

## GENETİK HASTALIKLARIN PRENATAL TANISI: İ.Ü. PRETAM'DAKİ ÜÇ YILLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMANIN SONUÇLARI#

Memnune APAK\*, Seher BAŞARAN\*, Kılıç AYDINLI\*, Hülya KAYSERİLİ\*,  
Birsen KARAMAN\*, Deniz POLAT\*, Zühal AZAKLI\*, Gülleyla KILIÇ\*,  
Hacer TAŞKESER\*, Atıl YÜKSEL\*\*, Lemi İBRAHİMOĞLU\*\*, Hayri ERMİŞ\*\*,  
Turgut TÜKEL\*, Betül KIRDAR\*\*\*

### ÖZET

Bu çalışmada 1994-1996 yılları arasındaki üç yıllık sürede İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezimizde genetik hastalıklar için riskli ailelerde prenatal tanı amacı ile yapılan çalışmalar sunulacaktır. Çalışmanın materyelini incelemeler ve genetik danışma sonucu genetik bir bozukluk için risklerinin arttığı saptanan 3908 aile oluşturmaktadır. Bu ailelerde invaziv yöntemlerle elde edilen fetal doku örneklerinde sitogenetik, moleküler genetik, enzimatik, biyokimyasal ve diğer testlerle prenatal tanı yapılmış ve elde edilen bulgular literatürdeki serilerde karşılaştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal tanı, genetik hastalıklar

### SUMMARY

*Prenatal diagnosis of genetic disorders: The results of a 3 years experience in University of Istanbul, Center for Prenatal Research and Application.* We here report the results of a 3 years (1994-1996) experience in the prenatal diagnosis of genetic disorders. Material include the 3908 families with an increased risk for genetic diseases, ascertained by genetic counseling sessions. Cytogenetic, molecular genetic, enzymatic, biochemical and other tests performed on fetal samples obtained by invasive techniques. The results are discussed and compared with other series.

**Key Words:** Prenatal diagnosis, genetic diseases.

### GİRİŞ

Genetik hastalıklara yol açan gen mutasyonları ve kromozom anomalilerinin önemli bir kısmını postnatal ve prenatal evrede tanılamak, riskli aileleri gebelikten önce belirlemek ve prenatal tanı yapmak olanaklıdır (1,15).

Genetik hastalıkların intrauterin dönemin erken evrelerinde tanınmasına olanak veren invaziv ve noninvaziv yöntemler yıllardan beri kullanılmaktadır. Sitogenetik, moleküler genetik ve çeşitli biyokimyasal testlerle ilgili teknolojide kaydedilen gelişmeler, giderek

artan sayıda tek gen ve kromozom hastalığının tanınmasını ve prenatal tanılarının daha güvenli yapılmasını sağlamıştır.

Bu yazıda, 1989 yılında İstanbul Üniversitesi'ne bağlı olarak İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü bünyesinde kurulan Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezinde (PRETAM) multidisipliner bir ekip tarafından genetik hastalıkların prenatal tanısı amacı ile yürütülen üç yıllık bir araştırma ve uygulamanın sonuçları sunulmaktadır. Çalışmanın amacı genetik hastalık için riskli aileleri/gebeleri saptamak, prenatal tanı ola-

Mecmuaya Geldiği Tarih: 11.01.1999

\* İ.Ü., PRETAM ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Temel Genetik Bilim Dah, Çapa, İstanbul

\*\* Boğaziçi Üniversitesi Kimya Bölümü, İstanbul

\*\*\* İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dah, Çapa, İstanbul

# İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuasının 62:2, 1999 sayısında yayınlanan bu yazı anlam değişikliğine yol açan bazı hatalar nedeniyle tekrar basılmıştır.

nağı sunmak, prenatal tanı yöntem ve testlerini geliştirmek ve yeni teknolojilerden yararlanma olanaklarını araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

Materyalimiz, 1 Ocak 1994-31 Aralık 1996 tarihlerini kapsayan 3 yıllık sürede genetik hastalık yönünden incelenmek amacı ile başvuran 3908 aileden oluşmaktadır. Fetusun riskli olduğu genetik hastalığın belirlenmesi ve uygun prenatal tanı yöntem ve testlerinin seçilmesi genetik konsültasyon sürecinden sonra gerçekleştirilmiştir. Tüm riskli aileler/gebelerde başvuru nedeni olan hastalıkla ilgili ayrıntılı öykü alındıktan sonra hasta ve/veya taşıyıcılık riskli olanlar belirlenerek muayene edilmiş, tıbbi dosyalar/fotoğraflar incelenmiş ve laboratuvar testleri tamamlandıktan sonra genetik bir hastalık için artmış risk saptananlara prenatal tanı önerilmiştir. Fetusta herhangi bir patoloji saptandığında ailelere tekrar genetik danışma verilmiştir.

Transservikal koryon villus örnekleme (TCCVS): Gebeliğin 9-13. haftaları arasında transservikal yolla trofoblast eldesi için kullanılan bu yöntem yalnızca yüksek riskli gebeliklerde uygulandı.

Transabdominal koryon villus örnekleme (TACVS): Gebeliğin 11. haftasından itibaren abdominal yolla trofoblast eldesi için kullanıldı.

Amniyosentez (AS): Gebeliğin 16-22. haftaları arasında elde edilen amniyos sıvı örneği hücre kültürü ve biyokimyasal testler için kullanıldı.

Kordosentez (KS): 18-20. haftadan sonra fetal kan örnekleri elde etmek için kullanıldı.

Karyotip analizleri: Direkt ve/veya uzun süreli hücre kültürlerinden elde edilen kromozomlar GTG, HRBT, QFA, CBG, NOR bantlaması ve interfaz/metafaz FISH yöntemleri ile sitogenetik laboratuvarımızda in-

celendi.

ĐNA, enzim ve diğer incelemeler: Fetal dokular maternal dokulardan ayrıldıktan sonra moleküler veya biyokimyasal incelemeler için doğrudan veya kültüre edilerek yurt içi ve yurt dışındaki çeşitli merkezlere gönderildi.

## BULGULAR

Prenatal tanı amacı ile başvuran ailelerden genetik konsültasyon sonucu genetik bir hastalık için artmış risk saptanan 3908 gebeye prenatal tanı önerildi. Bu gebelikler genetik hastalıkların etyolojilerine göre gruplandırıldığında %80'inin (n=3099) kromozom anomalisi; %8.2 sinin (n=322) tek gen hastalıkları için riskli olduğu saptandı. Kromozom anomalisi veya tek gen hastalığı için spesifik bir risk saptanamayan ancak konjenital anomalili çocuk riski genel topluma göre yüksek bulunan gebelikler ise başvuru-rın %12.5 ini (n=487) oluşturdu. Bu son gruptaki gebelikler yalnızca US ile izlendi. Kromozom anomalisi için riskli 3099 gebelikten 2568'inde AS, CVS ve KS yöntemleri ile elde edilen fetal dokularda karyotip bakıldı (Tablo 1). Tek gen hastalığı için riskli 322 gebelikten %45 inde (n=144) hastalığa özgü spesifik test ile prenatal tanı yapıldı. Bunların 137 sinde spesifik teste ek olarak fetal karyotip de bakıldı (Tablo 4).

Tüm endikasyon gruplarında saptanan kromozom anomali oranları Tablo 2 de görülmektedir.

Spesifik bir etyoloji saptanamayan ancak çeşitli nedenlerle konjenital anomaliler için riskli gebelikler başvurular arasında ikinci sırada bulunuyordu (%12.5). Başka nedenlerle fetal doku alındığı için kromozom analizi yapılan 25 gebelik dışında bu gruptaki gebeliklerin tümü fetal US ile izlendi. Birinci alt grup dışında patoloji saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 1.** Fetal karyotiplemede endikasyonlar ve uygulanan yöntemler

ENDİKASYON	n	CVS n (%)	AS n (%)	KS n (%)
KROM. ANO. RİSKİ	2568	97 (3.7)	1872 (72.8)	599 (23.3)
İleri anne yaşı	1327	21	1168	138
Patolojik US	562	48	113	401
Üçlü testte patoloji	418	-	386	32
Krom. ano. çocuk öyk.	141	8	120	13
Krom. ano. ebeveyn	32	20	11	1
Konj. ano. çocuk riski	25	-	9	2
ICSI gebelik*	9	-	9	-
Psikolojik	54	-	54	-
TEK GEN HAST. RİSKİ	137	105 (76.6)	26 (19.0)	6 (4.4)
TOPLAM	2705	202 (7.5)	1898 (70.0)	605 (22.4)

\* İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile oluşan gebelikler

**Tablo 2.** Çeşitli endikasyonlarda saptanan kromozom anomali oranları

ENDİKASYON	Analiz n	Kromozom anomali	
		n	%
KROM. ANO. RİSKİ	2568	129	5.0
İleri anne yaşı	1327	39	2.93
Patolojik US	562	59	10.0
Üçlü testte patoloji	418	9	2.15
Kro. ano. çocuk öyküsü	141	2	1.41
Kro. ano. ebeveyn	32	19	59.3
ICSI gebelik	9	1	11.1
Kon. ano. çocuk riski	25	-	-
Psikolojik	54	-	-
TEK GEN HAST. RİSKİ	137	1	0.7

Tek gen hastalıkları riski ile başvuran 322 gebeliğin %60'ı (n=192) sık görülen, %17.4'ü (n=56) nadir görülen ve %23'ü (n=74) o gün için spesifik bir prenatal tanı testi olmayan hastalıklardı. Bu gruptaki gebeliklerin % 45 inde (n=144) spesifik bir testle prenatal tanı yapıldı (Tablo 4 ve 5).

## TARTIŞMA

Prenatal tanı merkezlerine yapılan başvuruların en büyük grubunu kromozom anomali için riskli gebelikler oluşturmaktadır (1,15).

Bizim serimizde de bu grup tüm başvuru-  
ların %80'ini oluşturuyordu. Karyotip amacı ile fetal doku eldesi için kullanılan invaziv yöntemlerin seçiminde riskin derecesi, gebelik haftası, plasentanın yeri ve annenin isteği göz önüne alınmaktadır. Örneğin, riskin daha yüksek olduğu tek gen hastalıkları ya da kromozom anomali için taşıyıcı ebeveyn durumlarında erken sonuç alınması için CVS yeğlenirken riskin daha düşük olduğu anne yaşı, üçlü testte patoloji ve non kalıtsal kromozom anomalili çocuk öyküsü olanlarda AS; gebeliğin daha ileri haftalarında sap-

**Tablo 3.** Konjenital anomaliler için riskli gebeliklerde fetal US de saptanan anomali oranları

ENDİKASYON	Gebelik n	Anomali	
		n	%
1. Konj. ano./mental geri çocuk öyküsü	358	6	2.1
2. Gebelikte ilaç/işin öyküsü	34		
3. Gebelikte enfeksiyon öyküsü	5		
4. Akraba evliliği öyküsü	90		
TOPLAM	487	6	1.23

**Tablo 4.** Sık görülen tek gen hastalıkları

ENDİKASYON	Test önerilen n	Test yapılan n	Testler		
			DNA n	Enzim n	Hormon n
Duchenne kas distrofisi	40	20	20	-	-
Talasemi	46	31	29+2*	-	-
Kistik fibroz	24	19	16	3	-
Spinal kas atrofisi	29	15	15	-	-
Konj. adrenal hiperplazi	22	8	-	-	8
Fenilketonuri	13	9	9	-	-
Hemofili	12	4	4	-	-
TOPLAM	192	106	93+2*	3	8

2\* Zincir analizi

tanabilen fetal US patolojilerinde karyotip analizi için daha kısa sürede sonuç veren KS yöntemi yeğlenmektedir. Merkezimizde prenatal tanı amacı ile en çok kullanılan yöntem AS (%70), ikinci yöntem KS (%22.4) ve en az uygulanan yöntem ise CVS (%7.5) idi (Tablo 1).

Kromozom anomalisi için artmış risk taşıyan grupta kromozom patoloji oranı %5 bulundu. (Tablo 2). Bu grupta başvuruların çoğunluğunu ileri anne yaşı oluşturuyordu. Genel toplumda Down sendromlu çocuk doğurma riski tüm yaş gruplarında %0.15 iken, 35 yaşın üzerinde bu riskin %0.76-8.33 arasında olduğu bildirilmektedir (6,7). İleri yaş gebeliklerde fetal karyotip taraması yapılan toplumlarda Down sendromunun doğumdaki prevalansının %6-20 oranında azaldığı gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ileri anne yaşı grubunda incelenen 1327 gebelikten

%2.93'ünde (n=39) kromozom anomalisi bulundu. Bu grupta yaş ile direkt bir ilişkisi olmayan yapısal anomaliler de bulunmasına karşın (8/39), sayısal anomaliler ve bunların içinde Down sendromu çoğunluğu oluşturuyordu (16/31).

Fetal US'de patoloji saptanan gebeliklerde kromozom anomalisi oranı %10 bulundu. Literatürde US de saptanan anomalinin izole ya da multipl oluşuna ve yöntemin uygulandığı gebelik haftasına göre bu oran %18-%35.6 arasında değişmektedir (10,12,17,18). Daha önceki bir çalışmamızda US'de fetal patoloji saptanan 412 gebelikten 22'sinde (%5.3) kromozom anomalisi saptanmıştı (21). Her iki olgu serimizde de kromozom patolojisi oranlarımızın literatüre göre düşük olması, anomaliye yol açan diğer nedenlerin dışlanmaksızın, izole ve hatta unilateral anomalilerin bile inceleme kapsamına alınması ile

Tablo 5. Nadir görülen tek gen hastalıkları n=56

Endikasyon	Test gereken n	Test yapılan n	Testler*	
MPS Tip 1 (Hurler)	7	6	Alfa - L- Iduronidaz	E
MPS Tip 4 (Morquio)	2	2	Beta- Galaktosidaz	E
MPS Tip 7 (Sly)	1	1	Beta- Glukronidaz	E
Canavan hastalığı	4	4	N asetil aspartik asit	B
Sandhoff hastalığı	1	1	Total heksosaminidaz	E
Metakromatik lökodistrofi	3	2	Aril sulfatazA	E
Tay Sachs hastalığı	1	1	Heksosaminidaz	E
Akondroplazi	4	1	DNA	M
İmmun yetmezlik	3	2	İmmunolojik	L
Kartilaj saç hipoplazisi	1	1	DNA	M
Alfa İantitripsin eksikliği	1	1	DNA	M
Lesch Nyhan sendromu	2	1	HPRT	E
Orak hücre anemisi	3	1	DNA	M
Faktör 13 eksikliği	1	1	DNA	M
I-cell hastalığı	1	1	N asetilglukozamin fosfotransferaz	E
Niemann Pick hastalığı	2	1	Sfingomyelinaz	E
Galaktosemi	1	1	Gal 1 fosfat uridil Transferaz	E
Metilmalonik asidemi	1	1	MMA düzeyi	B
Sjögren Larson sendromu	2	1	F. alkol dehidrogenaz	E
İzovalerik asidemi	1	1	Izovalerik a. İnkorporasyonu	B
Akça ağaç kokulu idrar hastalığı	1	-	Lösin oksidasyonu	
Konj. Nefrotik sendrom	1	1	AFP düzeyi	B
DPD eksikliği	1	1	Dihidroprimidin dehidrogenaz	E
Spondilo kostal displazi	1	1	DNA	M
Galaktosialidoz	1	1	B galaktosidaz ve Neurominidaz	E
Gaucher hastalığı	1	1	B glukosidaz	E
Glikojen depo Tip 3	1	1	Amilo 1,6- glukosidaz	E
Chediak-Higashi	1	-	Hücre patolojisi	H
Krabbe hastalığı	1	-	GALC	E
Lamellar İktiyos	5	1	Keratinosit oranı	H
TOPLAM	56	38		

\*E= enzim; M= moleküler; B= biyokimyasal; H= histolojik L= lenfosit subpopulasyonu

açıklanabilir. Bu grupta da kromozom anomalilerinin çoğunluğu sayısal tipte (49/59) olup en sık görülen anomali Down sendromu idi (16/59).

Maternal serumda üçlü testte patoloji saptanan gebeliklerde kromozom riskinin arttığı bildirilmektedir. Literatürde 35 yaşın altındaki gebelerde kromozom anomalilerinin ta-

ranmasında kullanılan bu test ile Down sendromunun %80'lere varan oranlarda diğer kromozom anomalilerinin ise %60 oranında yakalanabildiği bildirilmektedir (16,22). Çalışmamızda 35 yaşın altında olup üçlü test ile kromozom anomalileri için artmış risk saptanan gebeliklerde fetal karyotip incelenmesinde %2.15 (9/418) oranında kromozom patolojisi saptandı. Bu oran ileri anne yaşı gru-

bumuzda saptanan anomali oranına (%2.93) yakın olduğundan 35 yaşın altındaki gebelerde üçlü test taramasının anlamlı olduğuna karar verildi.

Önceki çocuğunda non kalıtsal tipte kromozom anomalisi saptanan ailelerde izleyen gebeliklerde gonadal mozaisizm olasılığına bağlı olarak anomalili çocuk riskinin topluma oranla arttığı (%1.24-1.42) bildirilmektedir (16,20). Serimizde bu tip çocukları olan ailelerde oran %1.41 bulunmuştur. Bu risk böyle bir çocuk öyküsü olmayan ailelere göre yaklaşık 20 kat fazla olduğundan, non kalıtsal kabul edilen kromozomal anomalili çocuğu olan ailelerde de izleyen gebeliklerde fetal karyotip analizi yapılmasının gerekli olduğu görülmüştür.

Ebeveynden birinin dengeli kromozom anomalisi taşıyıcısı olduğu gebeliklerde fetusta kromozom patolojisi riski çok yüksektir. Çalışmamızda bu tip ailelerde benzer anomalilerin yineleme oranı %59.3 (19/32) bulundu. Anomali saptanan fetusların %36.8'inde (7/19) anomali dengesizdi.

"ICSI gebelik" endikasyonu ile fetal karyotip tayini, serimizde yalnızca 9 gebede uygulandı ve bir olgudaki dengeli taşıyıcılık dışında patoloji saptanmadı.

"Psikolojik endikasyon" grubu genel topluma oranla kromozom anomalisi için artmış bir riski olmayan ancak bu konuda aşırı endişelenen anne adaylarından oluşuyordu. Literatürde psikolojik nedenler tüm fetal kromozom analiz endikasyonları içinde %18-25 gibi oldukça yüksek oranda yer almasına karşın (19) bizim serimizde bu grup, fetal karyotip endikasyonlarının %2.1'ini oluşturdu. Bu grupta kromozom patolojisi saptanmadı.

Tek gen hastalığı için riskli gebeliklerde kromozom anomalisi için spesifik bir risk artışı olmamasına karşın spesifik testin yanında ikinci bir test olarak fetal karyotip

analizi de yapılan olgulardan birinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

Doğumdan sonraki izlemlerde bir olgu dışında fetal karyotipte saptanan patolojiler ile bebeklerin fenotipi uyumlu bulundu. Annenin resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğu bu gebelikte CVS materyalinde fetusun anne gibi dengeli taşıyıcı olduğu görüldü. Ancak bebek doğduktan sonra yapılan fizik muayenede malformasyon görülerek periferik kanda karyotip analizi tekrarlandığında anomalinin dengesiz olduğu saptandı ve hatanın maternal hücre kontaminasyonundan kaynaklanabileceği düşünüldü. Literatürdeki CVS serilerinde de maternal hücre kontaminasyonuna bağlı hatalı tanı olduğu bildirilmektedir (2).

Spesifik bir etyolojiye bağlanamayan ancak nonspesifik konjenital anomalili çocuk için düşük de olsa riskli kabul edilen 487 gebelikte fetal US ile izlendi. Bunlardan konjenital anomali/mental gerilik için aile öyküsü pozitif olan 1. gruptaki 358 gebelikten 6'sında fetal US'de anomali bulundu (Tablo 3).

Tek gen multasyonlarına bağlı hastalıklar için riskli gebelikler, başvuran hastaların %8.2 sini (322/3908) oluşturuyordu. Akraba evliliklerinin sık olduğu toplumumuzda batı ülkelerine göre daha yüksek oranda beklediğimiz bu hastalıkların, başvurular içinde küçük bir bölüm oluşturması, hekimlerin ve halkın bu konuda yeterince bilgilendirilmemiş olmasına ve hastaların çoğunun yaşamın ilk evrelerinde incelemeler tamamlanmadan ya da spesifik bir tanı konmadan kaybedilmesine bağlandı.

Sık görülen tek gen hastalıkları için riskli 192 gebelikten incelemeleri tamamlanan 106 sında (%55.2), nadir görülen tek gen hastalıkları için riskli 56 gebelikten 38 inde (%64.3) prenatal tanı yapıldı (Tablo 4 ve 5). Bu grupta her hastalık ve aile için farklı moleküler yada histokimyasal, biyokimyasal, immunolojik testler uygulandı. Özellikle na-

dir rastlanan tek gen hastalıklarında prenatal tanıda kullanılacak test ve yöntemin seçilmesi ve testi yapacak güvenilir merkezlerin araştırılması için yaklaşık 1 ay-1 yıl arasında bir süre gerekti. Bu tip ailelere gebelikten önce başvurmaları ve incelemeler tamamlanmadan yeni bir gebelikten kaçınmaları önemle vurgulandı.

DNA analizleri: Toplam 99 gebelikte mutasyon taramaları yada bağlantı analizleri şeklinde uygulandı. Bu gebeliklerden 24'ünde fetus hasta bulundu ve ailenin isteği ile gebelik sonlandırıldı. Test edilen fetusların 7'si dışında diğerlerinde prenatal tanı sonuçları ile bebeklerin fenotipik ve biyokimyasal incelemeleri uyumlu bulundu (%93). Bunlardan 5'inde uygulanan testlerden güvenilir sonuç alınmadı. Talasemi ve kistik fibroz hastalığı için riskli iki gebelikte ise fetusun normal bulunmasına karşın doğumdan sonra bebeklerin hasta olduğu görüldü. Daha sonra yapılan incelemelerde hatalı tanıdan fetal örneklerdeki karışmanın sorumlu olduğu anlaşıldı.

Diğer testler: Tek gen hastalığı için riskli toplam 46 gebelikte enzim, hormon, beta zincir analizi, histokimyasal veya diğer biyokimyasal testlerden birisi uygulandı. Bunlardan 22 sinde fetus hasta, 24 ünde ise sağlıklı (taşıyıcı/normal) bulundu. Bu grupta 4 olgu dışında sonuçlar doğumdan sonra doğrulandı (%91). Birinci olgu konjenital adrenal hiperplazi (KAH) riski olan ve amniyos sıvısında 17-OHP ölçümüne göre hasta bulunan ancak doğumdan sonra normal bulunan bir bebektir. KAH'ın prenatal tanısında literatürde HLA tiplemesi ile bağlantı analizleri ve direkt mutasyon taraması kullanılmaktadır (13,14). Ancak bu iki test o dönemde ülkemizde henüz yapılmadığından amniyotik sıvıda 17-OHP ile prenatal tanı yapılmıştı. Aynı test ile incelenen diğer KAH riskli gebeliklerde sonuçlar fenotiple uyumlu bulundu. İkinci olgu başka bir merkezde klinik olarak Chediak-Higashi sendromu tanısı

alan ve halen yaşamayan iki çocuk öyküsü nedeniyle bize 3. gebeliğinde başvuran bir aile idi. Sendromun post ve prenatal evrede lökositlerde asit fosfataz ile boyanan dev lizozomal granüllerin görülmesi ile tanındığı bilinmektedir (5). Ölen iki çocuğunda tanı oldukça tipik olan klinik bulgulara dayanmasına karşın aileye prenatal tanı amacıyla kullanılan histokimyasal testin ölen çocukların tanısı doğru ise anlamlı olacağı anlatıldı. Ailenin bu riski kabul etmesi üzerine amniyotik hücreler incelendi ve fetus Chediak-Higashi açısından sağlıklı bulundu. Bebekte doğduktan kısa süre sonra kardeşlerine benzer bulguların gelişmesi ve tekrarlanan testin normal bulunması, hastalığın gerçekte farklı bir gen mutasyonundan kaynaklanan ancak klinik olarak Chediak-Higashi sendromuna çok benzeyen Griscelli sendromu olduğunu düşündürdü (9). Üçüncü olgu dihidroprimidin dehidrogenaz eksikliği (DPD) için riskli bir gebelik idi. Bu enzimin homozigot eksikliği kişilerde normal bir klinikten ağır nörodejenaratif hastalığa kadar değişen bir spektrum göstermektedir (23). Etyolojisi saptanamayan nörodejenaratif hastalığı olan ailenin yaşamayan ilk çocuğunda yurt dışındaki bir araştırma merkezinde DPD enzimi eksikliği saptandı (24). Ailenin izliyen gebeliğinde aynı merkezde yapılan fetal DPD enzimi normal bulunduğundan gebelik sürdürüldü. Ancak doğumdan bir süre sonra bebekte kardeşine benzer ağır nörolojik bulgular gelişti. Tekrarlanan analizde DPD enzim düzeyi normal bulunduğundan kardeşlerdeki hastalığın farklı bir gen mutasyonundan kaynaklandığı ve birinci çocuktaki DPD eksikliğinin ek bir patoloji olduğu anlaşıldı. Dördüncü olgu konjenital nefrotik sendrom için riskli bir aile idi. Literatürde konjenital nefrotik sendromun prenatal tanısının anne serumu ve amniyotik sıvıda alfa protein düzeyi ölçümü ile güvenli bir şekilde yapıldığı bildirilmektedir (11). Gebeliğin 20. haftasında amniyos sıvısında alfa fetoprotein normal bulunan fetus-ta doğumdan hemen sonra nefrotik sendrom

tablosu geliştiğinden literatürde %98 oranında güvenilir olduğu bildirilen bu testin ülkemiz koşullarında prenatal tanı için henüz güvenilir olmadığına karar verildi.

Genetik hastalıkların prenatal tanısı amacı ile yaptığımız uygulamalarımızda edinilen deneyimler çalışmaların tek bir merkezden ve multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmesinin sonuçların güvenilirliği açısından önemli ve gerekli olduğunu gösterdi. Genetik hastalıkların sayıca çok fazla ve çeşitli olmasına karşın herbirinin oldukça nadir olması, klinik ve genetik heterojenite göstermeleri, prenatal tanıyı güçleştiren önemli nedenlerdi. Aynı hastalık için bile değişik ailelerde farklı yöntem ve testlerin gerekliliği prenatal tanıyı güçleştiren bir diğer faktördü. Postnatal incelemelerde klinik tablonun katkısı ile rahatça yorumlanabilen testlerin, prenatal tanıda dokuların özelliği ve maternal kontaminasyon gibi teknik nedenlerin de katkısı ile hatalı yorumlamalara yol açabileceği görüldü. Riskli ailelerde tüm incelemelerin yeni bir gebelikten önce tamamlanmasının hataları önemli oranda azalttığı saptandı. Prenatal tanı öncesi aileye söz konusu hastalıkla ilgili riskler, uygulanacak invaziv yöntemlerin olası sakıncaları, alınacak sonuçların doğruluk derecesi ile ilgili sözlü ve yazılı bilgi verilmesini içeren genetik danışmanın, testler sonuçlandıktan sonra tekrarlanması prensip olarak tüm ailelerde uygulandı. Böylece, ailelerin gebeliğin sürdürülmesi ya da sonlandırılması kararını daha rahat vermeleri sağlandı, ayrıca doğabilecek yasal ve etik sorunlar en aza indirgenmiş oldu. Genetik hastalıkların prenatal tanı ve tedavisi modern tıbbın önemli ve giderek güncellenen aktivite alanlarından olmasına karşın ülkemizde az sayıdaki merkezde ve yetersiz kadrolarla uygulanması verilen hizmetin gereksinimi olan tüm ailelere ulaşmasını engellemekte ve ek olarak sağlık sigortalarının maddi yükü karşılayamadığı durumlarda ekonomik güçlükleri olan aileler bu hizmet-

ten yararlanamamaktadır. Genetik hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalitenin giderek daha ön sıralara geçtiği günümüzde bu hastalıkların post ve prenatal tanısı ile ilgili araştırma ve uygulama yapan merkezlerin sayıca artırılması ve riskli gebeliklerin ülke genelinde belirlenmesinde görev alacak uzman ve yardımcı sağlık elemanlarının yetiştirilmesi giderek önem kazanmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Apak MA: Genetik hastalıklara yaklaşım ve genetik danışma "Prenatal tanı ve tedavi", Editör: K. Aydın. Perspektif, İstanbul (1992).
2. Başaran S: Mütterliche zellkontamination in chorionzellkulturen. Doktora tezi. Westfälischen Wilhelms- Universität Münster (1988).
3. Boure A, Gallano PA: Collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnosis. *Pre Diag (special Diag)* 4:45 (1994).
4. Daniel A, Hook EB, Wulf G: Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carrier of chromosome rearrangements. Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 33:14 (1989).
5. Drukman R et al: Prenatal diagnosis of Chediak-Higashi syndrome. *Pre Diag* 12:887 (1992).
6. Ferguson-Smith MA: Prenatal chromosome analysis and its impact on the incidence. *BMC* 39:355 (1983).
7. Ferguson Smith MA, Yates JRW: Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocenteses. *Pre Diag* 4:5 (1984).
8. Görk B, Başaran S, Karaman B ve ark: Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılarının gebelik ürünlerinin prenatal tanı sonuçları. Ulusal 3. Tıbbi Biyoloji Kongresi 29 Ekim-1 Kasım, Antalya (1994).
9. GrisCELLI C, et al: A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med Genet* 65:691 (1978).
10. Halliday J, et al: Karyotipe abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on US before 20 weeks gestational age. *Pre Diag* 14:689 (1994).
11. Heinonen S, et al: Prenatal screening for congenital nephrosis in East Finland: Results and impact on the birth prevalence of the disease. *Pre Diag* 16:207 (1986).
12. Holgreve W, et al: Late CVS. International Registry. Compilation of data from 24 centers. *Pre Diag* 10:159 (1990).
13. Huges IA, et al: Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia: Reliability of amniotic fluid steroid analysis. *J Med Genet* 24:344 (1987).
14. Levine LS and Pang S: Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. "Genetic Disorders and the Fetus". Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins Press. Baltimore and London 3. Baskı (1992).
15. Milunsky A: Genetic counselling: Preconception and as a



- prelude to prenatal diagnosis. "Genetic Disorders and the Fetus" Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 3. Baskı (1992).
16. Milunsky A: The use of biochemical markers in maternal serum screening for chromosome defects. "Genetic Disorders and the Fetus". Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 3. Baskı (1992).
  17. Rizzo N, et al: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Pre Diag* 10:17 (1990).
  18. Scheinmachers DM, Cross PK, Hook EB: Rates of trisomies 21,18,13 and other chromosome abnormalities in about 10 000 prenatal studies compared with estimated dates in live births. *Hum Genet* 61:318 (1982).
  19. Sjögren B, et al: Prenatal diagnosis for psychological reasons: Comparison with other indications, advanced maternal age and known genetic risk. *Pre Diag* 10:111 (1990).
  20. Stene J: Risk for chromosome abnormality at amniocenteses following a child with a non-inherited chromosomal aberration. *Pre Diag* (special issue) 4 (1984).
  21. Şenkaya T, Başaran S ve ark: Patolojik US bulgularında sitogenetik inceleme sonuçları. Ulusal 3. Tıbbi Biyoloji kongresi 29 Ekim-1 Kasım, Antalya (1994).
  22. Wald NJ, et al: Maternal serum screening for DS in early pregnancy. *BMJ* 297 (1988).
  23. Wadman SK, et al: DHPD leading to thymine-uraciluria. An inborn error of pyrimidine metabolism. *J Int Met Dis* (8) Suppl 2:113 (1985).
  24. Kulenburg ABP, et al: Genotype and phenotype in patients with dihydroprimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 104:1 (1999).