

Down Sendromunda İzlem, Prenatal İzleminde Karşılaşılan Zorluklar***The Management Of Down Syndrome, The Challenges In The Perinatal Period***

Sabriye KORKUT, Şule ÖZEL, Şebnem ŞEN ÖZYER, Cüneyt TAYMAN, Esra Şükran ÇAKAR, Yaprak ENGİN ÜSTÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Yirmibirinci kromozomun trizomik olması nedeniyle oluşan Down sendromu (DS), insanlarda oluşan en sık kromozom anomalisidir. Fetal kromozom hastalıkları açısından risk değerlendirilmesinin yapıldığı tarama testleri ve gerektiğinde ileri tetkikler ile erken prenatal dönemde DS olan fetüsler tanınabilmektedir. Postnatal dönemde nörogelişimsel gerilik ve hastaların bazılarında oluşabilen kardiyak, gastrointestinal, hematolojik hastalıklar gibi ilave morbiditeler açısından bu olgular düzenli olarak takip edilmelidir. Zamanında ve uygun destek ile yaşlılarına göre gecikmeli de olsa yardıma ihtiyaç duymaksızın kendi yaşamlarını idame ettirebilecek duruma gelebilir, yaşlılarıyla bir dönem aynı okullarda eğitim görebilir ve hatta meslek sahibi olabilirler. Öte yandan nörogelişimsel sonuçlarının böylesine olumlu olduğu bilinirken, prenatal dönemde DS tanısı alan fetüslerin tahliye kararı ile ilgili süreçler, hem aile hem de hekimler açısından hukuki ve etik sorunlara dönüşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, prenatal tarama, nörogelişim, rahim tahliyesi, etik

ABSTRACT

Down syndrome (DS), namely trisomy of chromosome 21, is the most common chromosomal anomaly in humans. Risk assessment of fetal chromosomal disorders is evaluated by screening tests and, if necessary, advanced examinations are performed to identify the fetuses with DS in the early prenatal period. Accompanying morbidities such as cardiac, gastrointestinal, hematologic diseases which may occur sometimes in DS and neurodevelopmental retardation in the postnatal period should be monitored in regular periods. With timely and appropriate support, they may maintain own lives without depending on their families, they may be educated at the same school for a period with their peers and may even have a profession. On the other hand, while the DS individuals are known to be in such a good situation in terms of neurodevelopment, processes related to the decision to evacuate fetuses with the diagnosis of DS in prenatal period constitutes legal and ethical problems for both family and physicians.

Keywords: Down syndrome, prenatal screening, neurodevelopment, uterine evacuation, ethical

GİRİŞ

Down sendromu (DS) canlı doğumlarda karşılaşılan en yaygın anöploididir. Vücutta hücrelerin tamamında veya bir kısmında 21. kromozomun trizomik olması nedeniyle oluşur. Tüm insan konseptuslarının %0,45'inin trizomik olduğu düşünülmektedir. Anöploidiler gebeliğin ilk trimesterinde daha sık görülmekle birlikte intrauterin fetal kayıplar nedeniyle gebelik haftası ilerledikçe azalmaktadır. DS olan fetüslerde 1. trimesterden miada kadar olan dönemde fetal ölüm oranı 30%, trizomi 13 ve 18'de ise % 80'in üzerindedir. DS, ortalama olarak 800 canlı doğumda 1 sıklıkla karşımıza çıkarken prevalansın ikinci trimesterde 540'ta 1 olduğu tahmin edilmektedir (1,2).

Türkiye'de 2017 yılı canlı doğum sayısı 1 milyon 341 bin 831 olarak raporlanmıştır. Canlı doğumlarda görülme oranı hesaba katıldığında, bir yıl içerisinde yaklaşık 1677 DS doğması beklenmektedir. DS tanımlı birey sayısı tüm dünyada

6 milyon, net bir veri olmamasına rağmen Türkiye Down Sendromu Derneğinin açıklamasına göre Türkiye'de ise yaklaşık 70.000 civarındadır.

DS, nörogelişimsel geriliğinin en yaygın genetik nedenidir ve olguların bir kısmı konjenital kalp defektleri, hemaopetik hastalıklar, işitme ve görme problemleri gibi ilave morbiditelere de sahiptir (3-5). Olguların postnatal dönemde takibinde, bu morbiditeleri karşılayacak uygun bir izleme ve nörogelişimsel geriliğin erken ve uygun şekilde desteklenmesiyle sonuçların iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Öte yandan DS tanısı alan bir fetüsün prenatal dönemdeki yönetimi ise hem aile hem de sorumlu hekimler için zorluklar içermektedir.

Postnatal izlem

Yenidoğanda, brakisefali, yukarı eğimli palpebral fissürler, epikantal katlantılar, irisde Brushfield lekeleri, burun kökünde düzleşme, arkaya dönük küçük ku-

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın SUAM Altındağ/Ankara

Tel/Phone: 0505 707 12 46

E-mail: sabriyeyaman@hotmail.com

Geliş Tarihi : 05/05/2018

Kabul Tarihi : 25/05/2018

laklar, tek avuç çizgisi ve hipotoni, en dikkati çeken fizik muayene bulgularıdır. Yüz görünümü DS için çok tipik olmasına rağmen prematüre infantlarda veya etnik varyasyonlardan dolayı bazen normalden ayırdetmek zor olabilir. Böyle durumlarda karyotip analizi, tanıyı kesinleştirmek ve aileye genetik danışmanlık sağlayabilmek için gereklidir.

DS'de en sık görülen konjenital malformasyon konjenital kalp hastalıkları olmasına rağmen hastaların yaklaşık % 50'sinde herhangi bir kardiyak malformasyon saptanamamaktadır. Atrioventriküler kanal defektleri en sık kalp defektleri olmasına rağmen ventriküler septal defekt, artiyal septal defekt, Fallot tetralojisi ve patent duktus arteriyozus da DS'de görülen diğer defektlerdir. Bu nedenle ekokardiyografik inceleme tüm vakalarda gereklidir.

Özellikle duodenal atrezi (5-2%) ve hirschsprung hastalığı daha sık olmakla beraber özofageal atrezi ve tüm gastrointestinal kanal boyunca fistül ve web oluşumları DS'de görülebilen gastrointestinal malformasyonlardır. Bu nedenle yenidoğan döneminde taburculuk öncesi beslenmenin ve ince barsak fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi ve değerlendirilmesi önemlidir (6).

Doğumda büyüme parametreleri normalin % 10-25 aralığında olmasına rağmen postnatal büyüme geri kalabilir. Bu nedenle DS olan infantlar için ayrı büyüme persentil eğrileri geliştirilmiştir (7).

Göz, işitme, hipotroidi ve hematolojik problemler, DS olan hastalarda karşılaşılabilecek ve değerlendirilmesi gereken diğer konulardandır. Şaşılık, katarakt, miyopi ve glokom daha sık görüldüğü için ilk postnatal aylardan başlayarak oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Orta kulak hastalığının ve çeşitli nedenlerin katkıda bulunduğu işitme kaybı da vakaların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilmektedir. Hastaların % 5'inde hipotiroidi görüldüğünden ilk değerlendirme yenidoğan taramalarıyla olmalı, sonrasında yıllık olarak hipotiroidi gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Konjenital ve yenidoğan döneminde akut nonlenfoblastik lösemi daha sık görülmekle birlikte, 3 yaş sonrası görülme oranı DS olmayan çocuklarla benzerdir (6).

DS olgularında en sık ölüm nedenleri konjenital kalp defektleri, enfeksiyonlar ve malignansilerdir (8). 40 yaşından sonra hastaların çoğunda Alzheimer hastalığı özelliklerini sergileyen nörodejeneratif hastalık gelişebilir (9). Erkekler hemen her zaman infertil, kadınların ise az bir kısmı fertil olabilir (10).

DS'li bireylerin nörogelişimsel özellikleri ve izlemi:

Son derece değişken kişilik ve davranışsal fenotipler yanısıra değişen oranlarda gelişimsel gerilik sergilerler. Dil gelişiminde ve motor fonksiyonlarda gecikme ile birlikte santral hipotoni ilk 3 yaşta en belirgindir. Bu nedenle gelişimsel sonuçların en iyi olabilmesi için yoğun erken müdahale ve gelişimsel tedavi kritik öneme sahiptir (11). Değişken olmakla birlikte çoğunlukla ılımlı derecede mental retardasyona sahiptirler (IQ % 50-60) (12). Bununla birlikte erken mükdahale ve gelişimsel tedavi ile bilişsel gelişimleri daha da iyileşir, çoğunluğu 2-3 yaşta konuşma becerisini kazanabilir, yaşlılarına göre gecikmeli de olsa yardıma ihtiyaç duymaksızın kendi yaşamlarını idame ettirebilirler. Çoğunluğu özel eğitim sınıflarında eğitim almalarına rağmen normal yaşlılarıyla aynı okullarda eğitim görmeleri giderek desteklenmektedir. Gelişimleri desteklenen DS bireyler meslek sahibi olabilirler. Mozaik form DS bireylerde ise gelişimsel sonuçlar daha iyidir (13-15).

Prenatal izlem

Prenatal tarama testleri:

Anne karnındaki fetüste anöploidi olarak tanımlanan sayısal kromozom

anomalilerinin tespiti amacıyla yaklaşık 30 yıldır "prenatal tarama testleri" kullanılmaktadır. Canlı doğumların, fetal ölümlerin ve gebelik terminasyonlarının dahil edildiği toplum bazı kayıtlarda doğumların 1/250'sine kromozomal bozuklukların eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu olguların %50'sinden fazlasını oluşturduğu için prenatal tarama testlerinin odak noktası DS olmuştur.

Günümüzde DS için bilinen tek etyolojik faktör anne yaşının 35 ve üzerinde olmasıdır. Bununla birlikte bu bebeklerin % 70'e varan kısmının 35 yaş altındaki annelerden doğdukları bilinmektedir. Ülkemizde olduğu gibi, ileri yaş (>35 yaş) doğumlarının toplam doğumlara oranının yüksek olduğu ülkelerde DS tanılı bebeklerin yarısı veya daha fazlasının 35 yaşından büyük annelerin çocukları olduğu görülmektedir. Bu nedenle ileri yaş annelerde gestasyonun 10-12. gestasyon haftasında koryonik villus örnekleme veya 15.gestasyon haftasından sonra amniyosentez ile sağlanan örneklerle fetal karyotip analizi yapılır. İleri anne yaşı nedeniyle amniyosentezle fetal karyotip analizi yapılması yerinde gibi görünmekte ise de maternal yaş 35 yaşın altında olan fetüsler bu kapsamın dışında kalmaktadır. Bu nedenle fetal kromozom hastalıkları için risk değerlendirmesinin yapıldığı tarama testleri tüm gebelere uygulanarak tarama kapsamı genişletilmektedir. Tarama testleri kromozomal anomaliler açısından yüksek risk taşıyabilecek ve amniyosentez ve koryosentez ile örnekleme ve karyotip analizi gibi ileri tetkiklere yönlendirilecek fetüslerin belirlenmesine yöneliktir (16-17). Mevcut tarama testlerinin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Prenatal tarama testlerinin özellikleri

Tarama testi	Trimester	Sensitivite	Yanlış pozitiflik oranı
1.trimester kombine tarama	1	%80-84	%5
Üçlü tarama	2	%69	%5
Dörtlü tarama	2	%80-82	%5

İlk trimesterde (14-11 hafta arası) yapılan kombine taramada, fetüsün ense kalınlığının ultrasonografi (USG) ile ölçümünün yanısıra anne serumunda HCG ve PAPP-A ölçümü de yapılmaktadır.

İkinci trimester taramada (21-15 hafta arası) anne serumunda AFP, HCG ve östrolün birlikte değerlendirildiği üçlü tarama yada beraberinde inhibin eklenmesiyle değerlendirilen dörtlü tarama kullanılmaktadır.

Mevcut testler ve risk/yarar oranı değerlendirildiğinde çeşitli kılavuzlar tarama programlarının; ilk trimesterde başvuran gebede DS için en az 75% tespit oranı ve en fazla 3% yanlış pozitiflik oranı sağlamasını, ikinci trimesterde başvuran gebede DS için en az 75% tespit oranı ve en fazla 5% yanlış pozitiflik oranı sağlamasını önermektedirler. Tarama testleri değerlendirildiğinde üçlü tarama testinin % 69'luk sensitivite değeriyle bu önerilen değer altındadır olduğu görülmektedir. Üçlü tarama testine inhibin eklenmesiyle değerlendirilen dörtlü tarama testinin ise %80-82'lik tespit oranı ile tarama testi olarak duyarlılığı optimal olmaktadır. Ancak dörtlü tarama ile ilk trimester kombine tarama karşılaştırıldığında anöploidi tespiti açısından dörtlü taramanın ilk trimester kombine taramaya üstünlüğü olmadığı görülmektedir (18-20).

Prenatal tarama testlerine ilave olarak gebeliğin 11-13.haftalarında fetal USG ile ölçülen nukal kalınlık, dörtlü testle birleştirilerek duyarlılık % 84.8'e kadar yükseltilebilir (21). Prenatal USG ile taranabilecek DS ilişkili diğer bulgular olan kardiyak defektler, kısa uzun kemikler, nazal kemiğin gelişiminde gerilik, ensede kalınlaşma, ekojen ince barsaklar ve duodenal atrezi (double-bubble işareti) vakaların % 50-60'sında saptanabilir (6).

Riskli gebelerde invaziv işlemler olan amniyosentez ve koryonik villus

örneklemesine alternatif güncel olarak invaziv olmayan prenatal tarama testi (NIPT) geliştirilmiştir. NIPT testi, maternal kandan izole edilen cell-free fetal DNA kullanılarak yapılmaktadır (2).

Bu veriler ışığında ülkemizin kaynaklarını daha verimli kullanmak amacıyla gebelikte uygulanan prenatal tarama testleri için aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

- 1-İlk trimesterde başvuran gebelerde kombine tarama yapılabilir.
- 2-İlk trimesterde kombine tarama testi yapılmış olan gebelerde ikinci trimesterde tarama testi yapılmasına gerek yoktur. Ancak ikinci trimester nöral tüp defekti taraması amacıyla sadece maternal serum AFP ölçümü yapılabilir.
- 3-İkinci trimesterde başvuran gebelerde üçlü tarama testine inhibin eklenmesiyle değerlendirilen dördü tarama testi yapılması kromozomal anomali fetüslerin tespitinde duyarlılığı artıracaktır.

DS tespitinde kullanılan prenatal testlerin maliyetleri:

Sağlık Uygulama Tebliğine göre DS taraması için yapılan testlerin maliyeti ikili tarama testi için 21.2 TL, üçlü tarama testi için 33.9 TL, obstetrik USG için 15.3 TL'dir. Non-invaziv prenatal testin maliyeti ise 650 dolardır. Bazı gebelerde defalarca yaptırılması nedeniyle bu testlerin hasta başına maliyeti oldukça artmaktadır.

DS tanısı alan fetüslere yönelik prenatal takipte hukuki ve etik sorunlar:

Sadece uzmanlaşmış USG kullanılarak DS olan fetüslerin %60-80'ine tanı konabilmektedir. Diğer bir deyişle sadece USG kullanıldığında %20-40 oranında bu sendrom atlanabilmektedir. Günümüzde mevcut tüm testler gözönünde bulundurulduğunda ancak %95'inin tanınması mümkün görünmektedir. Buna rağmen intrauterin dönemde tanı konmadığı için kadın doğum hekimlerinin aleyhine olan dava örnekleri mevcuttur.

DS olan fetüslerin bir kısmının tüm tarama testlerine rağmen tespit edilememesi yada tanı konmasına rağmen tahliyeyi kabul etmeyen ailelerin olması nedeniyle bu olguların bir kısmı canlı olarak hayata gelmektedir. Son çalışmalar, %95'inin 1 yaşına kadar, %90'ının ve hatta majör anomali yoksa %99'unun 10 yaşına kadar yaşadığını göstermektedir. Bu durum DS olan bireyleri ve ailelere destek amacıyla palyatif bakım merkezlerine ihtiyacı gündeme getirmiştir.

Ülkemizde 14/11/1983 yılında yürürlüğe giren "rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine ilişkin tüzük"te (Bakanlar Kurulu Karar No:83/7395) DS, çocukta ağır maluliyete neden olan hastalıklar listesinde yer almakta ve tanı koyulan fetüslere yönelik rahim tahliyesi, gebelik haftası için herhangi bir üst sınır gözetilmeden yapılmaktadır. Bu yasaya dayanarak gebe takibi sırasında DS tanısını koyamayan veya fetusun viabilite sınırını aştığı fetal tahliye talebini yerine getirmeyen hekimler kanun ile karşı karşıya kalmaktadır (22).

Hekimler kanunen viabilite sınırını aşan DS tanılı fetüs olan gebeliklerde, ülkemizde henüz yasal düzenlemesi olmayan fetosit sonrası rahim tahliyesi yapmak zorunda kalmaktadırlar. Bu nedenle gelişmiş ülkelerin birçoğunda olan vicdani ret yasasının oluşturulması gerekli görülmektedir. Öte yandan rahim tahliyesi ile ilgili tüzükte değişiklikler yapılarak yaşamla bağdaşan ve ağır maluliyet oluşturmayan DS olan çocuklara yaşam hakkı verilmesi gündeme gelmeli ve aynı zamanda konu ile ilgili kadın doğum hekimlerinin yaşadığı mağduriyetler de çözümlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127:123-37.
2. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down syndrome: current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med* 2016;5:126-33
3. Al-Biltagi M, Serag AR, Hefidah MM, Mabrouk MM. Evaluation of cardiac functions with Doppler echocardiography in children with Down syndrome and anatomically normal heart. *Cardiol Young* 2013;23:174-80
4. Zawitkowska J, Odoj T, Drabko K et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome-Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34:199-205
5. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:564-74
6. Haldeman-Englert CR, Saitta SC, Zackai EH. Specific chromosome disorders in newborns. Gleason CA and Devaskar SU (eds.). *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: Elsevier saunders, 2012:196-208
7. Fernandes A, Mourato AP, Xavier MJ, Andrade D, Fernandes C, Palha M. Characterisation of the somatic evolution of Portuguese children with trisomy 21-preliminary results. *Downs Syndr Res Pract* 2001;6:134-8
8. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;28:55-76
9. Butterfield PA, Perluigi M. Down syndrome: From development to adult life to Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2018;114:1-2
10. Bobrow M, Barby T, Hajianpour A, Maxwell D, Yau SC. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet* 1992;29:141.
11. Pueschel SM, Bernier JC, Pezzullo JC. Behavioural observations in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991;35:502-11
12. Greydanus DE, Pratt HD. Syndromes and disorders associated with mental retardation. *Indian J Pediatr* 2005;72:859-64
13. Li EP, Liu YM, Loc NC, Lee VW. Successful experience of people with Down syndrome. *J Intellect Disabil* 2006;10:143-54
14. Gath A. Down's syndrome. *J R Soc Med* 1994;87:276-7
15. Naess KB, Nygaard E, Ostad J, Dolva AS, Lyster SH. The profile of social functioning in children with Down syndrome. *Disabil Rehabil* 2017;39:1320-31
16. Turnpenny P, Ellard S. Prenatal Testing and reproductive genetics. *Emery's Elements of Medical Genetics* (14th ed). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2012:325-38
17. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2004.
18. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Emig D, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;110:10-7.
19. Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance. *Int J Womens Health* 2010;2:83-8.

20. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:736-50.
21. Cuckle H. Integrating antenatal Down syndrome screening, *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:175-81
22. Özel Ş, Engin-Üstün Y, Avşar F. Türkiye’de gebelik terminasyonunun yasal durumu. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017;14:34-38.