



ARAŞTIRMA

Gebeliğin 11-14 haftasında karyotipleme amaçlı koryon villüs biyopsisi: 42 Olgunun değerlendirilmesi

Chorion villus sampling for karyotyping at 11-14 weeks of gestation: Evaluation of 42 cases

Erdal Bilen, Murat Yüksel, Mekin Sezik, Seyit Ali Köse, Esra Nur Tola

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Koryon villüs biyopsi (CVS) girişimlerinde endikasyonların dağılımı, yaşa göre oranları, girişim işlemleri ve karyotip sonuçlarının incelenmesidir.

Materyal-Metot: Ocak 2008-Şubat 2013 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yüksek riskli gebeliklerde karyotip amaçlı yapılan CVS sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam kırk iki olgu incelendi. Hastaların % 19'u 18-25, % 36'sı 26-33, % 45'i 34-41 yaş aralığındaydı. CVS işlemleri, ortalama 12.1 ± 1.3 gebelik haftasında (dağılım, 11-15 hafta) uygulandı. Olguların % 35.7'sinde (n=15) kromozom anomalisi saptandı. CVS sırasında ve sonrasında 72 saatte gebelik kaybı görülmedi.

Tartışma: Kromozom anomalilerinin erken gebelik haftalarında saptanmasında CVS değerli ve nispeten güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Koryon villüs biyopsisi, kromozomal anomalisi, karyotip.

Giriş

Prenatal tanı çalışmaları, gebeliklerdeki genetik bozuklukları belirlemek amacıyla yapılan araştırmalardır (1). 1950'li yıllardan sonra uygulanmaya başlanan prenatal tanı işlemleri, ultrasonografinin de gelişmesiyle, son 30 yıl içinde belirgin ilerleme kaydetmiştir (2).

Genetik defekt riski taşıyan gebeliklerde, fetüsün değerlendirilmesinde doğrudan veya dolaylı analiz yöntemleri bulunmaktadır. Dolaylı incelemelerde girişimsel yöntemler, doğrudan incelemelerde ise girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır (3). Prenatal tanıda amniyosentez, koryon villus örnekleme ve kordosentez olmak üzere 3 invaziv yöntem öne çıkmıştır. Bunların içinde ise en sık kullanılan tanı yöntemi amniyosentezdir. Amniyosentez genellikle 15. gebelik haftasından sonra yapılmaktadır. Amniyosentezlerin büyük bölümü sitogenetik çalışmalarda kullanılmaktadır (4). Koryon villus örnekleme (CVS) ise genellikle 8. gebelik haftasından itibaren uygulanabilmektedir. Kordosentez ise amniyosentezde geç kalınması durumunda 21. gebelik haftasından sonra uygulanabilmektedir. CVS'in diğer prenatal tanı yöntemlerine göre bazı üstünlükleri bulunmaktadır. Bunların başında erken uygulanabilmesi, fetüse doğrudan

Abstract

Objective: To evaluate indications, maternal and gestational age distribution, invasive methods, and karyotype results of chorion villus sampling (CVS) procedures

Material-Method: CVS results performed for karyotyping in high-risk pregnancies at Suleyman Demirel University obstetrics and gynecology clinics between January 2008-February 2013 were retrospectively investigated.

Results: Forty-two cases were included. Maternal age was between 18-25 years in 19%, 26-33 years in 36%, and 34-41 years in 45%. Mean gestational week at the procedure was 11.2 ± 1.2 (range, 11-15 weeks). A chromosomal abnormality was detected in 35.7% (n=15) of the cases. There were no fetal losses during or after 72 hours of the CVS procedures.

Discussion: CVS is a valuable and relatively safe method for the detection of chromosomal abnormalities at early gestation.

Keywords: Chorion villus sampling, chromosomal abnormality, karyotype.

müdahale olmaması, fetal zarlara zarar verilmemesi gelmektedir. Ayrıca, CVS sonrasında özellikle DNA çalışmaları için yeterli oranda materyal elde edilmektedir. Alınan materyallerde doğrudan metafaz ve ya diğer aşamalarda hücreler değerlendirmeye alınabileceği gibi kültür ve sitogenetik çalışmalar da yapılabilmektedir (5, 6).

Çalışmadaki amacımız kliniğimizde 2008-2013 yılları arasında karyotip amaçlı yapılan koryon villüs biyopsi sonuçlarının geriye yönelik incelenmesidir. Bu sayede kromozomal anomali ve kromozom varyasyon sıklığının araştırılması hedeflenmektedir.

Materyal-Metot

Mevcut çalışmada Ocak 2008 – Şubat 2013 tarihleri arasında CVS uygulanan toplam 42 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Gebelere ve eşlerine işlem öncesinde danışmanlık hizmeti verilmiş olup, işlem ve komplikasyonları detaylı bir şekilde anlatılıp bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Fetal biyometrik ölçümler, fetal kalp atımı ve plasenta yerleşimi ve yapısı da teyit edildikten sonra %10'luk povidon iyot solüsyonu ile abdominal cilt temizliği yapılmıştır. Ponksiyon için ultrason eşliğinde 18 veya 20 Gauge iğne kullanılarak 20 ml'lik enjektör yardımı ile 10-15

mikrogram plasenta örneği elde edilerek transport medyumuna aktarılmıştır. Alınan materyallerin dış merkez genetik tanı merkezine transportu gerçekleştirilmiştir. CVS sonrası fetal kalp atımları ve plasental kanama olup olmadığı kayıt altına alınmıştır. Rh uygunsuzluğu bulunan gebelere işlem sonrası intramusküler olarak 300 mcg anti-D immünglobulin uygulanmıştır. Gebeler tek doz antibiyoterapi sonrasında evlerine gönderilmiştir.

Bulgular

2008-2013 yılları arasında CVS uygulanan 42 olgu çalışmaya dahil edildi. Gebelerin % 19'u (8/42) 18-25 yaş, % 35.7'si (15/42) 6-33 yaş ve % 45.3'ü (19/42) 34-41 yaş aralığında idi (Tablo 1). Ortalama CVS uygulanma haftası 12.1 ± 1.3 (dağılım, 11-15 hafta) olarak saptandı.

Tablo 1. Koryon villüs örnekleme endikasyonları

Endikasyon	Toplam	Normal karyotip	Anormal karyotip
İleri anne yaşı	14 (33.3)	10 (71.4)	4 (28.6)
Birinci trimester tarama riski yüksekliği	11 (26.2)	6 (54.5)	5 (45.5)
Kromozom anomali fetüs öyküsü	5 (11.9)	3 (60.0)	2 (40.0)
Ultrasonografide anomali şüphesi	8 (19.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
Tekrarlayan dâşitik hikâyesi	4 (9.6)	3 (75.0)	1 (25.0)

Veriler, frekans (parantez içinde yüzde dağılımı) olarak verilmiştir.

Birincil CVS endikasyonları şu şekildeydi: ileri anne yaşı nedeniyle (% 33.3, 14/42), anormal birinci tarama anöploidi (ikili) testi (% 26.2, 11/42). Diğer endikasyonlar ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm ailelere kısa genetik danışmanlık sonrasında CVS önerildi. Ailelerin rıza onamları tamamlandıktan sonra toplam 42 hastaya CVS uygulandı. Prenatal tanı amacıyla yapılan CVS'lerin % 95.2 sinde (40/42) tek, % 4.8'inde (2/42) ikinci denemede örnek elde edildi; üçüncü bir deneme yapılmadı. Alınan örneklerin tümünde kontaminasyonsuz üreme olduğu rapor edildi.

CVS işlemi sırasında ve sonrasında 72 saat içinde herhangi bir fetal kayıp ve/veya maternal enfeksiyon saptanmadı. İleri anne yaşı nedeniyle yapılan CVS'lerin % 71.4'ünde (10/14) normal, % 28.6'sında (4/14) anormal karyotip rapor edildi. İkili tarama riski yüksek çıkan gebelere yapılan örneklemede % 54.5 (6/11) normal, % 45.5'inde (5/11) anormal karyotip saptandı. Diğer endikasyonlardaki karyotip sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

CVS uygulanan gebeliklerin %35.7'sinde 15/42 herhangi bir kromozom düzensizliği saptanırken en sık bozukluk trizomi 21 (Down sendromu) idi (anormal sonuçların %53.3'ü, 8/15). Saptanan kromozomal bozuklukları ayrıntılı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde kromozomal bozukluklarının tespitinde, hamileliğin ilk 3 ayında (ilk trimester) yapılan tarama testlerinin (ikili test, 11-14 hafta testi, kombine test) etkinliğinin artması ve yaygın hale gelmesi ile gebeler çok

Tablo 2. Anormal koryon villüs örnekleme sonuçlarının dağılımı (n=15)

Kromozom dizilimi	Sayı	Yüzde (%)
47,XX-XY.t21(DOWN SEND)	8	53.5
47,XY.t13(PATAU SEND)	1	6.6
47,XY.t18(EDWARD SEND)	2	13.3
46,X ^c ,15p+	2	13.3
46,XX(15)/46,XY(9)	2	13.3

daha erken dönemde bebeklerinin taşıdığı genetik hastalık riskini öğrenebilmektedir. Ayrıca, gebelik haftası ilerledikçe anne ile fetüs arasındaki bağ güçlenmekte ve anne bebeğini daha çok sahiplenmektedir. Dolayısıyla fetüste, gebeliği sonlandırmayı gerektirecek, herhangi bir ciddi genetik bozukluğun mümkün olan en erken dönemde tespit edilmesi önem taşımaktadır.

CVS yapılmasını gerektiren en sık nedenler ileri anne yaşı, birinci trimester tarama testi sonuçlarının "riskli" bulunması, fetal ultrasonografide genetik bozukluk düşündürülen bulguların olması, tekrarlayan düşüklerin izlenmesi ve ailede başta Down sendromu olmak üzere kromozomal bozuklukların görülmesidir. Uygun şekilde yapıldığında birinci trimester tarama testinin hassasiyeti % 85 civarındadır. Tarama testi sonucu "riskli" gelen gebeliklere danışmanlık verilmesi ve CVS uygulanmasının da bir tercih olarak sunulması mantıklı görülmektedir (7,8). CVS'in güvenilirliği % 99.5 olarak bulunmuştur. Yanlış pozitiflik veya yanlış negatifliğin en sık nedenleri arasında maternal kontaminasyon, plasentayla sınırlı mozaikizm ve yalancı mozaikizm bulunmaktadır (9). Bizim çalışmamızda yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik saptanmamıştır. İşleme bağlı gebelik kaybı, fetal girişimsel tanı metotlarının önemli bir komplikasyonudur. Koryon villüs örnekleme ve amniyosentez arasında gebelik kaybı açısından anlamlı fark olmadığı ve bu oranın 1/200-1/300 arasında değiştiği belirtilmiştir (10). Onuncu gebelik haftasından önce altında uygulanan CVS işlemleri, mikrognați ve mikroglosi ile ilişkilendirilmiş, "erken" CVS örneklemelelerinin tam veya terminal ekstremitte defekti sıklığını artırabileceği belirlenmiştir (11). Bu nedenle, 11. gebelik haftası öncesinde CVS uygulanması önerilmemektedir. Bizim serimizde örneklemeleler çoğunlukla 12. gebelik haftasında yapılmış olup, herhangi bir fetal kayıp saptanmamıştır. Yirmi binin üzerinde CVS olgusunun incelendiği bir çalışmada 611 olguda non-mozaiik ve 91 olguda mozaiik 13, 18, 21 ve seks kromozom anomalisine ait bozukluklar izlenmiştir (12). Park ve arkadaşlarının çalışmasında ise 4907 olgu dahil edilmiş; bunların 3913'üne amniyosentez, 800'üne CVS ve 194'üne de kordosentez uygulanmıştır. Toplam 150 vakada sayısal ve/veya yapısal kromozom bozukluğu saptanmıştır. Bu bozukluklar sırasıyla 21, 18 ve seks kromozom anöploidileridir. En sık yapısal koromozal bozukluk ise resiprokal 21 robertsonyan translokasyonu olarak bulunmuştur (13).

Bizim serimizde ise CVS yapılan gebe 42 gebeliğin 8'inde trizomi 21, ikisinde trizomi 18, birinde trizomi 13, ikisinde 46,X*,15p+ ve diğer ikisinde 46,XX(15)/46,XY(9) kromozom dizilimi saptandı. Mevcut verilerimizin diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak özellikle birinci trimesterde prenatal ultrasonografi ve tarama testlerinin kullanımının yaygınlaştırılması ve ailelere genetik ve psikolojik danışmanlığın uygun ve kapsamlı şekilde verilmesinin ön planda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Nussbaum RL. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Six edition, WB. Saunders Company, 2001; 359-372.
2. Murray RK. Harper'in Biyokimyası, 22. baskı, Barış Kitabevi, 1993: 26-39.
3. Şener T. Prenatal tanıda genel prensipler. Obstet ve Jin. Sürekli Eğitim Dergisi 1997; 1: 30-45.
4. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. Br J Obstet Gynaecol. 2003; 110(4): 392-399.
5. Passarge E. Color Atlas of Genetics, Thieme Verlag Stuttgart, Thieme Medical publishers, 1995; 172-176.
6. Atasü T. Gebelikte Fetüse ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. Nobel Tıp Kitapları, İstanbul, 2000: 19-27.
7. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M. Screening for Downs syndrome: effects, safety and cost effectiveness of first and second trimester strategies. BMJ. 2001; 25; 323(7310): 423-425.
8. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Downs syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103(5): 407-412.
9. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. BJOG 2003; 110: 281-286.
10. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J. Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1991; 1: 86-90.
11. European Study: MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. Lancet 1991; 337: 1491-1499.
12. Smith K. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomes 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS experience from the ACC UK, collaborative study. Association of clinical cytogeneticists. Prenatal Diagnosis, Working Party. Prenat. Diagn, 1999, 19(9) :817-826.
13. Park SY. Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. J Korean Med Sci. 2001, 16(3): 290-293.