

Prenatal (Doğum Öncesi) Tanı

Prenatal Diagnosis

Özge Özalp Yüreğir¹, Selim Büyükkurt², Filiz Koç³, Ayfer Pazarbaşı⁴

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Tanı Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Doğum Anabilim Dalı

Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(1):80-94

Özet

Prenatal (Doğum öncesi) tanı; fetus veya embriyodaki hastalıkların doğum öncesi dönemde tespit edilmesi işlemidir. Amaç; hastalıkların olabildiğince erken dönemde saptanması ve sonuca göre gerekli işlemlerin yapılmasıdır¹. Prenatal genetik testler; sitogenetik testleri (kromozom düzeyinde değerlendirme) ve moleküler testleri (DNA düzeyinde mutasyon analizi) içermektedir. Prenatal tanı ile özellikle risk taşıyan gebeliklerde bebeğe henüz anne karnındayken tanı konulması mümkün olmaktadır. Prenatal tanı aynı zamanda hastalığın varsa doğum öncesi tedavisine ve doğum sonrası gerekli önlemlerin alınmasına, tedavi planlanmasına olanak vermektedir. Bu yöntemler ile tanısı konulan bazı hastalıklar için yasal çerçeveler dahilinde ailenin isteği doğrultusunda gebeliklerin sonlandırılması da mümkün olabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Prenatal tanı, riskli gebelik, genetik danışma,

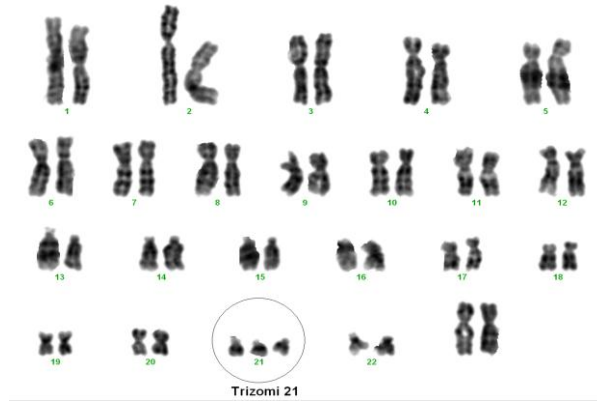
Abstract

Prenatal diagnosis is the process of determining the health or disease status of the fetus or embryo before birth. The purpose is early detection of diseases and early intervention when required. Prenatal genetic tests comprise of cytogenetic (chromosome assessment) and molecular (DNA mutation analysis) tests. Prenatal testing enables the early diagnosis of many diseases in risky pregnancies. Furthermore, in the event of a disease, diagnosing prenatally will facilitate the planning of necessary precautions and treatments, both before and after birth. Upon prenatal diagnosis of some diseases, termination of the pregnancy could be possible according to the family's wishes and within the legal frameworks.

Key Words: prenatal diagnosis, risky pregnancies, genetic counselling

Prenatal Tanıda Gelişim Süreci

Prenatal tanının günümüzde bilinen ve kabul edilen anlamından yüzyıllar öncesine dayanan toplumsal bir temeli vardır. Amniyosentez 100 yılı aşkın süreden bu yana uygulanan bir yöntemdir. Literatür verilerine göre üçüncü trimesterde transabdominal amniyosentez Prochownick, Von Schatz ve Lambi (1877), Schatz (1890) tarafından bildirilmiştir. John Edward (1956) kalıtsal hastalıkların doğum öncesi dönemde saptanabilme olasılığını tartışmış; aynı yıl amniyon sıvısının genetik hastalıkların tanısında ilk kullanımı Fuchs ve Riis tarafından rapor edilmiştir². Fuschs ve Riis amniyotik sıvıda Barr cisimciğinin varlığı ya da yokluğuna dayanarak fetusun cinsiyetinin belirlenebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, Hemofili A (1960) ve Duchenne müsküler distrofilii (1964) hastaların prenatal dönemde tanınmasını olanaklı hale getirmiştir. Steele and Breg very importantly demonstrated in their seminal paper in the Lancet in 1966 that cultured amniotic fluid cells were suitable for karyotyping. Thiede , Creasman and Metcalfe published similar findings later on in the same year. Steele ve Breg (1966) amniyotik sıvı fetal hücre kültürlerinin karyotipleme için uygun olduğunu göstermiştir³. Nadler (1968) amniyon sıvısında fetal hücre kültürlerini kullanarak enzim testleri yapmış ve aynı yıl Trizomi 21'i rapor etmiştir (Resim 1).



Resim 1: Trizomi 21

Brock ve Sutcliffe (1972) nöral tüp defekti olan bebeklerin gebelik amniyon sıvısında alfa fetoprotein düzeyinin artmış olduğunu bulmuşlardır. Takip eden yıllarda değişik biyokimya panelleri ve enzim düzeyleri anomali bebeklerin doğum öncesi taramasında kullanılmaya başlanmıştır.

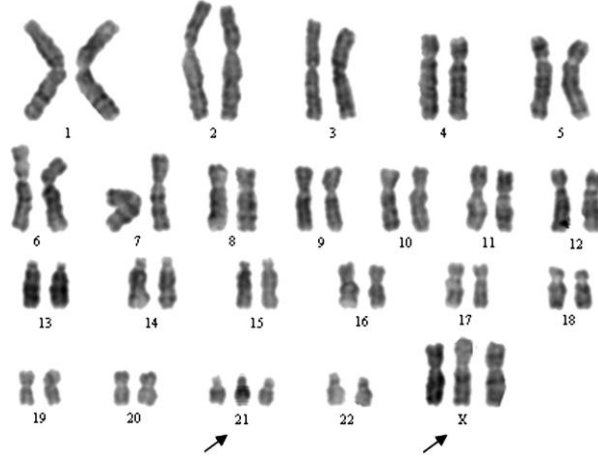
Amniyosentez işlemi sırasında plasenta yerleşimi olası komplikasyonlar açısından en önemli risk faktörlerinden biridir. 1972 yılına kadar bu işlem, uterusun abdominal palpasyonu akabinde gerçekleştirilmekte idi. Jens Bang ve Allen Northved (1972) palpasyona oranla çok daha güvenilir bir yöntem olan ultrasonografi kılavuzluğunda amniyosentez işlemini tarif etmişlerdir.

Westin (1954) amniyon kesesi içine girilerek bebeğin fotoğrafının çekilmesi işlemine dayanan fetoskopiye gerçekleştirmiştir. Bu işlemin keşfinden sonra bebekten kan örneği ve değişik organ örnekleri almak, pek çok hastalığın tanısı koymak ve anne karnında iken bebeği tedavi etmek olanaklı hale gelmiştir. İlk kez Liley (1963) ciddi hemolitik anemisi olan fetuslara yapılacak intrauterin tranfüzyonun gestasyon süresini uzatacağını ve bebeğin doğum öncesi dönemde tedavi edilebileceğini ileri sürmüştür. Nitekim bu gelişmeleri takip eden yıllar içerisinde tanı amaçlı fetal kan örnekleri, deri, karaciğer gibi değişik organ biyopsileri yapılmaya başlanmış ve hemoglobinopatiler, newer Dyonics ® Needlescope became available in the following year, which was 1.7mm in diameter with a 2mm cannula. kronik granüloamatöz hastalık, galaktozemi, Tay-Sacks hastalığı, spina bifida, konjenital iktiyozis gibi hastalıkların doğum öncesi tanıları olanaklı hale gelmiştir.

Mohr (1968) bebekle aynı genetik yapıya sahip olan koryonik villusdan örnekler alınmak suretiyle gebelik öncesi genetik tanı konulabileceğini bildirmiştir. Bu yöntem başlarda enfeksiyon, kanama ve buna bağlı fetal kayıp oranlarının yüksek olması nedeniyle tereddütle karşılanırsa da zaman içerisinde geliştirilen teknik ve aletler sayesinde güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir.

Fetoskopiye takiben Daffos ve ark.'nın da (1983) öncülüğünü yaptıkları umbilikal venden fetal kan örnekleri (kordosentez) alınmaya başlanmıştır. İlk hemofili A olgusu kordosentez yöntemi kullanılarak bu grup tarafından rapor

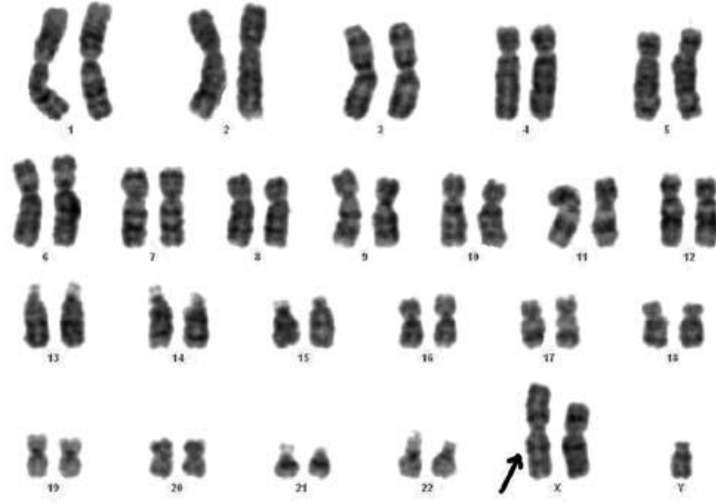
edilmiştir. Fetal kan örnekleri aynı zamanda anormal karyotiplerin kolaylıkla saptanmasına yol açmıştır (Resim 2,3,4,5)⁴.



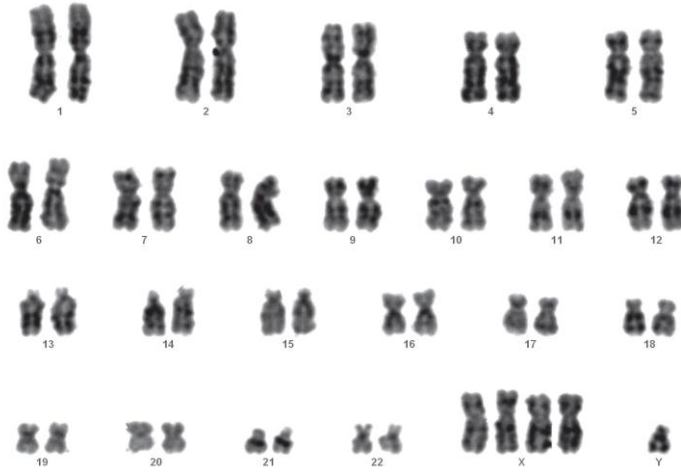
Resim 2: 48,XXX,+21 karyotipi



Resim 3: 47,XY,+21,t(12;16)(q24;q24) karyotipine ait bir metafaz alanı



Resim 4: 47,XY,i(Xq10) karyotipi



Resim 5: 49,XXXXY karyotipi

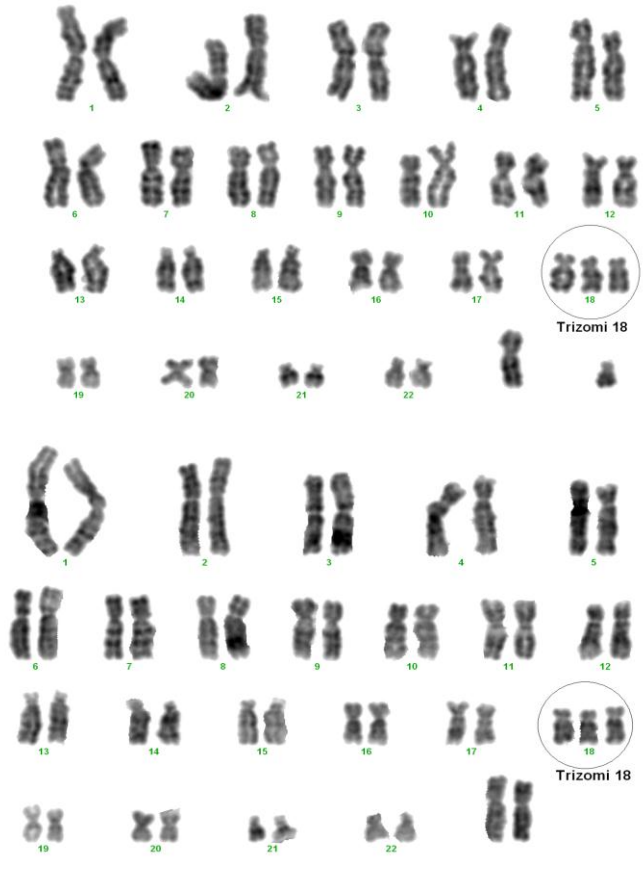
Cullen, Reece, Whethaam ve Hobbins (1990) “*embriyoskop*” adı verilen gebeliğin erken döneminde embriyo ve cenini görerek bir anormallik olup olmadığını anlamaya yarayan yeni bir teknik tanımlamışlardır.

Geçmiş son 30 yıl içinde prenatal tanı için ana endikasyon fetal kromozom anomalisi riski olmuştur. Bu anomalileri saptamak için değişik yöntemler geliştirilmiştir. 1994 yılında Fluoresan *in situ* Hibridizasyon (FISH) tekniği ile interfazda anöploidi, 1997 yılında kromozoma özgü DNA problemleri ile mikrodelsiyon sendromları ve Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonları (QF-PCR) ile trizomiler ve 2007 yılından bu yana Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH) yöntemleri ile delesyon/duplikasyon ve triplet artışlarını saptamada gelişmeler yaşanmıştır.

Bilim adamlarının prenatal tanıda invaziv olmayan yöntemler üzerinde yaptıkları çalışmalarda (1997) maternal serumda serbest fetal nükleik asitleri (fetal DNA ve RNA) saptamayı başarmaları yeni çalışmalarını gündeme getirmiştir. Bu çalışmaların temeli 1893 yılında Alman Patolog Schmörlün eklampsi nedeniyle kaybedilen gebe hastaların dolaşımında trofoblastlar gözlemlediğini bildirmesine kadar uzanmaktadır. Lo ve ark.'ı (1997) anne plazma ve serumunda serbest fetüs DNA'sını göstermeyi başarmaları anne plazma serumundaki fetüs DNA'sının analizi ile farklı duyarlılıklarda fetüs cinsiyetinin belirlenmesine yol açmıştır. İnvazif olmayan bu yöntemle fetüs cinsiyetinin belirlenmesi X'e bağlı hastalık riski taşıyan fetüslerde girişimsel yöntemlerin (tahlile, daha ileri inceleme gibi) uygulanıp uygulanmayacağı konusunda yol gösterici olmuştur. Ayrıca yukarıda belirtilen yöntemler ile anne kanında fetüse ait hücreler ile trizomi 18, trizomi 21 tanılarının varlığını belirlemek mümkün hale gelmiştir. Günümüzde invaziv olmayan yöntemler üzerine çalışmalar devam etmektedir (Resim 6)⁵.

Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte genetik testlerin implantasyon öncesi dönemde yapılabilmesine olanak tanıyan preimplantasyon genetik tanı (PGT) mümkün olmuştur¹. PGT, In vitro fertilizasyon (IVF) sırasında embriyonun uterusu transferinden önce tanı testlerinin uygulanması işlemidir. Blastomer aşamasında biyopsi yapılarak

alınan tek bir hücrede, özel teknikler kullanılarak tanı konulması mümkün olabilmektedir. Etkilenmemiş embriyonun transferi blastomerin araştırılan genetik anomaliyi taşımadığının belirlenmesinden sonra gerçekleştirilmekte bu şekilde sağlıklı embriyonun transferi sağlanmaktadır⁶.



Resim 6: Trizomi 18

Sonuç olarak yukarıda tarihsel gelişimini anlatmaya çalıştığımız prenatal testler günlük pratiğimizde invaziv olan ve invaziv olmayan testler olarak ikiye ayrılır³.

İNVAZİV OLMAYAN TESTLER	B. İNVAZİV TESTLER
<p>1. Fetal görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> Fetal Ultrasonografik değerlendirme Fetal ekokardiyografi Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Röntgenogram <p>2. Biyokimyasal Tarama testleri</p> <p>Anne serum örneğinde;</p> <ul style="list-style-type: none"> İkili tarama testi (PAPPA, fβ-HCG ve NT ölçümü) Üçlü tarama testi (AFP, uE3, β-HCG ölçümü) Dörtlü tarama testi (AFP, uE3, β-HCG ve DIA ölçümü) <p>3. Maternal (anne) kan örneğinde fetal hücrelerin analizi</p>	<p>1. Fetal görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> Fetoskopi Embriyoskopi <p>2. Fetal doku örnekleri kullanarak kromozom analizi veya moleküler çalışmalar yapma</p> <ul style="list-style-type: none"> Amniyosentez* Koryon villus doku örnekleme** Kordosentez *** Kas, karaciğer, böbrek gibi organ biyopsileri

AFP: alfa fetoprotein, **uE3:** bağılı olmayan östriol, **β-HCG:** insan koryonik gonodotropin **β-HCG** ölçümü) **NT:** Nuchal kalınlık ölçümünün **DIA:** dimerik inhibin-A

***Amniyosentez:** Bebeğin içinde bulunduğu amniyon kesesinden sıvı örneği alarak sıvıda bulunan amniyosit hücrelerinin incelenmesidir.

**** Koryon villus doku örnekleme:** Ultrason eşliğinde plasentanın bir parçası olan koryonik villuslardan biyopsi ile örnek alınıp bu dokuyu kullanarak test yapılması işlemini içerir

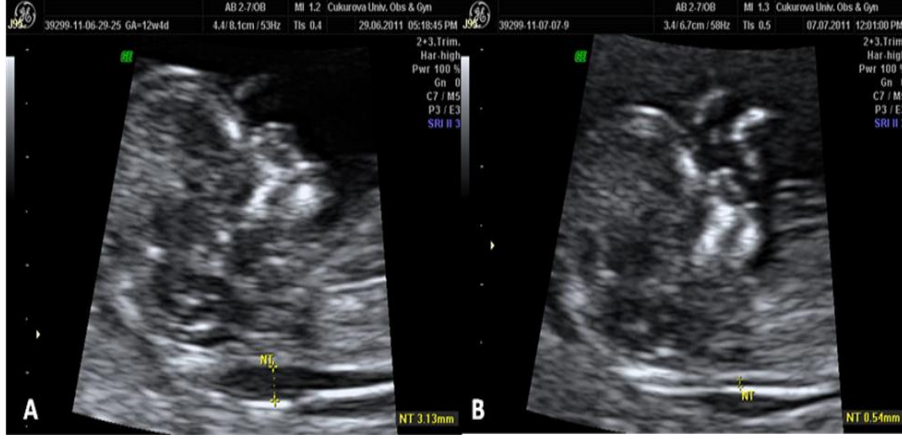
*****Kordosentez:** Ultrason eşliğinde göbek kordonundan fetusa ait kan örneğinin alınarak incelenmesidir.

PRENATAL TANI KİME YAPILMALIDIR ?

Prenatal tanının kime yapılması gerektiği gerçekten ülkelerin sağlık politikalarına, toplumların gereksinimlerine göre yanıtlanması gereken bir sorudur. Bu durumda "*prenatal tanı kime yapılmalıdır*" sorusunun evrensel bir

yanıtı yoktur. Prenatal tanı uygulamalarında; ailenin iyi bir şekilde bilgilendirmesi ve aydınlatması esastır. Hastanın uygulanacak prenatal testin doğruluk yüzdesini, olası komplikasyonlarını, bu testten elde edilecek bir sonucun gerekliliklerinin ne olduğunu iyice anladıktan sonra karar vermesini sağlayacak kadar bilgilendirilmesi gerekir.

Konuya günlük pratikten bir örnek verecek olursak hastaların tümüne *ikili test* olarak da bilinen *11–14 hafta taraması* önerilmektedir. İkili test ile Down sendromu ve Trizomi 18 gibi kromozomal anomaliye sahip bebeklerin gebeliğin erken döneminde yakalanması hedeflenmektedir (Resim 1,6). Bu test anneden alınan kan örneğinde serbest beta-hCG ve gebeliğe özgü plazma protein A (PAPP-A) düzeyinin belirlenmesi ve bebek ense kalınlığı ölçümünden oluşmaktadır. Herkese önerilmekle birlikte, testin en önemli bileşeni olan fetal ultrasonografi ile doğru bir şekilde ense plisinin ölçümü konusunda konuyla ilgili tüm hekimlerin yeterli eğitime sahip olmaları kritik önem arz etmektedir. Test sırasında sağıtal planda alınan kesitte bebeğin baş-popo mesafesi ölçülür. Daha sonra ekranın tamamı baş ve toraksla dolacak şekilde büyütme yapılır. Ölçüm baş ne fleksiyonda, ne de ekstansiyondayken yapılır. Ense plisi en geniş yerinde, ultrasonografi ayraçları alt ve üst çizginin üstüne getirilecek şekilde ölçülür (Resim 7). Bu kesitte ense kalınlığının 3 mm'den fazla olması artmış fetal ense kalınlığı anlamı taşır ve bu kalınlık ne kadar artar ise trizomi görülme olasılığı da o oranda artar (Resim 1,6).



Resim 7: A. Artmış

B. Normal ense plisi

İkili tarama testi yapılan laboratuvarların bu konuda yeterli özen ve iç denetime sahip olması gerekmektedir. İnvazif testler için prenatal tanı endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- İleri anne yaşı (Kadınlarda 35 yaş-sayısal kromozom hastalıkları risk artışı nedeniyle)
- Fetal USG'de anomali saptanması
- Annede biyokimyasal tarama testlerinde risk saptanması
- Ebeveynlerde dengeli translokasyon taşıyıcılığı öyküsü bulunması
- Ailenin daha önceki çocuklarında kromozom bozukluğu veya doğum anomaliği görülmesi, kötü obstetrik öykü
- Ailede genetik geçişli hastalık öyküsü bulunması
- Ebeveynlerde bilinen tek gen hastalığı veya taşıyıcılığı öyküsü
- Maternal anksiyete varlığı-sosyal endikasyon

İnvaziv testler planlanırken; aileye verilecek genetik danışma sırasında yapılacak testin niteliği, kısıtlılıkları, hastalık risk hesapları ve alternatif yöntemler açıkça anlatılmalıdır. İnvaziv girişim yapılmadan önce uygun

laboratuvar testi planlanmalıdır. Özellikle aile öyküsü nedeniyle yapılacak moleküler düzeydeki testler için ailede hangi mutasyonun bulunduğu önceden bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca test sonuçlarının klinisyen tarafından doğru ve yeterli değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Hastaların bir kısmı düşük tehlikesi nedeniyle invaziv tanı testini kabul etmemektedir. Bu nedenle; tarama testi yapılacak hasta ve hasta yakınlarını test yaptırmadan önce testin yararları ve komplikasyonları konusunda iyi bilgilendirmek ve uygulanacak işlem veya işlemler konusunda bilgilendirilmiş onam formunu almak gerekir.

Prenatal tarama ve tanı testlerinden söz ederken; bu testlerin bütün hastalıklar için bilgi verici olmadığı, kısıtlılıkları göz önüne alınmalıdır. Bir başka deyişle, trizomi taraması için yapılan bir testin örneğin Dandy Walker (Resim8) sendromu ya da holoprozensefali (Resim9) gibi oldukça ağır seyirli hastalıklar açısından bilgi vermediği bilinmeli ve hasta bu konuda ayrıntılı şekilde bilgilendirilmelidir.



Resim 8: Dandy-Walker Sendromu



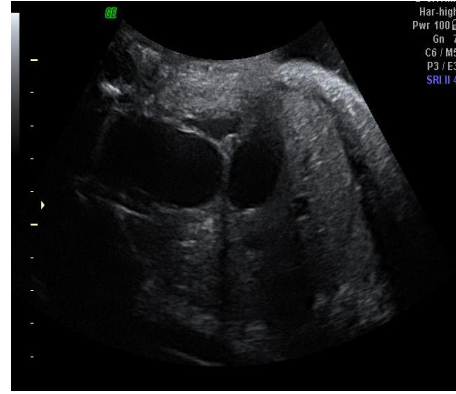
Resim 9: Holoprozensefali

İnvaziv prenatal tanı testlerinin kime yapılacağını belirleyen bir başka konu ultrasonografide anomali görülmesidir^{7,8}. Atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (Resim 10), double bubble (Resim 11) gibi doğrudan bir trizomiye işaret eden anomaliler halinde karyotip incelemesi istemek nispeten karar

verilmesi kolay bir durumdur. Ayrıca sirenomeli (Resim 12), Cantrell pentalojisi (Resim 13), intraserebral kanama (Resim 14) gibi bazı anomaliler için genetik testlere ihtiyaç olmaksızın mutlak olumsuz prognozla birlikteliğini söylemek mümkündür. Ancak hafif ventrikülomegali (yan ventrikül arka boynuzunun 10–15 mm arasında olması) (Resim 15), izole talipes (Resim 16) ve izole polihidramnios (Resim 17) gibi hallerde prognozu kesinleştirecek bir testin eksikliği hasta ve hekim için zor bir durum yaratmaktadır.



Resim 10: Atriyoventriküler septal defekt



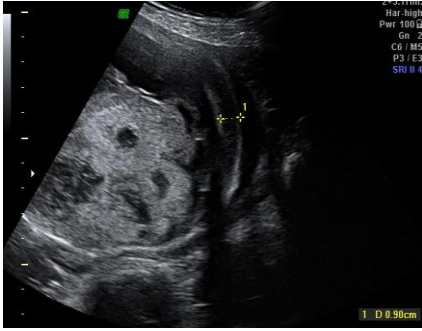
Resim 11: Double bubble



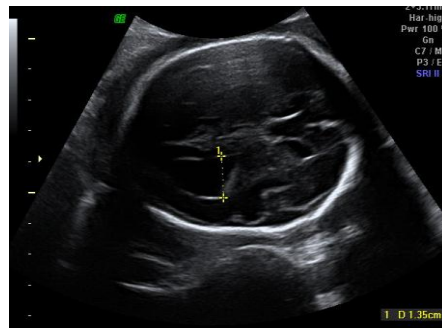
Resim 12: Sirenomeli



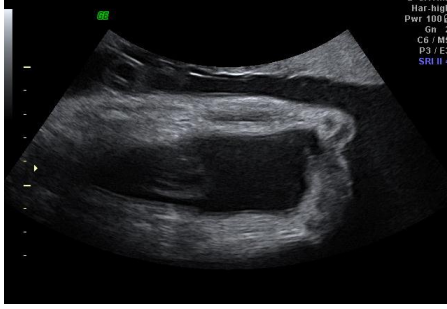
Resim 13: Cantrell pentalojisi



Resim 14: İntraserebral kanama



Resim 15: Ventrikülomegali



Resim 16: İzole talipes



Resim 17: İzole polihidramnios

Genetik tanı yöntemlerinin oldukça geliştiği günümüz tıbbında prenatal tanının; genetik hastalıkların önlenmesi ve bebeklerin sağlıklı bir şekilde dünyaya gelmesi için yapılan çalışmalar içinde önemli bir yer kapladığı unutulmamalıdır.

Teşekkür: Karyotip örnekleri için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayfer Pazarbaşına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Yararbaş K, Iğın-Ruhi H. Prenatal Tanı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26
2. Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. Nature 1956; 177: 330.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Prenatal Diagnosis. Thompson & Thompson 7th Edition 2007
4. Daffos F, Kappela Pavlosvky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound : a study of 606 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1985;153:655-60.
5. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485-7.
6. Gardner RJM, Sutherland GR. Preimplantation Genetic Diagnosis. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling 3rd Edition 2004

7. Singh D, Roy H. Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders . Erişim: <http://emedicine.medscape.com>-2011.
8. Woo J. A short history of amniocentesis, fetoscopy and chorionic villus sampling. Erişim :<http://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html> – 2011.

Yazışma Adresi:

Dr. Özge Özalp Yüreğir
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genetik Bölümü
ADANA