemi özellikle Down sendromlu fetuslarda (%18-80) sık görülür.<sup>(50)</sup>

Anne yaşı ve fetal NT ile tarama yapıldığı takdirde %5 yanlış pozitif sonuçla Trizomi 21'li fetusların %80'i saptanabilmektedir. Eğer 10-14 gebelik haftalarında bu iki parametreye maternal serum  $\beta$ HCG ve Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAP-A) ölçümleri de eklenirse kromozomal anomaliyi saptama sensitivitesi %90'a çıkmaktadır.

**j)Ultrasound incelemesinde anöploidi düşündüren bulgular:** Bebeğe birtakım kromozomal bozuklukların bulunabileceği olasılığını gündeme getiren bazı ultrasonografik bulguların saptanması ve bu bulgulardan özellikle bebeğe ait yapısal anormalliklerin yanı sıra, gelişmenin geri olması ve amniyotik sıvı miktarında şiddetli artma ve azalmalar anöploidi düşündüren bulgulardır.

Fetal ultrasonografik incelemede saptanan tüm doğumsal anomaliler birlikte değerlendirildiğinde olguların %16-20'sinde kromozom anomalisi varlığı tespit edilmektedir.<sup>(51)</sup> Kromozom anomali oranı birden fazla yapısal anomalilerin varlığında 2-5 kat artmaktadır.<sup>(52)</sup> İntrauterin gelişme geriliğinin de eklendiği durumlarda ise anöploidi sıklığı iki kat daha artmaktadır.<sup>(52)</sup>

Nöral tüp kusurlu bebek doğurma riski yüksek olan (özellikle önceki gebeliklerine ait anensefali ya da spina bifidalı bebek doğurma öyküsü bulunan) ve anne serumunda AFP seviyesi yüksek saptanan gebeler prenatal tanı adaydırlar.<sup>(11)</sup>

Bir çiftin önceden nöral tüp defektli bebekleri olmuşsa sonraki gebelikte tekrarlama riski yaklaşık %3 (1/30) kadardır. Eğer ilk iki gebeliği spina bifidalı bebek doğumu ile neticelenmiş ise bu sefer 3.gebelikte tekrarlama riski %10 kadardır.<sup>(11)</sup>

**k)Koryonik villüs örneklemesinde (CVS) mozaizm saptanması:** CVS prenatal tanı amacıyla amniyosenteze göre daha erken gebelik haftalarında (10-14 haftalarda) transservikal ya da transabdominal yoldan fetal trofoblastik dokunun aspirasyonudur.

Mozaisizm birbirinden farklı kromozom yapısı bulunan hücrelerin bir arada bulunmasıdır. Ancak mozaizm toplumun çok küçük bir kısmında mevcuttur. Bu durumda bebek açısından sonucu tayin eden kriter mozaik olan kromozomal düzensizliğin tipi ve bu hücrelerin tüm hücreler içindeki oranıdır. CVS ile yapılan kromozom analizinde bazen mozaizm saptanmasına rağmen, bebeğin kendisinde bulunmaz ve plasenta ile sınırlıdır. Yani sadece plasentada bulunur. Plasentaya ait olan bu tür mozaizm yaklaşık olarak %1 sıklıkta görülür. Sonradan hastaya amniyosentez uygulanırsa söz konusu mozaizmin sadece plasentaya mı ait, yoksa bebekte de var mıdır? sorusuna kolaylıkla cevap bulunabilir.<sup>(11)</sup>

**l)Anksiyete:** Çiftin bebeklerinin sağlığı konusunda aşırı derecede endişe içinde olmaları durumudur. Bu gibi durumlarda eşlerin herhangi bir risk taşıyamalarına rağmen sadece kendi istekleri doğrultusunda doğum öncesi tanı yöntemlerinden birinin uygulanması söz konusudur.

#### **2.3.1.2.DNA analizi:**

Amniyotik sıvıdaki hücrelerin nükleer materyalinden yapılabilmektedir.

#### **2.3.1.3.Biyokimyasal genetik testler:**

Amino-asit, karbonhidrat, lipid, mukopolisakkarit metabolizma bozuklukları ve mukopolisakkaridozların tanısı amacıyla bu testler yapılabilir.

#### **2.3.1.4.Alfa-fetoprotein(AFP) ve asetil kolinesteraz(AK) düzey tayini:**

Sinir dokusundan kaynaklanan AK fetal serum ve serebrospinal sıvıda erişkinlere oranla daha yüksek orandadır. Bu nedenle daha önce nöral tüp defektli bebek doğuranlarda veya anormal ultrason bulgusu olanlarda amniyotik sıvı AFP ve AK düzeyi tayinini önerenler bulunmaktadır.

Bu endikasyonla günümüzde amniyosentez daha az yapılır hale gelmiştir. Çünkü, yüksek rezolüsyonlu ultrasonlar sayesinde doğru tanı konabilmektedir. Ayrıca yalancı pozitif AFP ve AK nedeniyle gereksiz tahliye işlemi yapılabilmektedir.<sup>(24)</sup>

#### **2.3.1.5.Fetal enfeksiyonlar:**

Kongenital Toksoplazmozis tanısında en yüksek sensivite amniyotik sıvıda Polymerase Chain Reactions (PCR) testi ve fare inokulasyonunun birlikte değerlendirilmesiyle elde edilmektedir.

Sitomegalovirüs, varisella zoster ve parvovirus B19 enfeksiyonları da amniyotik sıvıda PCR testleri yapılarak tanınabilmektedir.

### **2.3.2.Fetal Durum Tayini Amaçlı**

#### **2.3.2.1.Rh izoimmünizasyonu:**

Amniyotik sıvının spektrofotometrik incelemesi fetal hemoliz sonrası ortaya çıkan bilirubinin indirekt yolla ölçülmesini sağlar.

Günümüzde kordosentezin yaygınlaşması ve bu yöntemin direk olarak anemi seviyesini tespit ettirmesi bu endikasyonla yapılan amniyosentez sayısını azaltmıştır.

#### **2.3.2.2.Koryoamniyonit:**

Amniyotik sıvıda gram boyama ve glukoz analizi şüphelenilen intraamniyotik enfeksiyonun acil tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

#### **2.3.2.3.Akciğer maturasyon tayini:**

Amniyotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranını saptamak, fosfatidil gliserol düzeyini ölçmek gibi çeşitli akciğer maturasyon tayini yöntemleri bulunmaktadır.<sup>(24)</sup>

Ancak erken gebelik haftalarından itibaren ultrason kullanımının artması ile bu endikasyonla amniyosentez yapılması azalmaktadır.

#### **2.3.3.Fetal Tedavi Amaçlı**

- 1.Polihidramniyozda seri dekompresyon,
- 2.Oligohidramniyozda amniyoinfüzyon,
- 3.Çoğul gebeliklerde fetosid,
- 4.Fetal hipotiroidizmde tiroksin tedavisi,
- 5.Gestasyonel diabetes mellitusta tedaviyi planlamak için insülin düzey tayini,
- 6.İkiz-ikiz transfüzyon sendromunda tedavi amaçlı önerenler bulunmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ocak 2001- 31 Aralık 2003 tarihleri arasında kromozom hastalıkları açısından yüksek risk taşıyan 1618 gebeye prenatal tanı amaçlı amniyosentez yapıp değerlendirmeye alınmıştır. 1618 olguya, 1637 amniyosentez yapılmış ve fetal karyotip incelenmiştir. Çalışma kapsamına alınan 1618 olgunun 8'inde amniyotik hücre kültüründe mikrobik kontaminasyon, 11'inde ise amniyotik hücrelerin üretilmemesi nedeniyle 19 olguda 10-15 gün sonra tekrar amniyosentez yapılmıştır.

Prenatal tanı endikasyonu ile amniyosentez yapılacak olan her anneye önceden genetik danışma verildi. Taşıdıkları genetik hastalık riski, toplum riski ile karşılaştırıldı. Amniyosentezin yapılış tekniği ve komplikasyonları hakkında geniş bilgi verildi.

Girişimi kabul eden gebelerin kan gruplarına ve diğer rutin kan tetkiklerine bakıldı. Anamnez ve giriş kayıtlarında; yaş, girişimin yapıldığı gebelik haftası, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, ailede konjenital anomali ve akrabalık öyküsü, ultrasonografi bulguları, amniyosentez endikasyonu, plasentanın yeri, girişim sayısı, alınan sıvının rengi ve olası komplikasyonlar işlendi.

Girişim öncesi her anneye detaylı fetal ultrasonografi yapıldı ve saptanan patolojik bulgular kaydedildi. Plasentanın yeri, amniyon sıvısının miktarı, girişimin yapılacağı nokta, fetusun girişim noktasına uzaklığı ve pozisyonu önceden tespit edildi. Bütün olgulara karyotip sonuçlandıktan sonra en az bir defa antenatal muayene ve detaylı obstetrik ultrasonografi yapıldı.

Doğum öncesi tanı girişimlerini ve komplikasyonlarını öğrenerek uygulamayı kabul eden 1618 olguya, gebeliklerinin 16 ile 23. haftaları arasında amniyosentez uygulandı.

Amniyosenteze başlamadan önce steril setler hazırlandı. Bu setler içinde tampon spanch, eldiven, delikli örtü, 2-5-10 ml.'lik enjektörler, 15 cm.'lik 20-22 gauge spinal iğneler bulunmaktaydı.

Girişimden önce oda belirli aralıklarla ultravioleyle tabi tutuldu. Ultrasonografide 3,5 MHz konveks başlıklı Aloka SSD-1700 Dyna View II renkli Doppler USG kullanıldı. Girişim alanı povidone iodine ile yıkandıktan sonra spinal iğneler kullanılarak transabdominal olarak amniyosentez yapıldı.

Girişim sırasında rutin analjezik uygulanmadı ancak girişim sonrasında rutin antibiyotik uygulandı. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara profilaktik anti-D immunglobulin yapıldı.

Amniyosentez sırasında gebelik haftası başına 1ml. olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektörler kullanıldı ve ilk 2-3 ml. sıvı atıldı. Alınan amniyotik sıvılar, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında bir dizi işleminden geçirilip kültürü yapıldı ve fetusa ait kromozomlar elde edildi. Giemza-tripsin bantlama yöntemi ile sayısal ve yapısal anomaliler değerlendirildi.

Karyotip sonuçları yaklaşık 3-4 hafta içinde alındı. Karyotip sonuçları normal olanlar doğum yapana kadar polikliniğimizde ayaktan takip edildi. Patolojik karyotip sonucu alınan ve yaşamla bağdaşmayacak kromozom anomalisine sahip fetuslarda gebelik, ailenin isteği ve kadın doğum kliniğimizizin etik konseyinin onayıyla sonlandırıldı. Doğumu takiben fetusdan elde edilen kanda sitogenetik çalışmalarla amniyosentez sonucu doğrulandı. Aileye söz konusu kromozomal bozukluğun tekrarlama riskleri vurgulanarak anlatılmış ve planlanacak yeni gebelikler için aile uzun süreli takibe alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Tez istatistikliği olarak Ki-kare tez istatistikliğine başvuruldu. P değerinin 0,05'ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, önemlilik seviyesi olarak alındı.



#### 4. BULGULAR

Amniyosentez yapılan olgularımızı irdelersek; girişim yapılan gebelerin en küçüğü 16, en büyüğü 46 yaşında idi.

Amniyosentez yapılan gebelerimizin yaş ortalaması 32,26 ve yaş ortancaları ise 33 idi.

**Tablo 3. Amniyosentez yapılan olguların yaş gruplarına göre dağılımı**

| Yaş    | Sayı | %     |
|--------|------|-------|
| 16-19  | 19   | 1,17  |
| 20-24  | 211  | 13,04 |
| 25-29  | 329  | 20,33 |
| 30-34  | 332  | 20,51 |
| 35-39  | 567  | 35,04 |
| 40-44  | 152  | 9,39  |
| 45- ↑  | 8    | 0,49  |
| Toplam | 1618 | 100   |

Sitogenetik tanı amaçlı amniyosentez yapılan olguların gebelik haftalarına göre değerlendirirsek; girişim yapılan gebelerin gebelik haftası en erken 15, en geç 23 gebelik haftasında idi.

Girişim yapılan gebelerin ortalama gebelik haftası 19,14 hafta ve gebelik haftası ortancası 19 hafta olarak bulundu.

**Tablo 4. Amniyosentez yapılan olguların gebelik haftalarına göre dağılımı**

| Gebelik haftası | Sayı | %     |
|-----------------|------|-------|
| 15-16           | 54   | 3,33  |
| 17-18           | 511  | 31,58 |
| 19-20           | 765  | 47,28 |
| 21-22           | 269  | 16,62 |
| 23-24           | 19   | 1,17  |

Amniyosentez endikasyonlarımızın dağılımının incelediğinde en fazla olgu sayısının üçlü testteki yüksek risk ve ileri maternal yaşta olduğu görülmektedir (Tablo5).

**Tablo 5. Amniyosentez yapılan olguların endikasyonlarına göre dağılımı**

|                                | <b>Sayı</b> | <b>%</b> | <b>Anormal Sayı</b> | <b>karyotip %</b> |
|--------------------------------|-------------|----------|---------------------|-------------------|
| İleri maternal yaş             | 697         | 43,07    | 43                  | 6,16              |
| Üçlü test riski                | 737         | 45,55    | 25                  | 3,39              |
| Aile öyküsü                    | 90          | 5,56     | 5                   | 5,55              |
| Kötü obstetrik öykü            | 43          | 2,65     | 2                   | 4,65              |
| Ultrasonografide fetal anomali | 37          | 2,28     | 2                   | 5,40              |
| Anksiyete                      | 14          | 0,86     | -                   | -                 |
| Toplam                         | 1618        | -        | 77                  | 4,40              |

Gebelerimizin 35 yaş ve üzerinde olanları ile bebeklerini doğurdukları dönemde 35 yaşına girecek olanlar ileri maternal yaş nedeni ile amniyosentezi planlanan endikasyon grubuna sokuldular.

Bu endikasyon ile 697 hastaya amniyosentez işlemi uygulandı ve 43 hastada ( % 6,16) anormal karyotip tespit edildi (Tablo 6).

Gebelerimizin 16-29 yaşları arasında olanları ile 30-34 yaşları arasında olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında ( $P=0,483$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır ( $P>0,05$ ).

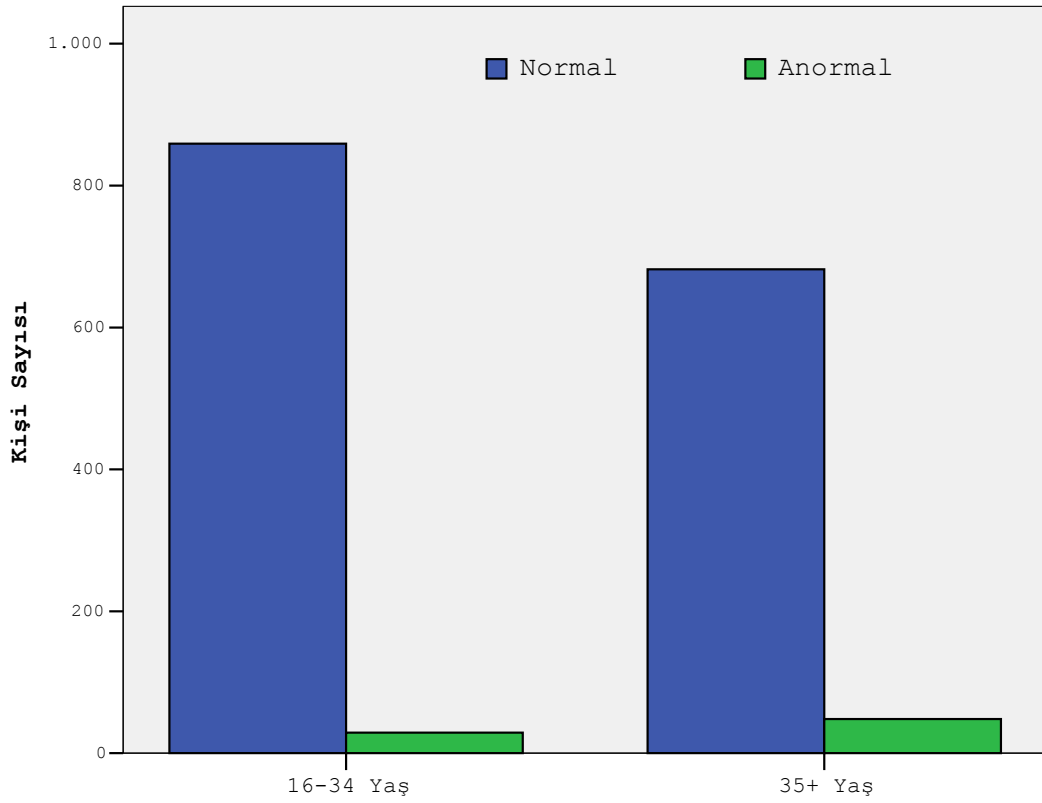
Gebelerimizin 16-34 yaş arasında olanları ile 35-39 yaşları arasında olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında (% 95 güven aralığında 1,003-2,826) risk 1,684 kat artmaktadır ( $P=0,049$ ).

Gebelerimizin 16-34 yaş arasında olanları ile 40 yaş ve üzerinde olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında (% 95 güven aralığında 1,851-6,452) risk 3,456 kat artmaktadır ( $P<0,001$ ).

Gebelerimizin 35-39 yaş arasında olanları ile 40 yaş ve üzerinde olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında (% 95 güven aralığında 1,105-3,817) risk 2,053 kat artmaktadır ( $P=0,023$ ).

Gebelerimizin 16-34 yaş arasında olanları ile 35 yaş ve üzerinde olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında (% 95 güven aralığında 1,301-3,342) risk 2,085 kat artmaktadır ( $P=0,002$ ).

16-34 yaş arası, kromozomal anomali yönünden riskli olup, amniyosentez endikasyonu konan 888 hastanın 29'unda (%3,26) anormal karyotip saptanırken; 35 ve üstü yaştaki 730 hastanın 48'inde (%6,57) anormal karyotip tespit edilmiştir (Şekil1).



**Şekil 1. Olguların yaş ve normal-anormal karyotip oranları**

İleri maternal yaş nedeni ile amniyosentez yapılan gebelerin fetuslarında %6,16 oranında anormal karyotip saptandı. 12 fetustaki karyotip, fenotipik değişiklik yapmayan ve gebeliğin devamında takip kararı verilen dengeli kromozomal düzenlemeler içeriyordu. 31 fetusta ise yaşamla bağdaşmayacak karyotip saptandı ve aile-etik kurul görüşmesi sonrasında gebeliklerde sonlandırma kararı alındı.

İleri maternal yaş nedeni ile amniyosentez yapılan gebelerin fetuslarında gebeliklerin sonlandırılmasına neden olacak kromozom düzensizlik oranı ise 31 olguda % 4,44 oranındadır (Tablo 6. İleri maternal yaş nedeni ile amniyosentez yapılan olgulardaki anormal sitogenetik sonuçların dağılımı ).

**Tablo 6. İleri maternal yaş nedeni ile amniyosentez yapılan olgulardaki anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                             | Sonuçlar                              | Karar                     | Sayı |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------|
| 47,XX +21                   | Down sendromu                         | Aile-etik kurul görüşmesi | 13   |
| 47,XY +21                   | Down sendromu                         | Aile-etik kurul görüşmesi | 4    |
| 46,XY inv9                  | Dengeli kromozomal değişiklik         | Fetal USG takibi          | 8    |
| 47,XXY                      | Klinefelter sendromu                  | Aile-etik kurul görüşmesi | 4    |
| 47,XXX                      | Sex kromozomal değişiklik             | Aile-etik kurul görüşmesi | 2    |
| 47,YYY                      | Sex kromozomal değişiklik             | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XX del6/q24 %12          | Dengesiz kromozomal değişiklik        | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XX / 47,XX +21 mos %40   | %40 21.kromozom trizomili mozaizm     | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 92,XXXX                     | Tetraploidi                           | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XX %5 Kromozom anomalisi | %5 Kromozom anomalisi içeren karyotip | Fetal USG takibi          |      |
| 46,XX t(12;20)              | Dengesiz kromozomal değişiklik        | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XX t(5-7)                | Dengesiz kromozomal değişiklik        | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XY / 47,XY+MAR(%50)      | Marker kromozom                       | Fetal USG takibi          |      |
| 46,XY 1qh+                  | 1.kromozom kısa kolunda fazlalık      | Aile-etik kurul görüşmesi |      |
| 46,XY 9H+                   | 9.kromozom kısa kolunda fazlalık      | Fetal USG takibi          |      |
| 46,XX 22pt                  | Dengeli kromozomal değişiklik         | Fetal USG takibi          |      |
| 46,XY rdot(13q 21q) +21     | Dengesiz kromozomal değişiklik        | Aile-etik kurul görüşmesi |      |

Çalışmanın yapıldığı dönemde, 35 yaş altındaki gebelere maternal serumda kromozom anomalisi taranması amaçlı üçlü tarama testi yapılmıştır. 737 gebeye bu noninvaziv yöntem uygulanmıştır. Maternal serumlar incelenirken olguların son adet tarihine göre gebelik haftaları, ultrasonografiye göre gebelik haftaları, kilo, ırk ve sigara kullanımı, insüline bağlı diyabetin olup olmadığı ve çoğul gebelikler dikkate alınmıştır.

Üçlü test ve AFP, HCG, E<sub>3</sub> gibi maternal serum markerlarının MoM değerine göre 737 gebeye amniyosentez yapıldı ve 25 fetusta %3,39 oranında anormal karyotip tespit edildi (Tablo 7).

**Tablo 7. Üçlü testte sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı**

|                         | <b>Sayı</b> | <b>%</b> | <b>Anormal Sayı</b> | <b>karyotip %</b> |
|-------------------------|-------------|----------|---------------------|-------------------|
| 1/270 ↑ üçlü test riski | 210         | 28,49    | 10                  | 4,76              |
| AFP MoM ↑               | 227         | 30,80    | 7                   | 3,08              |
| AFP MoM ↓               | 34          | 4,61     | 1                   | 2,94              |
| HCG MoM ↑               | 150         | 20,35    | 1                   | 0,66              |
| HCG MoM ↓               | 97          | 13,16    | 5                   | 5,15              |
| E <sub>3</sub> MoM ↓    | 19          | 2,57     | 1                   | 5,26              |

Üçlü test ve AFP, HCG, E<sub>3</sub> gibi maternal serum markerlarının MoM değerine göre 737 gebeye yapılan amniyosentez sonucunda, gebelerin fetuslarının 14'ünde yani % 1,89 'unda gebeliklerin sonlandırılmasına neden olacak kromozomal düzensizlik saptanmıştır (Tablo. 8,9,10,11,12,13).

737 olgunun 210'nda tüm parametreler hesaplanarak üçlü test riski 1/270 ve üstünde olanlar tespit edilmiştir. Bu olgulara amniyosentez teklif edilmiş ve yapılmıştır. Toplam 10 olguda % 4,76 oranında kromozom anomalisine rastlanmıştır. İstatistiksel olarak, yapılan üçlü testlerde üçlü testin spesivitesi %72, sensivitesi %44 olarak bulunmuştur (Tablo 8. Üçlü testte yüksek risk nedeniyle amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı).

**Tablo 8. Üçlü test riski endikasyonlu amniyosentez sonrası anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                           | Sonuçlar                                  | Karar                     | Sayı    |
|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|---------|
| 45,X                      | Turner sendromu                           | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 47,XY +21                 | Down sendromu                             | Aile-etik kurul görüşmesi | 2 fetus |
| 47,XX +21                 | Down sendromu                             | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 46,XY / 47,XY +21         | Mozaik kuruluş                            | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 46,XY 2p+                 | 2.kromozom uzun kolunda fazlalık          | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 46,XY / 45,X0             | Metafazların %15'inde anöploidi saptandı. | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 45,X0 / 46,XY             | Mozaik kuruluş                            | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 47,XY +21 / 47,XO +21+MAR | Tüm alanlarda Down mozaikliği             | Aile-etik kurul görüşmesi | 1 fetus |
| 46,XY 9qh+                | Dengeli kromozomal değişiklik             | Fetal USG takibi          | 1 fetus |

46,XY 9qh+ 9. kromozomun kısa kolunda fazlalık dengeli kromozomal değişikliklerdir ve genelde fenotipik değişikliklere yol açmazlar.

Üçlü testte kullanılan ve kromozom anomalisi için duyarlı belirteç olan maternal serum AFP, HCG ve E<sub>3</sub> değerleri, 0,5-2 MoM arasında normal olarak kabul edildi, altındaki ve üstündeki değerlerde ise kromozom anomalisi riski nedeniyle bu hastalara amniyosentez planlandı ve hastaların onayları alındı.

Üçlü testi normal olan, AFP MoM değeri 2 ve üzerinde olan 227 gebeye amniyosentez yapıldı ve 7 hastada anormal karyotip (% 3,08) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır ( P= 0,598).

**Tablo 9. AFP MoM ↑ riski endikasyonlu amniyosentez, anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                     | Sonuçlar                       | Karar                     | Sayı    |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
| 46,XY / 47XYY %20   | Dengeli mozaik kuruluş         | Fetal USG takibi          | 2 fetus |
| 46,XY del(11) q23?  | Dengesiz kromozomal değişiklik | Aile-etik kurul görüşmesi |         |
| 46,XY +22p?         | Dengeli kromozomal değişiklik  | Fetal USG takibi          |         |
| 46,XY inv9          | Dengeli kromozomal değişiklik  | Fetal USG takibi          |         |
| 46,XY inv9q         | Dengeli kromozomal değişiklik  | Fetal USG takibi          |         |
| 46,XY inv9(p11,q13) | Dengeli kromozomal değişiklik  | Fetal USG takibi          |         |

Üçlü testi normal olan, AFP MoM değeri 0,5 ve altında olan 34 gebeye amniyosentez yapıldı ve 1 hastada anormal karyotip (% 2,94) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmamıştır ( P=0,612).

**Tablo 10. AFP MoM ↓ riski endikasyonlu amniyosentez, anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                | Sonuçlar                       | Karar                     |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|
| 46,XX fra Xq27 | Dengesiz kromozomal değişiklik | Aile-etik kurul görüşmesi |



Üçlü testi normal olan, HCG MoM değeri 2 ve üzerinde olan 150 gebeye amniyosentez yapıldı ve 1 hastada anormal karyotip (% 0,66) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak güvenilirliği üçlü testten düşük olarak saptandı (P = 0,128).

**Tablo 11. HCG MoM ↑ riski endikasyonlu amniyosentez, anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|           | Sonuçlar      | Karar                     |
|-----------|---------------|---------------------------|
| 47,XY +21 | Down sendromu | Aile-etik görüşmesi kurul |

Üçlü testi normal olan, HCG MoM değeri 0,5 ve altında olan 97 gebeye amniyosentez yapıldı ve 5 hastada anormal karyotip (% 5,15) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır ( P= 0,151).

**Tablo 12. HCG MoM ↓ riski endikasyonlu amniyosentez anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                                | Sonuçlar                                   | Karar                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|
| 46,XX inv9                     | Dengeli kromozomal değişiklik              | Fetal USG takibi          |
| 46,XY fra14,del14              | Dengesiz kromozomal değişiklik             | Aile-etik görüşmesi kurul |
| 46,XX / 46,XX t(4,9)(p16,q33)  | Dengeli kromozomal değişiklik              | Fetal USG takibi          |
| 46,XX Metafazlarda tetraploidi | Metafazlarda tetraploidi kuruluğu saptandı | Fetal USG takibi          |
| 47,XY +18                      | Edwards Sendromu                           | Aile-etik görüşmesi kurul |

E<sub>3</sub> MoM değeri 0,5 ve altında olan 19 gebeye amniyosentez yapıldı ve bir hastada anormal karyotip (% 5,26) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır ( P> 0,05).

**Tablo 13. uE3 ↓ endikasyonlu amniyosentez anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                       | Sonuçlar                            | Karar                     |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 46,XX %39 Tetraploidi | Her sahada %39 Tetraploidi kuruluşu | Aile-etik kurul görüşmesi |

Down sendromu kromozom kuruluşuna sahip fetusların annelerinin serumunda üçlü tarama testinde sık olarak karşılaşılan AFP MoM ↓ ve HCG MoM ↑, üçlü test riski ile karşılaştırılınca P= 0,057 bulundu ve kromozom anomalisi tarama yönünden üçlü test ile aynı değerde olduğu ve sınırda anlamlı olduğu bulundu.

Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta, 90 anne adayının 5'inde yani %5,55 oranında kromozomal anomali tespit edilmiştir (Tablo. 14)

**Tablo 14. Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı**

|                                  | Sayı | %     | Anormal karyotip<br>Sayı % |      |
|----------------------------------|------|-------|----------------------------|------|
| Ailede Down sendromlu çocuk      | 44   | 48,88 | 1                          | 2,27 |
| Anomalili bebek                  | 30   | 33,33 | 2                          | 6,66 |
| MMR çocuk                        | 6    | 6,66  | -                          | -    |
| Ailede kromozom anomalisi öyküsü | 10   | 11,11 | 2                          | 20   |

Daha önceki gebeliklerinden Down sendromlu bebek sahibi olan veya prenatal tanı ile Down sendromu kromozom kuruluşuna sahip fetusu olup, bu nedenle önceki gebeliğinde, gebeliği sonlandırılan 6 gebeye prenatal tanı amaçlı amniyosentez yapıldı. Sadece 1 hastada 46,XY inv9 (p11 q13) şeklinde anormal kromozom kuruluşu saptandı. 46,XY inv9 (p11 q13) dengeli kromozomal değişiklik olup, gebelik fetal USG ile terme kadar takip edilmiştir.

Ailesinde Down sendromlu bulunan veya yakın aile bireyleri arasında Down sendromlu gebelik öyküsü olup, bu endikasyonla amniyosentez yapılan 38 hastada ise kromozom anomalisine saptanmamıştır.

Daha önceden anomalili bebeği olan ve/veya ailesinde anomalili bebek öyküsü olan 30 hastaya amniyosentez yapıldı ve 2 gebede anormal karyotip saptandı. Hastalardan birinde 45,X Turner sendromu, diğerinde ise 69,XXX Triploidi belirlendi. Aile-etik kurul görüşmesi yapıldı ve gebelikler sonlandırıldı. Kordon kanı alınarak karyotip teyit edildi.

Mental motor retardasyonlu çocuk sahibi 6 gebeye amniyosentez yapıldı ve anormal kromozom dizilimiyle karşılaşılmadı.

Ailede kromozom anomalisi öyküsü endikasyonu ile 10 gebeye amniyosentez yapıldı. 1 hastada babada, 9 hastada ise annede fenotipik bozukluk yapmayan kromozom anomalisi vardı.

İki hastanın amniyosentezi sonucunda normal olmayan karyotip tespit edildi. Bu anormal fetal karyotipler 46,XY inv9 (p11 q12) dengeli kromozomal değişiklik ve 46,XX t(4;5)(p16;q31) dengeli translokasyon olup annede de aynı kromozom kuruluşu bulunuyordu. Gebelikler terme kadar ultrasonografi ile takip edildi.

Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta, 90 anne adayının 2'sinde yani %2,22 oranında aile-etik kurul görüşmesi sonunda gebelin sonlanması gerekecek kromozomal anomali tespit edilmiştir (Tablo 15).

**Tablo15. Aile öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların karyotip dağılımı**

|                       | Sonuçlar                      | Karar                     |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 45,X                  | Turner sendromu               | Aile-etik kurul görüşmesi |
| 46,XY inv9 (p11 q13)  | Dengeli kromozomal değişiklik | Fetal USG takibi          |
| 46,XY inv9 (p11 q12)  | Dengeli kromozomal değişiklik | Fetal USG takibi          |
| 69,XXX                | Triploidi                     | Aile-etik kurul görüşmesi |
| 46,XX t(4;5)(p16;q31) | Dengeli translokasyon         | Fetal USG takibi          |

46,XY inv9 (p11 q13); 46,XY inv9 (p11 q12) kuruluşları toplumda %1 oranında görülür ve dengeli yapısal kromozomal değişikliklerdir ve genelde fenotipik değişikliklere yol açmazlar.

Maternal, fetal ve plasental nedeni belirlenmeyen ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan 27 gebemize ve III.trimester gebelik kaybı olan 7 gebemize kötü obstetrik öykü nedeniyle amniyosentez yapıldı (Tablo. 16). 34 gebenin ikisinin gebeliklerinde anormal kromozomal kuruluş tespit edildi (Tablo 17).

**Tablo 16. Kötü obstetrik öykü nedenli sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların dağılımı**

|                       | Sayı | %     | Anormal karyotip |      |
|-----------------------|------|-------|------------------|------|
|                       |      |       | Sayı             | %    |
| Kötü obstetrik öykü   | 27   | 65,85 | 2                | 7,40 |
| Geç gebelik kaybı     | 7    | 17,07 | -                | -    |
| İUGR-Oligohidramniyos | 7    | 17,07 | -                | -    |

Hastalarımızın bir tanesinde 47,XY +21 Down sendromu karyotipi mevcuttu ve gebelik aile-etik kurul görüşmesi sonrasında sonlandırıldı. Diğer hastamızda ise 46,XX t(6;9) karyotipi vardı ve hem annede hem de fetusta aynı translokasyon mevcuttu. Fenotipik etkilenme yapmayan bu dizilime sahip annenin gebeliği aileye de bilgi verilerek terme kadar USG ile takip edilmiştir.

7 gebemize de intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramniyos nedeni ile amniyosentez yapıldı fakat anormal karyotip ile karşılaşılmadı (Tablo 16).

**Tablo17. Kötü obstetrik öyküsünde sitogenetik anomali riski yüksek olan olguların karyotip dağılımı**

|              | Sonuçlar                                            | Karar                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| 47,XY +21    | Down sendromu                                       | Aile-etik kurul görüşmesi |
| 46,XX t(6;9) | Hem annede hem de fetusta aynı translokasyon mevcut | Fetal USG takibi          |

Ultrasonografide saptanan fetal anomali nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta 37 anne adayının ikisinde yani %5,40 oranında kromozomal anomali tespit edilmiştir (Tablo 18’de USG’de fetal anomali grubundaki olguların dağılımı verilmiştir).

**Tablo 18. USG’de fetal anomali grubundaki olguların dağılımı**

|                                                    | Sayı | %     | Anormal Sayı | karyotip % |
|----------------------------------------------------|------|-------|--------------|------------|
| Anensefali                                         | 3    | 8,10  | -            | -          |
| Koroid plexus kisti                                | 13   | 35,13 | -            | -          |
| Femur kısalığı                                     | 4    | 10,81 | -            | -          |
| Kistik higroma                                     | 3    | 8,10  | -            | -          |
| Omfalosel                                          | 3    | 8,10  | 1            | 33,33      |
| Hidronefroz/Hidrotoraks ve/veya fetal ödem ve asit | 5    | 13,51 | 1            | 20         |
| Diğer konjenital anomaliler                        | 6    | 16,21 | -            | -          |

II.trimester ultrasonografi ile tespit edilen izole koroid plexus kisti nedeniyle amniyosentez yapılan 13 hastada anormal kromozom kuruluşu saptanmamıştır.

Ultrasonografide omfaloseli bulunan 3 hastanın sadece birinde 47,XY +18 Edwards Sendromu saptanmış ve gebelik aile-etik kurul görüşmesi sonrasında sonlandırılmıştır (Tablo 19’da USG’de fetal anomali grubundaki olguların karyotip dağılımı verilmiştir).

**Tablo 19. USG’de fetal anomali grubundaki olguların karyotip dağılımı**

|                         | Sonuçlar                                             | Karar                     |
|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|
| 46,XY / 47,XY +2 (3/25) | 25 metafazın üçünde 2.kromozomda bir miktar fazlalık | Aile-etik kurul görüşmesi |
| 47,XY +18               | Edwards Sendromu                                     | Aile-etik kurul görüşmesi |

Çalışmamızda medikal endikasyonu olmadığı halde kliniğimize refere edilen ileri derecede maternal anksiyetesi bulunan 14 anne adayına amniyosentez yapıldı. Bu olgular yakın çevrelerinde anomalili kişilerin olduğunu belirterek aşırı strese giren veya tüm bilgilendirme ve uyarılarımıza rağmen fetusun anomalili olduğuna kendilerini inandıran gebelerdi. Yapılan amniyosentez sonucunda 11 hastanın da karyotip sonucu normal olarak bulundu.

Toplam 1618 gebeye endikasyon koyularak amniyosentez yapıldı ve 77 gebenin bebeğinde anormal karyotip tespit edildi. 18 hastada ise ikiz gebelik bulunuyordu. 1636 fetusa ait 77 karyotipte yani fetusların %4,70'inde anormal karyotip tespit edildi (Tablo 20).

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı ile yapılan konsültasyonlarda 77 anormal kromozom kuruluşuna sahip fetusun sadece 49'unda majör malformasyonlara neden olacak kromozomal düzenlemeleri olduğu belirtildi.

Sonuç olarak 1636 fetusta %2,99 oranında, aile-etik kurul görüşmesi takiben gebeliklerin sonlandırılmasından yana bir anormal kromozomal düzenleme saptanmıştır.

**Tablo 20. Normal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                                       | <b>Sayı</b> | <b>%</b> | <b>Anormal Sayı</b> | <b>karyotip %</b> |
|---------------------------------------|-------------|----------|---------------------|-------------------|
| Amniyosentez yapılan anne sayısı      | 1618        |          | 77                  | 4,75              |
| Toplam fetus sayısı (18 ikiz gebelik) | 1636        |          | 77                  | 4,70              |
| 46,XX                                 | 743         | 45,41    | 77                  | 4,70              |
| 46,XY                                 | 816         | 49,87    |                     |                   |
|                                       |             | 95,28    |                     | 4,70              |

77 anormal kromozom kuruluşunun 45'i sayısal kromozom bozukluğu içeriyordu. 4 fetusta öploid, 41 fetusta ise anöploid tipinde sayısal kromozom bozukluğu bulunuyordu (Tablo 21). Fetal karyotipinde öploid tipinde sayısal kromozom bozukluğu olan dört gebemizin üçünün gebeliği, aile-etik kurul görüşmesini takiben sonlandırıldı. Bir hastada ise sadece metafazlarda tetraploidi kuruluşu saptandı ve gebeliği devam etti ve miadına kadar takip edildi.

Anöploid tipinde sayısal kromozom bozukluğu olan 41 fetusun 25'inde Down sendromu, 4'ünde Turner sendromu, 4'ünde Klinefelter sendromu, 2'sinde Edwards sendromu ve 6 fetusta da diğer anöploidiler saptandı.

32 fetusta ise yapısal kromozom bozukluğu saptandı (Tablo 21) ve bu kromozomal anormalliklerin 7 tanesi dengesiz kromozomal değişiklikti. Aile-etik kurul görüşmesini takiben gebelikler sonlandırıldı.

25 fetustaki dengeli yapısal kromozomal değişikliğin üçü translokasyon tipi, 14 tanesi inversiyon tipi ve 8 fetustaki ise diğer dengeli kromozomal değişikliklerdi ve gebelikler terme kadar takip edildi.

**Tablo 21. Anormal sitogenetik sonuçların dağılımı**

|                                                                                              | <b>Sayı</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|
| Anormal karyotip                                                                             | 77          | 4,70     |
| Öploid    | 4           | 5,19     |
| Sayısal bozukluklar                                                                          |             |          |
| Anöploid  | 41          | 53,24    |
| Dengeli                                                                                      |             |          |
| Yapısal bozukluklar                                                                          | 25          | 32,46    |
| Dengesiz                                                                                     | 7           | 9,09     |



Prenatal tanı amaçlı kromozom analizi endikasyonu konan ve kliniğimize başvuran 1618 gebeye yapılan amniyosentez işleminin teknik yönleri incelendiğinde (Tablo.22); hastaların tamamında yeterli amniyon sıvısı alınmıştır. Alınan amniyon sıvısı olguların %96,65'inde transamniyotik girişim, 55 hastada ise (%3,35) anterior plasenta yerleşimi nedeni ile transplasental olarak gerçekleştirilmiştir. Transamniyotik girişimle transplasental girişim arasında fetal morbidite ve fetal kayıp açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (  $P > 0,05$ ).

Gebelerimizden amniyon sıvısı alınırken olguların % 96,10'nda tek insersiyon, %3,48'inde iki insersiyon ve % 0,42'sinde üç insersiyon yapılmıştır.

Olguların %97,31'inde berrak amniyon sıvısı alınırken, 44 gebede (%2,69) ise renkli amniyon sıvısı elde edilmiştir.

Amniyosentezi yapılan olgularımızın hücre kültüründe üreme oranı %98,65 olup, 11 olguda hücre kültüründe ürememe ve 8 olguda ise hücre kültüründe enfeksiyon nedeniyle işlem tekrar edilmiştir.

3 olgumuzda işlem sonrası fetal bradikardi görüldü ve takiplerinde herhangi bir problem olmadı.

Amniyosentez yapılan olgularımızda işlem sonrası abortus %0,36 olup, bu rakama 10 gün içinde meydana gelen membran rüptürü ve takibinde meydana gelen abortuslarda eklenince gebelik kaybı oranımız %0,72 olmuştur.

**Tablo 22. Amniyosentez yapılan olgulardaki işlemin teknik sonuçlarının değerlendirilmesi**

|                              |      |                                     |                                     |       |
|------------------------------|------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Olgu sayısı (n)              | 1618 | <b>Kültürde üreme</b><br><b>n</b> % |                                     |       |
| Yeterli amniyon sıvısı       | 1637 |                                     |                                     |       |
| Hücre kültüründe ürememe     | 11   | 0,67                                | 1618                                | 98,85 |
| Hücre kültüründe enfeksiyon  | 8    | 0,48                                |                                     |       |
| Transamniyotik giriş         | 1582 | 96,65                               | <b>Tek insersiyon</b><br><b>n</b> % |       |
| Transplasental giriş         | 55   | 3,35                                |                                     |       |
| İki insersiyon               | 57   | 3,48                                | 1573                                | 96,10 |
| Üç insersiyon                | 7    | 0,42                                |                                     |       |
| Berrak amniyon sıvısı        | 1593 | 97,31                               |                                     |       |
| Bulanık amniyon sıvısı       | 27   | 1,64                                |                                     |       |
| Renkli amniyon sıvısı        | 6    | 0,36                                |                                     |       |
| Kanlı amniyon sıvısı         | 11   | 0,67                                |                                     |       |
| Fetal bradikardi             | 3    | 0,18                                |                                     |       |
| 10gün içinde membran rüptürü | 6    | 0,36                                |                                     |       |
| EMR sonrası abort            | 6    | 0,36                                |                                     |       |

## 5. TARTIŞMA

Bugün için, çoğunlukla tedavisi mümkün olmayan genetik hastalıklardan korunmanın tek yolu, gebelik ve doğum öncesi dönemde riskli ailelerin saptanarak söz konusu hastalığa yönelik testlerin belirlenmesi, fetal dokularda bu testlerin uygulanması ve fetusda herhangi bir hastalık saptanması durumunda aileye, gebeliği sonlandırabilme olanağının sunulması ile mümkündür.

Genetik hastalıkların büyük bir kısmı için doğum öncesi tanı olanağı yoktur, ancak tanısı kromozom analizi, enzim ya da DNA analizi ile konulabilen hastalıkların doğum öncesi tanısı olasıdır. Doğum öncesi tanısı konulabilen genetik hastalıklar içinde büyük bir bölümü oluşturan kromozom anomalileri, amniyosentez, koryon villus biyopsisi yada kordosentez gibi invazif girişimlerden elde edilen fetal dokularda belirlenebilmektedir. Ancak bu yöntemler, %0,5 ile 2 arasında değişen fetal kayıp riskini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle invazif girişimler, hasta çocuk doğurma riski, bu girişimlerin getireceği riskten daha yüksek olan gebeliklerle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, kromozom anomalileri için geniş popülasyonlarda kullanılabilecek güvenilir tarama testleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Tarama testlerinin amacı; mümkün olduğunca geniş bir topluluğu tarayıp genetik hastalıklar için yüksek riskli gebeliklerin saptanmasıdır. Bu amaçla, günümüzde yaygın olarak ultrasonografi ve maternal kanda bazı biyokimyasal belirteçlerin analizi yöntemleri kullanılmaktadır.

Gebelik döneminde özellikle belirli bir hastalık için yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi gereklidir. Bu nedenle sitogenetik çalışmalarda en önemli nokta, kromozomal anomali yönünden risk faktörlerinin bilinmesi ve bu faktörlere bağlı olarak fetusun etkilenme olasılığının belirlenmesidir.

Kromozom hastalıkları açısından yüksek risk taşıyan 1618 gebe; ileri maternal yaş, üçlü testte yüksek risk, aile öyküsü, kötü obstetrik öykü ve USG’de fetal anomali grubu olmak üzere 5 ayrı endikasyon grubunda değerlendirilip, prenatal tanı amaçlı amniyosentez yapıp incelenmeye alınmıştır.

Kendi serimizde amniyosentez yapılan 1618 gebenin yaş ortalaması 32,26 ve yaş ortancası 33 olarak tespit edildi. Amniyosentez yapılan gebelik haftası ortalaması ise 19,12 hafta olarak bulunmuştur.

Milewczyk ve arkadaşlarının<sup>(53)</sup> retrospektif olarak 420 gebedeki serilerinde, yaş ortalamasını  $37,6 \pm 4$  yıl ve amniyosentez yapılan gebelik haftasını ise  $14,2 \pm 1,2$  hafta olarak belirlemişlerdir. Milewczyk ve arkadaşlarının serilerindeki yaş ortalamasının, bizim hastalarımızinkinden yüksek olmasının sebebi, olgularının %87'sinin 35 yaş ve üzerinde olmasıdır. Bizim serimizde ise bu oran ülkemizdeki erken yaştaki gebelikler nedeniyle %45,11 idi.

Çalışmamızda, riskli gebeliklerde amniyosentez ile elde edilen kromozom anomali oranı % 4,70 olarak bulunmuştur. Major malformasyonlara neden olabilecek anormal kromozomal düzenleme içeren karyotip oranı ise 49 olgu ile %2,99 olarak bulunmuştur.

Sjogren ve arkadaşları, 211 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı %2,5 olarak tespit etmişlerdir<sup>(54)</sup>. Başaran ve arkadaşları, 301 olguluk serilerinde kromozom anomali oranını 11 olgu ile %3,5 olarak bulmuşlardır<sup>(55)</sup>. Milewczyk ve arkadaşlarının<sup>(53)</sup> serilerinde 23 olgu ile anomali oranı %5,4 olarak belirlenmiştir.

Çalışma serimizde, amniyosentez endikasyonları arasında en sık başvuru nedenini 737 olgu ile %45,55 oranında üçlü testte yüksek kromozom anomalisi riski ve 697 olgu ile %43,07 oranında ileri anne yaşı oluşturunuyordu.

Sjogren ve arkadaşları<sup>(54)</sup>, yaptıkları amniyosentezler içerisinde en sık başvuru nedenini %57 olgu ile ileri anne yaşı olduğunu tespit etmişlerdir. Lindemann ve arkadaşları çalışmalarında bu oranı %61 olarak bulmuşlardır<sup>(56)</sup>. Bal ve arkadaşları serilerinde %51 ile ileri maternal yaş katılımı saptamışlardır<sup>(57)</sup>. Milewczyk ve arkadaşlarının<sup>(53)</sup> serilerinde ise bu oran %87'dir. Horger ve arkadaşlarının<sup>(58)</sup> 4600 gebeyi içeren çalışmalarında ise, ultrasonografi ile fetal değerlendirme ve maternal serum çalışmalarının sonucunda amniyosentez yapılan olguların sayısında artış saptamışlardır ( $P < 0,001$ ). Gündüz ve arkadaşlarının<sup>(59)</sup> serilerindeki bulgular, Horger ve arkadaşlarınınki ile tezatır.

2001-2002 ve 2003 yıllarında yapılan amniyosentezlerin retrospektif değerlendirmesini içeren çalışmamızda, ileri maternal yaş nedeniyle kliniğimize başvuruda bulunan toplam 697 hastanın %20,22'sinin (141 hasta) 2001 yılında, %33,28'inin (232 hasta) 2002 yılında ve %46,48'inin (324 hasta) 2003 yılında prenatal tanı amaçlı kliniğimize geldiğini belirledik.

Gündüz ve arkadaşlarının<sup>(59)</sup>, İzmir’de 1998-2001 yılları arasında yaptıkları çalışmada ileri anne yaşı nedeniyle kendilerine başvuru oranını 1998 %35,68 2001’de ise %61,38 olarak belirlemişlerdir. Bu oranlardaki artışı, geçen zaman ile birlikte kliniğimize başvuran hastalara verilen prenatal eğitimin sonucuna bağlamaktayız.

Çalışmamızda ileri maternal yaş endikasyonu ile belirlenen 697 olgunun 43’ünde %6,16 oranında anormal karyotip ve bu 43 karyotipin 31’inde fetusta major anomali yapacak kromozom kuruluşu saptandı.

Nassar ve arkadaşları<sup>(60)</sup> yaşı ileri annelerin gebeliklerinde 1347 gebede 34 anormal karyotipli fetus saptamışlardır (%2,5) , Hassold ve arkadaşları<sup>(61)</sup> ise % 3,7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren, 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın %2,2 ve 40 yaşın üzerindeki annelerde ise bu oranın %5,3 olduğunu tespit etmiştir. Nagel ve arkadaşları<sup>(62)</sup>, 36 yaş ve üzerinde bu oranı %4,7 olarak bulmuşlar ve gebeliklerin %70,8’ ini sonlandırmışlardır. Bal ve arkadaşları, sınırlı sayıdaki serilerinde bu oranın %13,3 gibi çok yüksek değerlere tırmandığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda belirttiğimiz ileri maternal yaş grubundaki kromozom anomali oranı Nagel’in bulduğu orana yakındır.

Down sendromunun doğum öncesi taranması amacıyla maternal serum tarama testleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de 1992’den beri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tarama testlerinin anomali yakalama performansının popülasyonlar arasında fark gösterdiği bilinmektedir.

Çalışmamızda 210 olguya üçlü tarama testinde yüksek risk (1/270↑) saptanması nedeniyle ve 527 olguya da maternal serum markerlarında (AFP, HCG, E<sub>3</sub>) kromozom anomali yönünden yüksek risk içeren MoM değeri değişiklikleri nedeniyle amniyosentez yapılmıştır. Bu grupta fetal karyotipler incelendiğinde 25 fetusta %3,39 oranında anormal karyotip tespit edildi. 737 gebeye yapılan amniyosentez sonucunda, gebelerin fetuslarının 14’ünde yani % 1,89’unda gebeliklerin sonlandırılmasına neden olacak kromozomal düzensizlik saptanmıştır.

Sadece üçlü tarama testinde yüksek risk saptanması nedeniyle 210 olguya amniyosentez yapıldı ve 10 olguda % 4,76 oranında kromozom anomalisi saptandı. 10 karyotipin 9’unda yani % 4,28’inde gebeliklerin sonlandırılmasına neden olacak kromozomal düzensizlik saptanmıştır.

Wenstrom ve arkadaşları<sup>(63)</sup>, 516 üçlü test riski bulunan olguda 15 fetal karyotip anomalisine %2,90 oranında rastlamışlardır. Bal ve arkadaşları<sup>(57)</sup>, üçlü testinde kromozomal anomali yönünden yüksek riskli olan olgularında %3,9 oranında kromozom anomalisine rastlamışlardır. Çalışmamızda üçlü tarama testi sonuçları 1/270 ve/veya üstünde olan olgularda kromozom anomalisi oranları Bal ve arkadaşlarının bulduğu orana yakındır.

Bizim serimizde üçlü tarama testinde yüksek riskli saptanan olgularda üçlü testin spesifitesi %72, sensitivitesi %44 olarak bulunmuştur.

Cheng ve arkadaşlarının<sup>(64)</sup> yaptıkları çalışmada, 7718 gebeye uyguladıkları üçlü tarama testi sonucunda, testin kromozom anomalili gebelikleri yakalamadaki duyarlılığı %91 olarak bildirilmiştir. Rosen ve arkadaşları<sup>(65)</sup>, 1006 olguluk serilerinde 35 yaş ve üzerindeki gebelere üçlü test ve ultrasonografi yapmışlar. 437 gebede üçlü test pozitifliği ve 195 gebede ise USG’de spesifik markerlar saptamışlar. 38 gebenin fetusunda anormal karyotip saptanırken sadece 3 gebede non-Down kromozomal anomaliliyi atlamışlar. Ve üçlü test ve USG’nin ileri yaş gebeliklerinde amniyosentez oranlarının %60 oranında azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, üçlü testte risk artışı olmayan, ultrasonografik olarak taranıp anatomik defekt görülmeyen ve AFP MoM değeri 2 ve üzerinde olan 227 gebeye amniyosentez yaptık ve 7 hastada % 3,08 oranında fetal anormal karyotip belirledik. Ve üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı belirlemedik. (P=0,598). Bu kromozomal dizilimlerin sadece birinde (%0,44) dengesiz kromozom kuruluşu vardı ve aile-etik kurul görüşmesi sonrası gebeliği sonlandırma kararı verilmişti.

Megerian ve arkadaşları<sup>(66)</sup>, MS-AFP MoM değeri 2 ve üzerinde olan 733 gebeye amniyosentez uygulamışlar ve 9 hastada %1,23 oranında fetal anormal karyotip saptamışlardır. 733 gebenin 696’sı ultrasonografik olarak taranmış ve normal olarak değerlendirilmiş, ancak 7 gebede %1,01 oranında anormal karyotip saptamışlardır. Sonuç olarak ise 35 yaş altında, 2 ve üzerinde MS-AFP MoM değerinde, USG’si normal olan gebelerde anormal karyotip oranını %0,6 olarak belirlemişler ve anormal kromozom spektrumunun farklı olduğunu saptamışlardır (sex kromozom abnormalite, balanced rearrangements).

Üçlü tarama testinde risk artışı olmayan, ancak AFP MoM değeri 0,5 ve altında olan 34 gebeye amniyosentez yapıldı ve 1 hastada anormal karyotip (% 2,94) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmamıştır ( P=0,612).

Binstorfer<sup>(67)</sup> ve arkadaşları, 320 gebede maternal serumdaki AFP MoM düşüklüğünü %6,94'lük oranla sayısal kromozom anomalileriyle ilişkili bulmuşlardır. Guibaud ve arkadaşlarının<sup>(68)</sup> 95 vakalık serilerinde 3 trizomi görülmüştür. 22 gebede ise gebeliğin seyrinde, 19 gebede erken travay, 2 gebede kr. hipertansiyon ve 1 gebede ise diyabet saptanmıştır. Law<sup>(69)</sup> ve arkadaşları, 1638 vakalık serilerinde özellikle trizomi18'de AFP MoM 0,262 değeri için risk artışı belirlemişlerdir. Ashwood ve arkadaşlarının<sup>(70)</sup>, 3411 gebeyi içeren retrospektif çalışmasında, 71 gebenin (%2,08) fetusunda anormal karyotip belirlemişlerdir. 71 anormal karyotipin 36'sı (%1,05'i) trizomik kromozom kuruluşuydu. Sonuç olarak Ashwood, Down sendromlu fetusları olan gebelerin serumlarında AFP'in belirgin düşük olduğunu belirlemiştir.

Üçlü tarama testi içinde Down sendromu ve trizomi 18 açısından etkin biyokimyasal belirteç olarak kabul edilen maternal serum(MS) hCG'nin çalışmamızdaki etkinliğini belirlemek amacıyla olgular MS-hCG değerleri  $\leq 0,5$  MoM ve  $\geq 2$ MoM olanlar üçlü test riski ile karşılaştırıldı.

MS-hCG değerleri  $\leq 0,5$  MoM olan 97 gebelikte %5,15 oranında anormal karyotip saptandı. 1 gebede trizomi18 ve 1 gebemizde de dengesiz yapısal kromozom anomalisi saptandı (P=0,151). İstatiksel olarak anlamlı risk artışı saptanmadı. Terminasyon gerektiren anormal dizilim %2,06 olarak belirlendi. Deneyimlerimize göre; total trizomi 18 olgularındaki (parsiyel kromozom anomalileri göz ardı edildiğinde) ultrasonografi bulgularının olguların %80'inde görülebileceği göz önünde bulundurulmalı ve ultrasonografik belirteçlerin varlığında düşük hCG MoM düzeylerinde fetal kromozom analizi önerilmelidir.

Barkai<sup>(71)</sup> ve arkadaşları, düşük hCG MoM seviyelerinin trizomi 18 için risk faktörü olabileceğini, aynı riskin ise trizomi 21 için geçerli olmadığını belirlemiştir. Sharony ve arkadaşları<sup>(72)</sup>, 20880 gebede, maternal serum hCG MoM düzeyi düşüklüğünde %0,57 oranında kromozom anomalisi saptamışlar ve maternal serum değerlendirmesinde, tek marker çalışmaktansa (sadece hCG MoM↓), multipl marker

değerlendirilmesinin (üçlü test ile) anormal karyotip yakalanmasında daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

MS-hCG değerleri  $\geq 2\text{MoM}$  150 gebeye amniyosentez yapıldı ve 1 hastada anormal karyotip (% 0,66) saptandı.  $P=0,128$  olup kromozom anomali yönünden istatistiksel olarak risk artışı belirlenmedi.

Yüksek MS-hCG değerinin kromozom anomalilerini saptamadaki etkinliğini belirleyebilmek amacıyla Fejgin ve arkadaşları<sup>(73)</sup>, MS-AFP ve MS-uE<sub>3</sub> değerleri normal sınırlarda ve MS-hCG değerlerinin ise  $\geq 2,5 \text{ MoM}$  olduğu 298 sağlıklı annede ve kontrol grubu üçlü test değerleri normal sınırlarda ve anne yaşının  $<35$  olarak alındığı araştırmada sadece 1 olguda 47,XXY karyotipi saptanmış ve gebelik sonlandırılmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Preeklampsi dışında diğer gebelik komplikasyonları açısından da anlamlı bir fark görülmemiştir. Müller ve arkadaşlarının<sup>(74)</sup>, çalışmalarında da bu doğrulanmış ve sadece yüksek hCG değeri bulunan olgularda rutin amniyosentezin gerekli olmadığı, ancak hastalara II. ve III. düzey ultrasonografi yapılarak gebelik sonuna kadar preeklampsi açısından takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, üçlü testinde risk artışı olmayan, E<sub>3</sub> MoM değeri 0,5 ve altında olan 19 gebeye amniyosentez yapıldı ve bir hastada anormal karyotip (% 5,26) saptandı. Üçlü test riski ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır ( $P > 0,05$ ).

Crossley<sup>(75)</sup> ve arkadaşları, 78 kromozom anomalisi olan gebe ve 390 kontrol grubunu içeren gebeyi düşük E<sub>3</sub> MoM değeri yönünden karşılaştırmışlar. Trizomi grubunda E<sub>3</sub> anlamlı olarak düşük bulunmuş. Ancak AFP MoM değerleri ile E<sub>3</sub> arasında yüksek korelasyon saptanmış ve Down sendromu tarama testinde AFP ve hCG düzeylerine E<sub>3</sub> ölçümünün eklenmesinin testin sensitivitesinin başarısını etkilemediğini saptamışlardır. Huderer-Duric<sup>(76)</sup> üçlü testin markerlarının spesifite ve sensitivitesine yönelik çalışmasında, E<sub>3</sub> ölçümünün testin spesifitesini hafifçe azalttığını ve maliyeti arttırdığını bildirmiştir.

Çalışmamızda ultrasonografide saptanan fetal anomali nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta 37 anne adayının ikisinde yani %5,40 oranında kromozomal anomali tespit edilmiştir.



Stoll ve arkadaşları<sup>(77)</sup>, fetal ultrasonografik anomalisi olan 119 olguda yaptıkları amniyosentez sonrası %8,9 oranında kromozom anomalisine rastlamışlardır. Rizzo ve arkadaşları<sup>(78)</sup>, ultrasonografide fetal anomali saptadıkları 173 fetusta %16,8 oranında kromozom anomalisi belirlemişlerdir. Hsieh ve arkadaşları<sup>(79)</sup> fetal ultrasonografik anomalisi olan 148 vakada %20,27 oranında kromozomal aberasyon göstermişlerdir. Diğer çalışmalardaki oranların farklılığını, kendi serimizde kısıtlı sayıda olguya amniyosentez yapmamıza bağlamaktayız.

Genel bir risk olarak; anne yaşı ne olursa olsun, Down sendromlu bir çocuktan sonra, takip eden gebelikte, %2 dolaylarında fetusta Down sendromu görülme riski vardır<sup>(41)</sup>. Down sendromlu çocuk sahibi olan anneler, sonraki gebeliklerinde bu durumun tekrarlayacağı endişesini hep yaşamaktadırlar.

Bizim çalışmamızda daha önceki gebeliklerinden Down sendromlu bebek sahibi olan veya prenatal tanı ile Down sendromu kromozom kuruluşuna sahip fetusu olup, bu nedenle önceki gebeliğinde gebeliği sonlandırılan 6 gebede, yakın aile bireyleri arasında Down sendromlu gebelik öyküsü olan 38 gebede yapılan amniyosentezlerde Down sendromuna sebep olabilecek kromozom kuruluşuna rastlanılmadı.

Hsieh ve arkadaşlarının<sup>(79)</sup> çalışmalarında, önceki gebelikte fetal trizomi 21'li fetus anamnezi olan 143 gebelikten ikisinde (%1,39) Down sendromu görülürken, önceki gebelikte görülen fetal kromozomal translokasyon, 11 gebelikte %90,91 oranında tekrarlamıştır. Caron<sup>(80)</sup> ve arkadaşları, önceki anöploidili gebelik sonrası takip eden gebelikte riski %1,29 olarak saptamışlardır. Bununla birlikte, 35 yaş ve üzerinde risk çok fazla artarak %4,84 olarak belirlenmiştir. Yakın aile bireyleri arasında Down sendromlu gebelik öyküsü olması durumunda anöploidi riskini %0,24 olarak tespit etmiş ve risk artışının olmadığını belirlemiştir.

Çalışmamızda, ailede kromozom anomalisi öyküsü endikasyonu ile 10 gebeye amniyosentez yapıldı. İki hastanın amniyosentezi sonucunda normal olmayan karyotip tespit edildi (%20). Bu anormal fetal karyotipler 46,XY inv9 (p11 q12) dengeli kromozomal değişiklik ve 46,XX t(4;5)(p16;q31) dengeli translokasyon olup annede de aynı kromozom kuruluşu bulunuyordu.

Caron<sup>(80)</sup> ve arkadaşları, aile bireyleri arasındaki dengeli translokasyonun fetuslarda %10,2 oranında dengesiz ve %37,3 oranında dengeli olarak bulunduğunu

bildirmiştir. Kim ve arkadaşları<sup>(81)</sup>, üçlü test ile maternal serum taramasının non-Down kromozom düzensizlikleri saptamada yetersiz olduğunu belirlemiştir.

Çalışmamızda, yakın aile bireylerinde anomalili bebek öyküsü olan 30 hastaya amniyosentez yapıldı ve 2 gebede (%6,66) anormal karyotip saptandı. Mental motor retardasyonlu çocuk sahibi 6 gebeye amniyosentez yapıldı ve anormal kromozom dizilimiyle karşılaşılmadı.

Zhang<sup>(89)</sup>, kromozom analizi yapılan 104 malforme yenidoğanda %50,96 oranında kromozom anomalisi saptamıştır. Ayrıca takip eden gebelikte rekürrensini arttığını belirlemiştir. Farag ve arkadaşları<sup>(90)</sup>, 400 mental retardasyonu olan bireylerde %9,25 oranında kromozom anomalisi tespit etmiştir.

Çalışmamızda kötü obstetrik öyküsü olan ve mevcut gebeliğinde intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramniyosu olan 7 olguya kromozom analizi yapıldı. Ancak gebelerimizin fetuslarının hiçbirinde anormal karyotipe rastlanılmadı.

Eydoux ve arkadaşları<sup>(52)</sup>, intrauterin gelişme geriliği ile beraber amniyon sıvısı yetersizliği olan olgularda kromozom anomali oranını %10,4 olarak belirlemişlerdir. Diğer çalışmalardaki oranların farklılığını, kendi serimizde kısıtlı sayıda olguya sahip olup, amniyosentez yapmamıza bağlamaktayız.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan 27 gebemizde amniyosentez sonrası %7,40 oranında anormal karyotip saptandı. 1 gebede dengesiz kromozom kuruluşu vardı.

Nagaishi<sup>(82)</sup> ve arkadaşlarının, 407 vakalık serilerinde 347 (%85,3) sitogenetik sonuç elde etmişler ve %56,5 oranında 196 anormal karyotip belirlemişlerdir. Otozomal trizomi oranını %61,2 olarak saptamışlardır. En yaygın trizomi olarak trizomi16 (30 olguda) görülmüş. Ve bu oranları literatür ile uyumlu olarak rapor etmişlerdir. Stephenson'da benzer şekilde 420 vakalık serisinde %46 oranında anormal karyotip saptamıştır<sup>(83)</sup>. Carp ve arkadaşları<sup>(34)</sup> 167 vakalık serilerinde 125 başarılı spesmen elde etmişler ve % 29 oranında, 36 anormal karyotip dizilimi saptamışlar ve literatür ile uyumlu olmayan sonuçlarını alternatif mekanizmalarla meydana gelen abortuslara bağlamışlardır.

Maternal anksiyete sebebiyle yapılan amniyosentezler tartışılan konulardan biridir. Anne adayının taşıdığı riskin, müdahale riskinden az olması nedeniyle ortaya çıkan bu tartışmada değişik fikirler öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda, tüm olguların %0,86'sına yani 14 olguya maternal anksiyete sebebiyle amniyosentez yapıldı.

Tüm olgularımızda, amniyosentez sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal olarak saptandı.

Wertz ve Fletcher'e göre uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniyosentez yapılmasını olumlu karşılamakta ve gerekçe olarakta, maternal anksiyetenin kaldırılmasının gerektiğini söylemektedirler<sup>(85)</sup>. Bu uygulamaya karşı çıkan uzmanların %70'i fetusa verilebilecek zararı ve kaynakların israf edilmemesi gerekliliğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda 1637 amniyosentez içinde 12 olguda %0,72 oranında fetal kayıp oluştu. Diğer olguların hepsi 21 günlük takip dönemini komplikasyonsuz tamamladı.

Anderson ve arkadaşları<sup>(86)</sup>, 1200 olguluk amniyosentez serilerinde %0,80 fetal kayıp bulmuşlardır. Sangalli'nin<sup>(87)</sup>serisinde bu oran %0,74'tür. Eydoux<sup>(52)</sup>, yaptığı çalışmada %1,3 oranında fetal kayıba rastlamıştır. Lockwood<sup>(88)</sup>, 1375 olguluk amniyotik sıvı serisinde fetal kayıp oranını %0,40 olarak tespit etmiştir. Bal ve arkadaşlarının<sup>(57)</sup> serilerinde bu oran %3,3 olarak bulunmuştur. Başaran ve arkadaşları<sup>(55)</sup>, 427 olguluk çalışmalarında fetal kayıp oranını %2,45 olarak tespit etmişlerdir. Milewczuk ve arkadaşlarının<sup>(53)</sup> serilerinde, 420 hastanın 6 'sında %1,4 oranında amniyotik sıvı hücre kültüründeki başarısızlık nedeniyle kültür tekrarlanmış 2 gebede %0,4 oranında gebelik kaybı saptanmıştır. %0,9 oranında ise amniyon mayi sızıntısı olmuş ancak buna bağlı gebelik kaybı olmamış. Horger ve arkadaşları<sup>(58)</sup>, başarılı amniyotik sıvı aspirasyonunun tecrübe ile arttığını, kendi serilerinde total gebelik kaybının %0,95 olduğunu ancak bu oranın sadece amniyosentez prosedürlerine bağlı olmadığını belirlemiştir. Bizim komplikasyon oranımız, Anderson<sup>(86)</sup> ve arkadaşlarının oranıyla aynı, Eydoux'un<sup>(52)</sup> oranından ise düşüktür. Nassar ve arkadaşlarının çalışmasında transplental girişim ile genetik amniyosentez 234 olgu ile %17,4'tür<sup>(60)</sup>. Bu oran bizim serimizde 55 vaka ile bu oran %3,35 idi.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Ç.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na prenatal tanı amaçlı başvuran 1618 hastanın, amniyosentez kayıtları retrospektif olarak incelendi; endikasyonlarına göre 5 gruba dağıtıldı ve karyotipleri belirlendi. Sonuçlarımıza baktığımızda;

1. Amniyosentez yapılan gebelerimizin yaş ortalaması 32,26 ve girişim yapılan gebelerin ortalama gebelik haftası 19,14 hafta olarak belirlendi.
2. Çalışmamızda, riskli gebeliklerde amniyosentez ile elde edilen kromozom anomali oranı % 4,70 olarak tespit ettik Major malformasyonlara neden olabilecek anormal kromozomal düzenleme içeren karyotip oranını ise 49 olgu ile %2,99 olarak belirledik
3. Amniyosentez endikasyonlarımızın dağılımı incelediğinde en fazla olgu sayısının üçlü testte yüksek risk ve ileri maternal yaş grubunda olduğu saptandı.
4. İleri maternal yaş nedeniyle kliniğimize prenatal tanı amaçlı başvuruda bulunan hasta sayısında yıllar içinde artış belirledik.
5. İleri maternal yaş endikasyonu ile belirlenen 697 olguluk grupta ve %4,44 oranında fetusta major anomali yapacak kromozom kuruluşu ve toplamda %6,16 oranında anormal karyotip saptadık.
6. Gebelerimizin 16-29 yaşları arasında olanları ile 30-34 yaşları arasında olanları ve 16-34 yaş arasında olanları ile 35-39 yaşları arasında olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında; yaş ile artmış kromozom anomali riskinin, literatürle uyumlu olarak 35 ve üzeri yaşlarda belirginleştiğini saptadık.
7. Üçlü tarama testinde yüksek risk saptanan olgularda üçlü testin spesifitesi %72, sensitivitesi %44 olup, güvenilirliği düşüktür. Testin riskli gebeliklerde tarama amaçlı kullanımı hekimin tercihine bağlıdır.
8. Maternal serum markerlarında (AFP, HCG, E<sub>3</sub>) kromozom anomali yönünden yüksek risk içeren MoM değeri değişiklikleri nedeniyle amniyosentez yapılan gruplar, üçlü tarama testi normal olup, ultrasonografi ile taranan gruplar ile karşılaştırılınca; maternal serum markerlarının anormal değerlerinde (0,5↓ve 2↑) kromozom anomali yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır. Bu durum, anne adayını gereksiz invaziv girişimlerden koruyabilir ve bu girişimler sonucu fetusta meydana gelebilecek komplikasyonları en aza indirebilir.

**9.** Önceki gebeliklerinden Down sendromlu bebek öyküsü olan gebelerde, literatürün aksine anormal karyotip belirlemedik. Ancak ailede kromozom anomalisi öyküsü nedeniyle amniyosentez yapılan gebelerde literatür ile uyumlu anlamlı sonuçlar elde ettik. Anomalili bebek öyküsü nedeniyle yapılan amniyosentez sonrası anormal karyotip belirledik MMR bebek nedeniyle yapılan amniyosentez sonrası ise literatürün aksine anormal karyotip belirlemedik.

**10.** Tekrarlayan gebelik kaybı olan gebelerimizde amniyosentez sonrası %7,40 oranında, anlamlı ancak literatürden düşük olguda kromozom anomalisi saptandı.

**11.** Ultrasonografide saptanan fetal anomali nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta, literatürden düşük ancak anlamlı oranda (%5,40) kromozomal anomali tespit edilmiştir.

**12.** Maternal anksiyete nedeniyle tüm olguların %0,86'sına amniyosentez yapıldı. Anne adayının taşıdığı riskin, müdahale riskinden az olmasına karşın, tüm olgularımızda amniyosentez sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal olarak saptandı.

**13.** Çalışmamızda 1637 amniyosentez içinde 12 olguda %0,72 oranında fetal kayıp saptandı. Ve amniyosentez işlemi, kliniğimizde, tüm dünyada olduğu gibi prenatal tanı yöntemleri arasında en sık kullanılan ve komplikasyonları en az olan yöntem olduğu sonucuna varıldı.

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

Prenatal tanı ise, aynı zamanda çok iyi bir ön tanıya gereksinim duyar. Prenatal tanıda ön tanı ve endikasyon uyumu muhakkak aranmalıdır. Ön tanı, bazı tetkiklerle ve ultrasonografi ile desteklenmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Beksaç MS.** Prenatal Tanı. In: Beksaç MS Ed. *Fetal Tıp; Prenatal Tanı*. Ankara: Medical Network, **1996**: 29-38.
2. **Tayyar M.** Amniyosentez ve Çölosentez. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 242-268.
3. **Hook EB.** Chromosome abnormalities; Prevalence, risks and recurrence. In: Brock DIH, Rodeck CH, Ferguson-Smith A Eds. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburg: Longman Group UK Limited, **1992**; 351-392.
4. **Oğur G.** Genetik Hastalıklarda Prenatal Tanı. In Saraçoğlu F Ed. *Fetal Tanı ve Tedavi*. 1.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **1998** :15-42.
5. **Beksaç MS.** Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler. In: Beksaç MS Ed. *Fetal Tıp;Prenatal Tanı*. Ankara: Medical Network, **1996**: 45-52.
6. **Ross JA, Jurkovic D, Nicolaides K:** Coelocentesis: a study of short-term safety. *Prenatal Diagn*, **1997**; 17: 913-917.
7. **Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J.** Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *Lancet*, **1992**; 340: 1237-1244.
8. **Başbuğ M.** Fetal Kan Örnekleme ve Diğer Doku Örnekleme. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 269-282.
9. **Orlandi F, Damiani G, Jahil C.** The risk of early cordocentesis (12-21 weeks): Analysis of 500 procedures. *Prenatal Diag*, **1990**; 10: 425-428.
10. **Ward K.** Genetik ve Prenatal Tanı. In: Scoot JR, Disaisa PJ, Hammond CB, Spellacy WN Eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, **1997**: 201-224.
11. **Baltacı V.** Üreme Genetiği ve Prenatal Genetik Tanı. In: Beksaç M S, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 128-148.
12. **Şaylı S B.** *Medikal Sitogenetik*. 1.Baskı, Ankara: Yargıçoğlu Yayınevi, **1986**.

13. **Başaran N.** *Tıbbi Genetik Ders Kitabı*. 5.Baskı, Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi, **1994**.
14. **Balcı S.** Kromozom hastalıkları. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 149-156.
15. **Jones WO, Cahill CT.** *Maternal-Fetal Medicine*. 4<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: W.B.Saunders Company, **1999**.
16. **Romero R, Goncalves LF, Ghezzi F, Gomez R, Cohen J, Mazor M.** Amniocentesis. In: Fleischer A C, Manning F A, Jeanty P, Romero R Eds. *Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles&Practice*. 5<sup>th</sup> Ed, Tennessee: A Simon & Schuster Company, **1996**: 629-658.
17. **Steele MW, Breg WR.** Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet*, **1966**; 434: 383-385.
18. **Elejalde BR, Elejalde MM, Acuna JM.** Prospective study of amniocentesis performed between weeks 9 and 16 of gestation: Its feasibility, risks, complications and use in early genetic prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*, **1990**; 35: 188-196.
19. **Nelson MM, Emery AE.** Amniotic fluid cells: Prenatal sex prediction and culture. *Br Med*, **1970**; 1: 523-526.
20. **Stripparo L, Buscaglia M, Longatti L.** Genetic amniocentesis: 505 cases performed before the sixteenth week of gestation. *Prenat Diagn*, **1990**; 10: 359-368.
21. **Brumfield CG, Lins L, Conner W.** Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks gestation. *Obstet Gynecol*, **1996**; 88: 114-118.
22. **Terzic MM, Plecas DV, Stimec BV.** Risk estimation of intraamniotic infection development after serial amniocentesis. *Fetal Diagn Ther*, **1994**; 9: 35-37.
23. **Tabor A, Jerne D, Bock JE.** Incidence of rhesus immunization after genetic amniocentesis. *Br Med J*, **1987**; 293: 533-536.
24. **Tabor A.** Amniocentesis. In: Kurjak A Ed. *Textbook of Perinatal Medicine*. New York: Parthenon Publishing, **1998**: 1047-1055.
25. **Mennuti MT, Brummond W, Crombleholme WR.** Fetal-maternal bleeding associated with genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*, **1980**; 55: 48-53.
26. **Johson JM, Wilson RD, Singer R.** Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early versus Mid-trimester Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn*, **1999**; 19: 732-738.

27. **Saldvedt S, Almstrom H.** Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **1999**; 78: 10-14.
28. **Martinez JM, Comas C, Ojuel J.** Fetal heart rate patterns in pregnancies with chromosomal disorders or subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol*, **1996**; 87: 118-121.
29. **Wilson RD, Johnson J, Windrim R.** The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther*, **1997**; 12: 97-101.
30. **Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R.** Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol*, **1998**; 39: 888-890.
31. **Finegan JA, Sitarenios G, Bolan PL.** Children whose mothers had second trimester amniocentesis: follow up at school age. *Br J Obstet Gynecol*, **1996**; 103: 214-218.
32. **Lynch L.** Second-trimester Prenatal Diagnosis. In: Reece EA, Hobbins JC Eds. *Medicine of the Fetus & Mother*. 2<sup>nd</sup> Ed, Philadelphia: Maple Pres, **1998**: 679-688.
33. **Grsheide PM, Quartero HWP, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC.** Early prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diag*, **1994**; 14: 553-555.
34. **Meyers C, Adam R, Dungan J, Penger V.** Aneuploidy in twin gestations: When is maternal age advanced? *Obstet Gynecol*, **1997**; 89: 248-251.
35. **Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL, Taft LF, Fu Y, Pettay D, Flanders WD, Khaury MJ, Hassold TJ.** Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of chromosomal error: a population-based study. *Am. J Hum Genet*, **1996**; 58: 628-633.
36. **Hook EB.** Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol*, **1981**; 58: 282-285.
37. **Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC.** *Williams Obstetrics*. 19<sup>th</sup> Ed, Connecticut: Appleton & Lange Company, **1993**: 661-690.
38. **Simpson JL, Golbus MS.** Genetics of pregnancy losses. In: Simpson JL, Golbus MS, Eds. *Genetics in Obstetrics&Gynecology*. 2<sup>nd</sup>, Philadelphia: W.B.Saunders Company, **1992**: 181-200.
39. **Bryne JL B, Ward K.** Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol*, **1994**; 37: 693-704.
40. **Simpson JL, Meyers CM, Martin AO.** Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril*, **1989**; 51: 811-814.



41. **Özkınay C, Özkınay E.** Genetik Danışma. In: Beksaç M S, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 118-124.
42. **Palka G, Franchi PG, Paponetti M.** Prenatal diagnosis using the triple test. *Minerva Gynecol*, **1998**; 50: 411-415.
43. **Şentürk L, Hekim N.** Prenatal tanıda noninvaziv yöntemler. In: Aydınlı K Ed. *Prenatal Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Perspektiv Yayınevi, **1992**: 40-51.
44. **Yıldırım NB, Kaleli B.** Prenatal Tanıda Biyokimyasal Yöntemler. In: Beksaç M S, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, **2001**: 201-212.
45. **Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC.** Unexplained elevations of maternal serum AFP. *Obstet Gynecol Survey*, **1990**; 45: 719-726.
46. **Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW.** The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha- fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotropin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol*, **1990**; 97: 272-274.
47. **Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE.** An association between low maternal serum AFP and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, **1984**; 148: 886-891.
48. **Wald NJ, Cuckle H S.** AFP and age screening for Down screening. *Am J Human Genetics*, **1988**; 31: 197-199.
49. **Bartels I, Hoppe BS, Bockel B, Herold S, Caesar J.** Adjustment formulae for maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol to maternal weight and smoking. *Prenat Diagn*, **1993**; 13: 123-130.
50. **Snijders RJ, Nicolaides KH.** *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. London: The Parthenon Publishing Group, **1996**.
51. **Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A, Bureau M, Fontaine J, Huot C.** Nature and frequency chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenat Diagn*, **1992**; 296: 69-88.
52. **Eydoux P, Choiset A, Porrier NL, Thepot F, Tapia SS, Alliet J, Ramond S, Viel JF, Gautier E, Morichon N, Orgeolet SG.** Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterin abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn*, **1989**; 9: 255-268.
53. **Milewicz P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J.** The evaluation of the results of genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. *Ginekolog*, **2004**; 75: 603-608.

54. **Sjogren B, Uddenberg N.** Decision making during the prenatal diagnostic procedure .A questionnaire and interview study of 211women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*, **1988**; 8: 263-273.
55. **Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A.** Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi*, **1992**; 6: 81-89.
56. **Lindemann CH, Theile U.** Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, **1989**; 42: 594-598.
57. **Bal F, Uğur G,Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A.** II.trimester gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi*, **1995** ; 5: 249-256.
58. **Horger OE, Finch H, Vincent VA.** A single physician's experience with four thousand six hundred genetic amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol*, **2001**; 185: 279-288.
59. **Gündüz C, Cogulu O, Cankaya T, Bora E, Karaca E, Alpman A, Sagol S, Onay H, Özkınay F, Özkınay C.** Trends in cytogenetic prenatal diagnosis in a reference hospital in Izmir/Turkey: a comparative study for four years. *Genet Couns*, **2004**; 15: 53-59.
60. **Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, O'Sullivan MJ.** Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest*, **2004**; 58: 100-104.
61. **Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C.** Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions . *Ann Hum Genet Lond*, **1980**; 44: 15-64.
62. **Nagel HT, Knecht AC, Kloosterman MD, Wildschut HI, Leschot NJ, Vandenbussche FP.** Invasive prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991-2000: number of procedures, indications and abnormal results detected. *Ned Tijdschr Geneesk*, **2004**; 31: 1538-1543.
63. **Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS, Hudson JD, Getchell P.** Evaluation of multiple marker screening for Down syndrome a statewide population. *Am J Obstet Gynecol*, **1993**; 169: 793-797.
64. **Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE.** A prospective evaluation of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol*, **1993**; 81: 72-77.

65. **Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, Tohar M, Fejgin MD.** A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn*, **2002**; 22: 59-63.
  
66. **Megerian G, Godmilow L, Donnenfeld AE.** Ultrasound-adjusted risk and spectrum of fetal chromosomal abnormality in women with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*, **1995**; 85: 952-956.
  
67. **Binstorfer VE, Genger H, Huber J.** Amniotic AFP concentration in pregnancies with numerical chromosome aberrations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **1986**; 46: 732-734.
  
68. **Guibaud S, Boisson C, Simplot A, Thoulon JM, Guibaud P, Robert JM.** Results of pregnancies characterized by a decrease in the level of alpha-fetoprotein in the maternal blood. *J Genet Hum*, **1989**; 37: 71-75.
  
69. **Law L, Lau T, Fung T, Rogers MS, Hjelm M.** Maternal serum screening for Down syndrome in a teaching hospital in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)*, **1999**; 112: 754-757.
  
70. **Ashwood ER, Cheng E, Luthy DA.** Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy-21 in women 35 years and older: implications for alpha-fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet*, **1987**; 26: 531-539.
  
71. **Barkai G, Chaki R, Sochat M, Goldman B.** Human chorionic gonadotrophin and trisomy 18. *Am J Med Genet*, **1991**; 41: 52-53.
  
72. **Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Rabi K, Amiel A, Fejgin M.** Low maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin as part of the triple test screening: a follow-up study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2003**; 13: 300-304.
  
73. **Fejgin MD, Kedar M, Amiel A.** Elevated hCG as an isolated finding during the second trimester biochemical screen: Genetic, ultrasonic and perinatal significance. *Prenat Diagn*, **1997**; 17: 1027-1031.
  
74. **Müller F, Savey L, Fiblec BL.** Maternal serum chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **1996**; 175: 37-40.
  
75. **Crossley JA, Aitken DA, Connor JM.** Second-trimester unconjugated oestriol levels in maternal serum from chromosomally abnormal pregnancies using an optimized assay. *Prenat Diagn*, **1993**; 13: 271-280.

76. **Huderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E.** The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2000**; 88: 49-55.
77. **Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M.** Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. *Hum Genet*, **1993**; 91: 37-41.
78. **Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L.** Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenatal Diagnosis*, **1990**; 10: 17-23.
79. **Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, Lee TY, Chen HY.** Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. *J Formos Med Assoc*, **1992**; 91: 276-282.
80. **Caron L, Tihy F, Dallaire L.** Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *Am J Med Genet*, **1999**; 82: 149-154.
81. **Kim SK, Bai SW, Chung JE, Jung YN, Park KH, Cho DJ, Kim JW, Yang YH, Song CH.** Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in Korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med J*, **2001**; 42: 199-203.
82. **Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J.** Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, **2004**; 30: 237-241.
83. **Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP.** Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod*, **2002**; 17: 446-451.
84. **Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G.** Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, **2001**; 75: 678-682.
85. **Wertz DC, Fletcher JC.** Ethical problems in prenatal diagnosis. A cross cultural survey of medical geneticists in 18 nations. *Prenatal Diagnosis*, **1988**; 9: 145-147.
86. **Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS.** Prenatal diagnosis multiple gestation. 20 years experience with amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*, **1991**; 11: 263-270.
87. **Sangalli M, Langdana F, Thurlow C.** Pregnancy loss rate following routine genetic amniocentesis at Wellington Hospital. *N Z Med J*, **2004**; 117: 818.
88. **Lockwood H, Neu R.** Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. *Prenat Diagn*, **1993**; 13: 801-805.
89. **Zhang Y, Zhuang Y.** Study on the karyotype and recurrence risk of malformed newborns. *Zhonghua Ke Zhi*, **1998**; 33: 472-474.

90. **Farag TI, al-Awadi SA, el-Badramary MH, Aref MA, Kasrawi B, , Krishna Murthy DS, el-Khalifa MY, Yadav G, Marafie MJ, Bastaki L.** Disease profile of 400 institutionalized mentally retarded patients in Kuwait. *Clin Genet*, **1993**; 44: 329-334.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Ersin Sürmeliler

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 01.01.1976 Mersin

**Medeni Durumu** : Evli

**Adres** : Alparslan Türkeş Bulvarı Yurt Mahallesi  
199 sokak Gönen Apt. 10/29 Adana

**Telefon** : 0 322 2341745

**Fax** : -

**E.mail** : ersinsurmeler@mynet.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yerleri** : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-  
Embriyoloji Anabilim Dalı  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Dernek Üyelikleri** : Türk Jinekoloji Derneği, Çukurova Jinekoloji  
Derneği

**Alınan Burslar** :-

**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce

**Diğer Hususlar** : -