

PRENATAL (DOĞUM ÖNCESİ) TANI

Özge Özalp Yüreğir¹, Selim Büyükkurt², Filiz Koç³

¹Adana Numune Hastanesi Genetik Tanı Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prenatal (Doğum öncesi) tanı; fetus veya embriyodaki hastalıkların doğum öncesi dönemde tespit edilmesi işlemidir. Amaç; nöral tüp defektleri gibi doğumsal anomalileri, Down Sendromu ve Frajil X gibi genetik hastalıkları saptamaktır. Prenatal genetik testler; sitogenetik testler (kromozom düzeyinde değerlendirme) ve moleküler testleri (DNA düzeyinde mutasyon analizi) içermektedir.

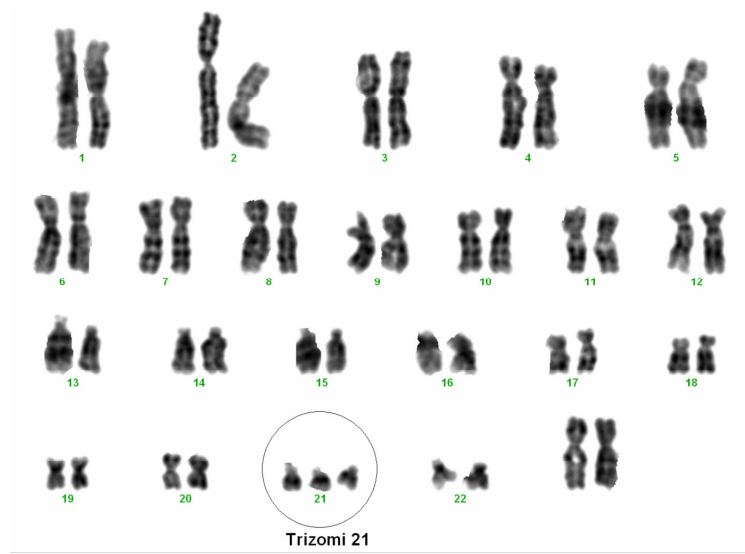
Prenatal tanı ile özellikle risk taşıyan gebeliklerde bebeğe henüz anne karnındayken tanı konulması mümkün olmaktadır. Prenatal tanı aynı zamanda hastalığın varsa doğum öncesi tedavisine ve doğum sonrası gerekli önlemlerin alınmasına, tedavi planlanmasına olanak vermektedir. Bu yöntemler ile tanısı konulan bazı hastalıklar için yasal çerçeveler dahilinde ailenin isteği doğrultusunda gebeliklerin sonlandırılması da mümkün olabilmektedir.

Prenatal Tanıda Gelişim Süreci

Prenatal tanının günümüzde bilinen ve kabul edilen anlamından yüzyıllar öncesine dayanan toplumsal bir temeli de vardır. Bebeğin cinsiyetinin doğmadan çeşitli yollarla anlaşılmaya çalışılmasının bugün sadece folklorik değeri olsa da amniyosentez materyalinden bebeğin cinsiyetinin saptanması bu açıdan ilginç bir tesadüf olarak kabul edilebilir.

Amniosentez 100 yılı aşkın süreden bu yana uygulanan bir yöntemdir. Literatür verilerine göre üçüncü trimesterde transabdominal amniyosentez Prochownick, Von Schatz ve Lambl (1877), Schatz (1890) tarafından bildirilmiştir. John Edward (1956) kalıtsal hastalıkların doğum öncesi dönemde saptanabilme olasılığı tartışmış; aynı yıl amniyon sıvısının genetik hastalıkların tanısında ilk kullanımı Fuchs ve Riis tarafından rapor edilmiştir. Fuschs ve Riis amniyotik sıvıda Barr cisimciğinin varlığı ya da yokluğuna dayanarak fetusun cinsiyetinin belirlenebileceğini

bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, Hemofili A (1960) ve Duchenne müsküler distrofili (1964) hastaların prenatal dönemde tanınmasını olanaklı hale getirmiştir. Steele ve Breg (1966), amniyotik sıvı fetal hücre kültürlerinin karyotipleme için uygun olduğunu göstermiştir.. 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 anomalili bebeklerin doğum öncesi tanısında kullanılmaya başlanmıştır.

Amniosentez 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 amniosentez işlemini tarif etmişlerdir (Resim 2).

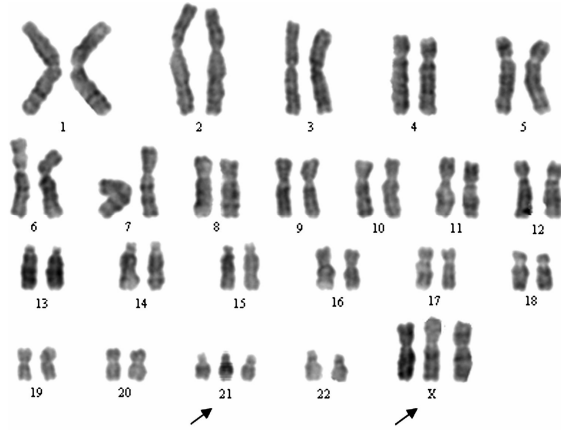


Resim 2: USG eşliğinde yapılan amniosentez işlemi

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, kronik granümatöz 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 tereddütlerle karşılanırsa da zaman içerisinde geliştirilen teknik ve aletler sayesinde güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir.

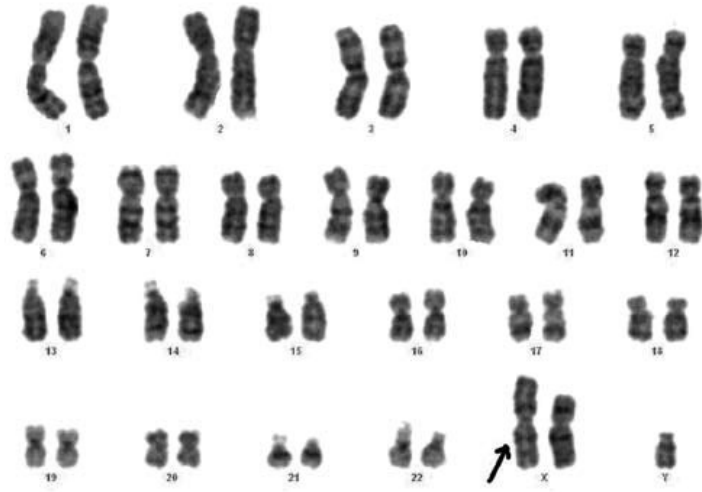
Fetoskopiye takiben Daffos ve ark.'nın da (1983) öncülüğünü yaptıkları umbilikal venden saf fetal kan örnekleri (kordosentez) alınmaya başlanmıştır. İlk hemofili A olgusu kordosentez yöntemi kullanılarak bu grup tarafından rapor edilmiştir. Fetal kan örnekleri aynı zamanda anormal karyotiplerin kolaylıkla saptanmasına yol açmıştır (Resim 3,4,5,6).



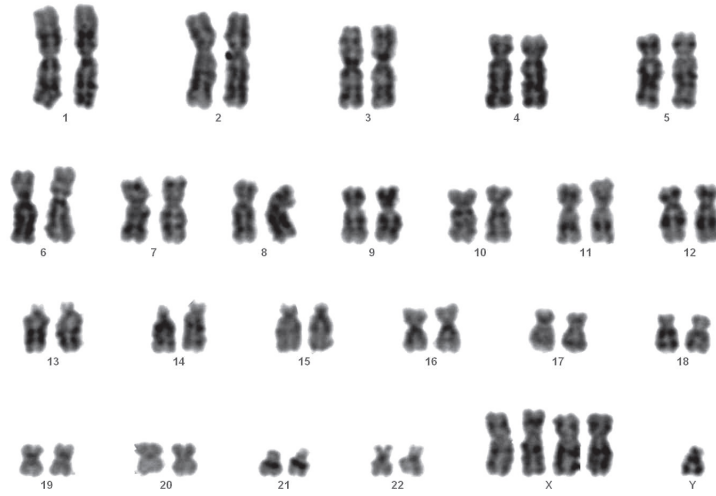
Resim 3: 48,XXX,+21 karyotipi



Resim 4: 47,XY,+21,t(12;16)(q24;q24) karyotipine ait bir metafaz alanı



Resim 5: 47,XY,i(Xq10) karyotipi

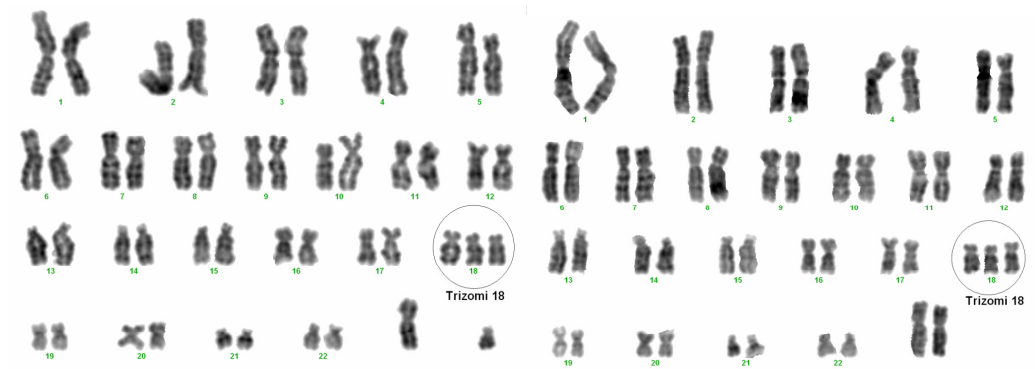


Resim 6: 49,XXXXY karyotipi

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

Sonuç olarak 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 probları* ile mikrolelesyon sendromları ve *Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonları* (QF-PCR) ile trizomiler ve 2007 yılından bu yana *Array-Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon* (aCGH) yöntemleri ile delesyon/duplikasyon ve triplet artışlarını saptamada gelişmeler yaşanmıştır.

Bilim adamlarının prenatal tanıda invaziv olmayan yöntemler üzerinde yaptıkları çalışmalarda (1997) anne plazmasında serbest fetal nükleik asitleri (fetal DNA ve RNA) saptamayı başarmaları yeni çalışmaları gündeme getirmiştir. Bu çalışmaların temeli 1893 yılında Alman Patolog Schmörl'ün eklampsi nedeniyle kaybedilen gebe hastaların dolaşımında trofoblastlar gözlemlendiğini bildirmesine kadar uzanmaktadır. Lo ve ark.'ı (1997) anne plazma ve serumunda serbest fetus DNA'sını göstermeyi başarmaları anne plazma serumundaki fetus DNA'sının analizi ile farklı duyarlılıklarda fetus cinsiyetinin belirlenmesine yol açmıştır. İnvaziv olmayan bu yöntemle fetus cinsiyetinin belirlenmesi X'e bağlı hastalık riski taşıyan fetuslerde girişimsel yöntemlerin (tahlise, daha ileri inceleme gibi) uygulanıp uygulanmayacağı konusunda yol gösterici olmuştur. Ayrıca yukarıda belirtilen yöntemler ile anne kanında fetuse ait hücreler ile trizomi 18, trizomi 21 tanılarının varlığını tespit etmek olanaklı hale gelmiştir. Gelişen bugün ki noktada invaziv olmayan yöntemler üzerine çalışmalar devam etmektedir (Resim 7).



Resim 7: Trizomi 18

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD), in vitro fertilizasyon (IVF) sırasında embriyonun uterusu transferinden önce tanı testlerinin uygulanması işlemi olup 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 sağlanmaktadır.

Özetle yukarıda tarihsel gelişimini anlatmaya çalıştığımız prenatal testler günlük pratiğimizde **invaziv olan ve invaziv olmayan testler** olarak ikiye ayrılmaktadır.

A. 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">• Amniosentez*• 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

***Amniosentez:** 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

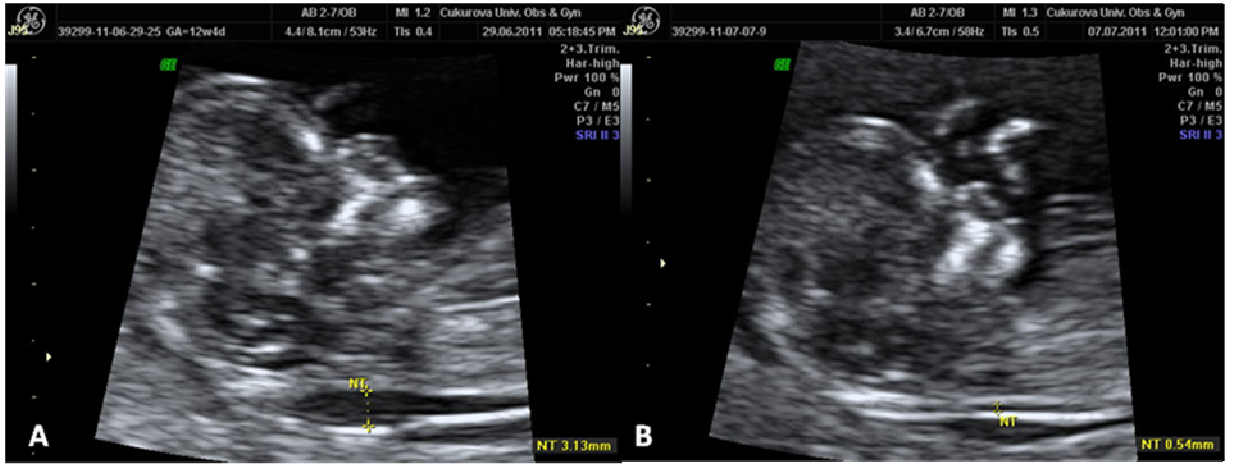
*****Kordosentez:** Ultrason eşliğinde göbek kordonundan fetusa ait kan örneğinin alınarak incelenmesidir.

PRENATAL TANI KİME YAPILMALIDIR ?

Prenatal tanının kime yapılması gerektiği gerçekten ülkelerin sağlık politikalarına, toplumların gereksinimlerine göre yanıtlanması gereken bir sorudur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın sağlıkta dönüşüm politikası çerçevesinde hazırladığı ve 2008 yılında yayınladığı “*Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi*”inde ultrasonografi sıklığı, prenatal tarama ve testlerinin uygulanma koşulları hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Fransa ve Türkiye’de gebeliğin anne ve/veya fetus sağlığını tehlikeye düşürdüğü her koşulda gebelik yaşına bakılmaksızın sonlandırılma seçeneği varken, İtalya için bu sınır “fetusun otonomisini kazanmasıyla” sınırlıdır. Pratik olarak da 24. gebelik haftasından sonra fetusta anensefali gibi patoloji olsa bile gebeliğin sonlandırılması kanunen engellenmektedir. Bu durumda “*prenatal tanı kime yapılmalıdır*” sorusunun evrensel bir yanıtı yoktur. Bunun yerine “*isteyene yapılmalıdır*” diye bir formül geliştirmek mümkündür. İyi bir şekilde bilgilendirme ve aydınlatma bu noktada 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 1,7). Bu test anneden alınan kan örneğinde serbest beta-hCG ve gebeliğe özgü plazma protein A (PAPP-A) düzeyinin belirlenmesi ve bebek ense plisi ölçümünden oluşmaktadır. Herkese önerilmesine rağmen, testin en önemli bileşeni olan fetal ultrasonografi ile doğru bir şekilde ense plisinin ölçümü konusunda konuyla ilgili tüm hekimlerin yeterli eğitime sahip olduklarını söylemek mümkün değildir. 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 8). Bu kesitte ense kalınlığı normalden ne kadar fazla artarsa trizomi görülme olasılığı da o oranda artar (Resim 1,7).



Resim 8: A. Artmış B. Normal ense plisi

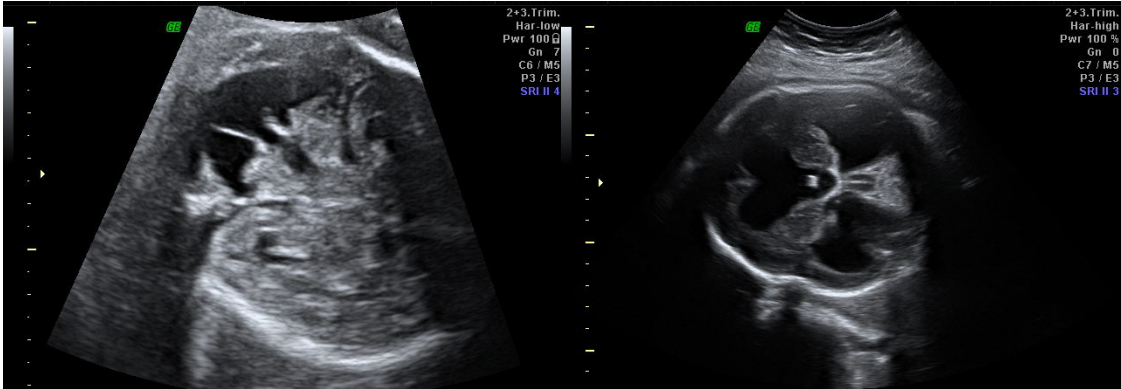
11–14 taramasından alınacak yüksek riskli bir sonuç % 1 düşük tehlikesi içeren invaziv tanıyı (koryonik villus biyopsis, amniyosentez) gerektirmektedir. İnvazin testler için prenatal tanı endikasyonları:

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

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 testleri planlanmalıdır. Özellikle aile öyküsü nedeniyle yapılacak moleküler düzeydeki testler için ailede hangi mutasyonun bulunduğu önceden bilinmesi önemlidir bu nedenle aileden detaylı öykü alınmalı ve aile ağacı çizilmelidir. Elde edilen 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 için hasta olur formu doldurulmalıdır.

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 (Resim 9) sendromu ya da holoprozensefali (Resim 10) gibi oldukça ağır seyirli hastalıklar açısından bilgi vermediği bilinmeli ve hasta bu konuda ayrıntılı şekilde bilgilendirilmelidir.

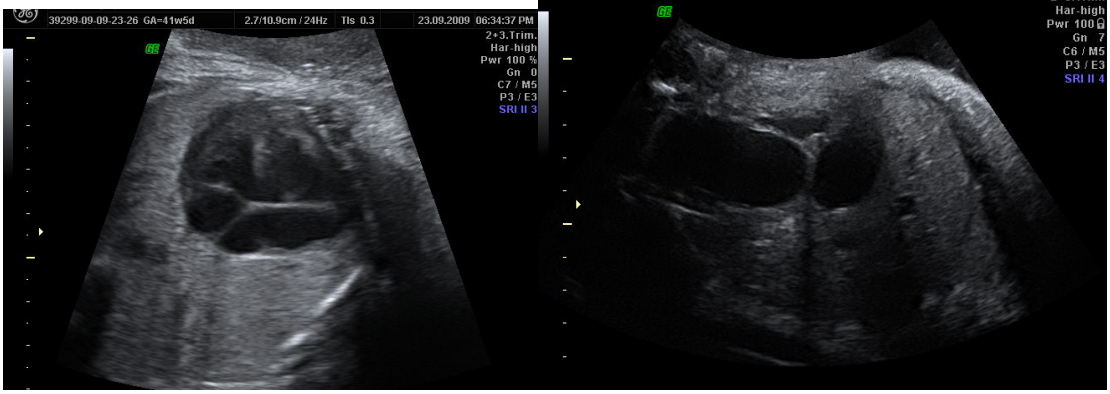


Resim 9: Dandy-Walker Sendromu

Resim 10: Holoprozensefali

İnvaziv prenatal tanı testlerinin kime yapılacağını belirleyen bir başka konu ultrasonografide anomali görülmesidir. Atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (Resim 11), double bubble (Resim 12) gibi doğrudan bir trizomiye işaret eden anomaliler halinde karyotip incelemesi istemek nispeten karar verilmesi kolay bir durumdur. Ayrıca sirenomeli (Resim 13), Cantrell pentalojisi (Resim 14), kafa içi kanama (Resim 15) 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 16),

izole talipes (Resim 17) ve izole polihidramnios (Resim 18) gibi hallerde prognozu kesinleştirecek bir testin eksikliği hasta ve hekim için zor bir durum yaratmaktadır.



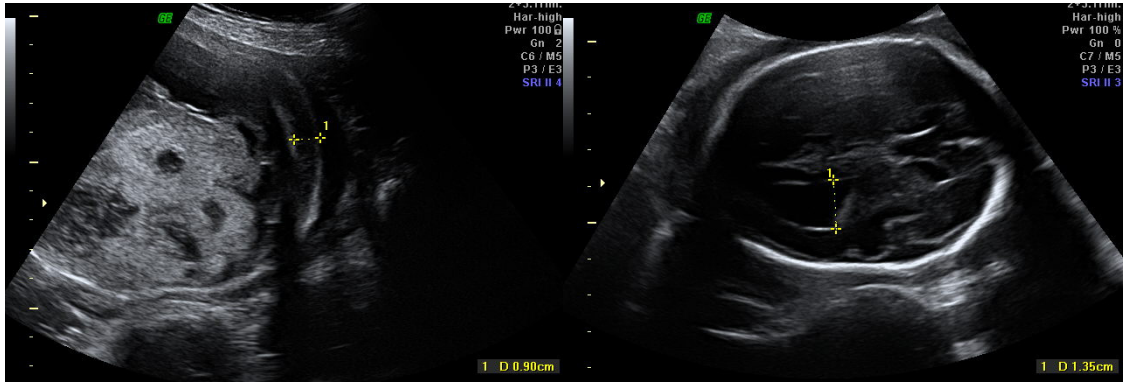
Resim 11: Atriyovenriküler septal defekt **Resim 12:** Double bubble



Resim 13: Sirenomeli

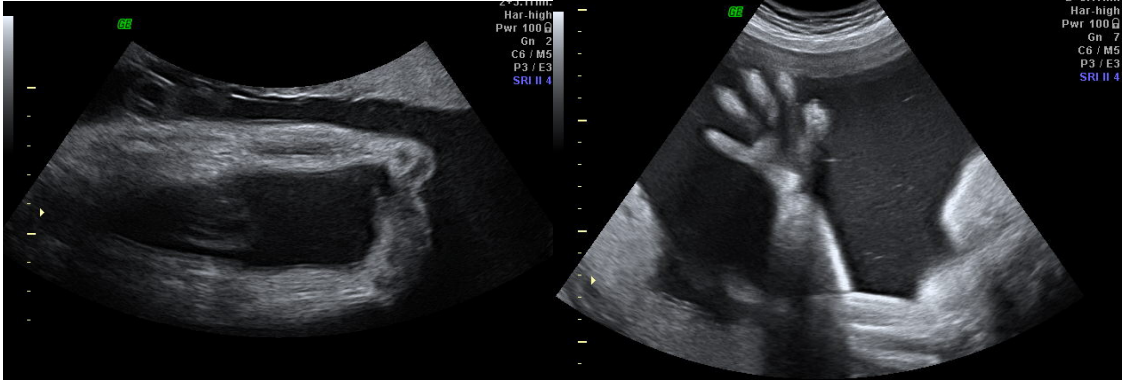


Resim 14: Cantrell pentalojisi



Resim 15: Kafa içi kanama

Resim 16: Ventrikülomegali



Resim 17: İzole talipes

Resim 18: 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.

Kaynaklar

1. Singh D, Roy H. Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders . Erişim: <http://emedicine.medscape.com>-2011.
2. Woo J. A short history of amniocentesis, fetoscopy and chorionic villus sampling. Erişim :<http://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html> – 2011.
3. Malcolm AFS, Bianchi DW. Prenatal Diagnosis: past, present, and future. Prenatal Diagnosis 2010; 30: 601–604.
4. Walker M, Ellis MI. Intrauterine Transfusion. Br Med J. 1970;2: 223–228.
5. Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. Nature 1956; 177: 330.
6. Daffos F, Kappela Pavlosky 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.
7. 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.
8. Akpulat U. Maternal periferik kanda fetal genomik DNA'nın belirlenmesi. 9 Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İzmir-2006.
9. www.saglik.gov.tr/.../dogum-oncesi-bakim-izlem-protokolu

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