

PRENATAL TANI VE YÖNTEMLERİ

Fetüse ait hastalıkların ve doğumdan sonra bebekte ortaya çıkabilecek ve müdahale gerektiren durumların doğumdan önce öğrenilmesiyle bu duruma karşı önlem almak mümkün olabilmektedir.

Günümüz tıbbının yeni ve hızla gelişen konularından biri de doğumdan önce fetüs (doğacak bebek) hakkında bilgi sahibi olmaktır. Fetüse ait hastalıkların ve doğumdan sonra bebekte ortaya çıkabilecek ve müdahale gerektiren durumların doğumdan önce öğrenilmesiyle bu duruma karşı önlem almak mümkün olabilmektedir.

Önlem alabilmek ve gerekli tedavileri zamanında yapabilmek için bebek henüz fetüs olarak isimlendirilen doğum öncesi gebelik sürecinde iken bilgi sahibi olabilmek önemlidir. Bu amaçla doğum öncesinde çeşitli tanı yöntemlerini kul-

lanıp tanı konulmasına **“Prenatal Tanı”** adı verilmektedir. Prenatal tanının amacı sadece anormallikleri fetal hayatta saptamak ve bulunduğu gebeliğin sonlandırılmasına imkan tanımak değildir. Risk altındaki ailelere sağlıklı çocuklara sahip olma şansının verilmesi felsefesine dayanır.

Hastalıklı çocuk sahibi olma riski yüksek olan çiftleri bilgilendirerek çocuk istekleri için farklı seçenekler sunmak, yüksek risk grubundaki kişilere güven sağlamak ve onların endişelerini azaltmak prenatal tanı yöntemlerinin ve beraberinde verilmesi gereken genetik

danışmanın amaçları arasındadır. Genetik danışma ile normalde tekrar çocuk sahibi olmaya cesaret edemeyen, belli bir genetik hastalıklı çocuk sahibi olma riski yüksek olan çiftleri, hastalığın tanısının anne karnındayken konulabileceği konusunda bilgilendirerek, sağlıklı bir gebeliğe başlama imkanı tanımak mümkündür. Bu sürecin yeterli deneyime sahip uzman bir ekip tarafından yürütülmesiyle genetik hastalıklı çocuk sahibi olacak çiftlere, psikolojik olarak hazırlanma, gebeliğin/ doğumun uygun izlemi ve yönlendirilmesi ve doğum sonrası bakım gibi konularda hazırlanma imkanı sağlanacaktır.

Her şeyden önemlisi anne ve baba prenatal tanı yaptırıyor olmakla, bebekte bir anormallik saptanması durumunda gebeliği sonlandırmak zorunda olmadıklarını bilmelidir.

Prenatal Tanı ve Genetik Danışma

Gebeliklerinde bir sorunla karşılaşan ebeveynler, içinde bulundukları durumu anlamak ve yapılacak işleme izin verip vermemek konusundaki kararları için bilgilendirilmeye ihtiyaç duyarlar. Genetik danışma ekibi de başvuran çiftin özel durumu ile ilgili olarak genetik riskini değerlendirerek aileye bilgi verecektir. Genetik danışmada şu konular üzerinde durulur:

- ◆ Fetüsün etkilenme riski
- ◆ Sorunun ne olduğu ve olası sonuçları
- ◆ Uygulanacak girişim riskleri ve kısıtlılıkları
- ◆ Bir sonuç alınması için gerekli süre
- ◆ Başarısızlık durumunda işlemin tekrarlanmasına gereksinim duyulması olasılığı.

Ayrıca genetik danışma için başvuran çiftte elde edilecek sonuçların yorumlanmasında güçlükler olabileceği, sonuca göre yeni tetkikler ve konsültasyonlar istenebileceği ve hatta bu aşamalardan sonra bile elde edilen sonucun kesin olmayabileceği konusunda ayrıntılı bilgi verilecektir. Her şeyden önemlisi anne ve baba prenatal tanı yaptırıyor olmakla, bebekte bir anormallik saptanması durumunda gebeliği sonlandırmak zorunda olmadıklarını bilmelidir. Bu işlemlerde amaç fetüste söz konusu hastalığın olup olmadığını anlamaktır. Anne ve baba bebeklerinin problemlili olması halinde bile, bebeğin doğması yönünde karar verebilirler. Bu takdirde hasta fetüsün prenatal tanınması, en azından aileye hasta bir çocuk için duygusal ve tıbbi olarak hazırlanma olanağı sağlayacaktır.

Bu nedenle gerek Prenatal Tanı yapıp yapılmamasına, gerekse tanı yöntemlerinin seçimi ve tanı sonrası davranış biçimlerinin belirlenmesi aşamalarının tümüne gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra anne ve babanın karar vermesi ve sorumlulukların paylaşılması sağlanmalıdır.

Prenatal Tanı Endikasyonu

Bugüne kadar başta gelen prenatal tanı endikasyonu ileri anne yaşıdır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da 35 yaşından sonraki gebeliklerin en az yarısı amniyosentez için başvurmaktadır. İleri anne yaşının artmış riske sebep olduğu asıl durum Down sendromudur. Yine de çoğu Down sendromlu fetüs, annelerinin 35 yaşından genç olmaları sebebiyle rutin olarak koryon villus biyopsisi (CVS) veya amniyosentez önerilmemesinden dolayı doğum öncesi dönemde tanımlanamamaktadır.

Bir gebenin CVS, amniyosentez veya kordosentez ile prenatal tanı yapılmasına aday olmasında genel olarak kabul edilen ilke, bebekte anomali riskinin en azından işleme bağlı düşük yapma riskinden yüksek olmasıdır. Bunlar;

1. İleri anne yaşı,
2. Önceki gebelikte kromozomal anomali öyküsü,
3. Ebeveynlerde dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılığı (Dengeli translokasyon),
4. Ailede biyokimyasal ya da DNA analizi ile tanısı konabilen genetik hastalık öyküsünün bulunması,
5. Kötü obstetrik öykü (ailenin tekrarlayan düşüklerinin olması),
6. Ailede spesifik prenatal tanı testi olmayan X-kromozomal hastalık öyküsünün bulunması,
7. Maternal serum taramasında yüksek risk saptanması
8. Ultrasonda malformasyon gözlenmesi

Genetik Amaçlı Prenatal Tarama ve Tanı

Tarama: Hastalık/ düzensizlik olasılığını belirtir. Tanı için daha spesifik testlerin gerektiği kişiler belirlenir.

Tanı: Hastalığın varlığını kesinleştirir. Yüksek oranda kesinlik söz konusudur.

1. İnvaziv olmayan testler (tarama amaçlı):

- ◆ Ultrasonografi (USG)
- ◆ Anne kanında hormon tarama testleri (ikili, üçlü testler)

Bu testler genetik anomali var mı? Sorusuna "Evet / Hayır" cevabını veremez. Belirli anomaliler için risk artışını ifade edebilirler. Bu testler sonrasında gebeliğin düşükle sonuçlanma riski yoktur.

2. İnvaziv testler (tanı amaçlı):

- ◆ Koryon Villus Biyopsisi (Plasentadan örnek alınması)
- ◆ Amniyosentez (Anne karnında bebeğin içinde bulunduğu sıvıdan örnek alınması)
- ◆ Kordosentez (Fetal Kan örnekleme)
- ◆ Preimplantasyon genetik tanı

Analizlerinde genetik anomali için "Evet / Hayır" cevabı alınır. Kesin tanı konur. Bu işlemler sonrasında az da olsa gebeliğin düşükle sonuçlanma riski vardır.

3. Yeni geliştirilen testler (tanı amaçlı):

- ◆ Anne kanında bebeğe ait hücre analizi

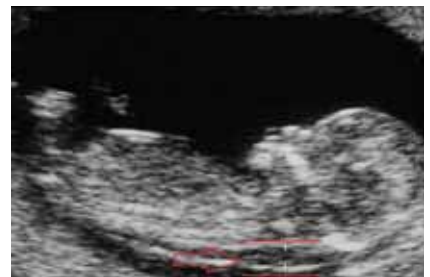
İnvaziv olmayan ve tanı amaçlı kullanılabilen testtir.

Prenatal Tanı Yöntemleri

1. İnvaziv olmayan tarama testleri:

Ultrasonografi (USG):

USG ile bebeğin ense kalınlığı ölçümü yapılır (şekil-1). Ense cildi kalınlığının 3mm'nin üzerinde olması halinde kromozomal bozuklukların arttığı bildirilmektedir. Tecrübeli uzman hekimin yapacağı USG ile kalp anomalileri, akciğer anomalileri, böbrek anomalileri, karın duvarı anomalileri ve bazı iskelet anomalileri saptanarak bunlarla ilişkili olabilecek Down sendromu gibi bazı kromozomal bozukluklar ve diğer bazı genetik hastalıklar hakkında ön değerlendirme yapmak mümkün olabilmektedir. Ancak USG ile yapılan ölçümlerin, ölçüm yapan kişilere göre değişim göstermesi yöntemin güvenilirliğini azaltmakta, yanlış ve hatalı risk hesaplamalarına sebep olabilmektedir.



Şekil-1: USG ile bebeğin ense kalınlığı ölçümü.

Anne kanında hormon tarama testleri (ikili, üçlü testler):

Tarama testleri tanı koydurmaz. Bilinmesi gereken en önemli nokta bu testlerin sadece yüksek risk taşıyan ve kesin tanı koyduracak ileri testlerin yapılmasına gerek olan bireyleri belirlemeye

Anomalileri daha erken dönemde ve daha yüksek duyarlılıkta saptamak amacıyla değişik tarama testlerinin geliştirilmesi devam etmektedir.

yarayan bir tarama testi olduğudur. Tüm tıbbi incelemelerde olduğu gibi tarama testlerinde de yanlış olasıdır. Hatalı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Hatalı pozitif sonuç bebek normal olduğu halde testin pozitif çıkması yani riskin yüksek olarak bulunmasıdır. Hatalı negatif sonuç ise bebekte Down sendromu, Trizomi 18 ya da nöral tüp defekti anomalilerinden biri ya da daha fazlasının olmasına rağmen tarama testinde riskin düşük olarak bulunmasıdır.

1970'lerin sonlarına doğru "alfa-fetoprotein" nöral tüp defektlerinin taranması amacıyla kullanılmaya başlandı. Anomali riskini daha erken dönemde ve daha yüksek duyarlılıkla saptayabilecek testlerin geliştirilmesi çalışmalarının sonucunda **ikili tarama testi** geliştirildi. Bu test Down sendromu ve Trizomi 18 adı verilen kromozomal anomaliye sahip bebekleri gebeliğin ilk üç ayında saptamaya yönelik bir tarama testidir. Bu testin daha erken dönemde yapılabilmesi, duyarlılığının daha yüksek olması ve Down sendromu ile trizomi 18 olgularının %90'ının tanınmasına yar-

dımcı olması gibi üçlü teste göre bazı avantajları vardır. Ancak ikili testte AFP ölçümü yapılmadığından üçlü testten farklı olarak nöral tüp defekti için risk hesaplaması yapılamaz. Nöral tüp defektlerinin önemli bir kısmının USG ile saptanması, yine benzer şekilde Down sendromu varlığında, duruma eşlik eden pek çok USG bulgusunun da olması nedeni ile ikili test sonucu normal çıkan anne adaylarında normal gebelik takipleri yeterli olacaktır.

11-14. gebelik haftalarında yapılan ikili tarama testinde anneden alınan kan örneğinde gebelik hormonu olan beta-hCG'nin serbest kısmının (free beta-hCG) ve PAPP-A (gebeliğe özgü plazma proteini-A) proteinin ölçümü yapılır. Bu ölçümlerin aynı gün yapılan USG muayenesinde ölçülen bebeğin ense kalınlığı ile birlikte değerlendirilmesiyle ortalama risk hesaplanır.

Üçlü tarama testinde 16-18. gebelik haftalarında anne kanında beta-hCG, alfa-feto protein (AFP), estriol (E3) hormonları ölçülür. Bu hormonların düzeyini etkileyebilecek olan en önemli değişken incelemenin yapıldığı tarihteki gebelik haftasıdır. Bu nedenle annenin son adet tarihini doğru bilmesi son derece önemlidir. Anne adayının yaşı, daha önceden anomalili doğum öyküsü olup olmaması, sigara kullanımı, kilosu ve boyu gibi değişkenler de hesaba katılır. Elde edilen bu ham veriler daha sonra bilgisayar programına girilerek risk hesaplaması yapılır. Bilgisayar programı tarafından yapılan değerlendirme sonu-

cu elde edilen risk oranının kabul edilebilir sınırlarda olup olmamasına göre amniyosentez gibi ileri tetkike gerek olup olmadığına karar verilir.

Yapılan test sonucu Down sendromu riskinin 1:2048 olarak rapor edildiği bir örnekte bu sonuç bebekte Down sendromu olup olmadığını belirtmez. Bu raporda örnekteki anne adayı ile aynı özelliklere sahip 2048 kadından sadece 1 tanesinin Down sendromlu bebek doğurduğu bu nedenle bu annenin de Down sendromlu bebek doğurma ihtimalinin 2048 de bir olduğu söylenmektedir. Down sendromu için kabul edilen sınır 1:280'dir. Risk kabul edilen sınırdan daha yüksek olduğunda test pozitif olarak değerlendirilir. Riskin daha yüksek çıkması durumunda (örneğin 1:100 ya da 1:40) ileri tetkik olan amniyosentez önerilir. Örnek verilen 1:40 olarak belirlenmiş yüksek risk durumunda bile bebeğin sağlıklı olma olasılığı Down sendromu olma olasılığından yaklaşık 40 kat fazladır. Üçlü testin Down sendromunu yakalama olasılığı %60 civarında olup %5 kadar hatalı pozitif olma olasılığı vardır. Üçlü test ikiz gebeliklerde de uygulanmakta ve tekiz gebeliklerde elde edilene benzer oranlarda başarı sağlamaktadır. Üçüz ya da daha fazla sayıda bebek içeren gebelikler içinse elde yeterli veri olmadığından yapılmaz.

2. İnvaziv testler (tanı amaçlı):

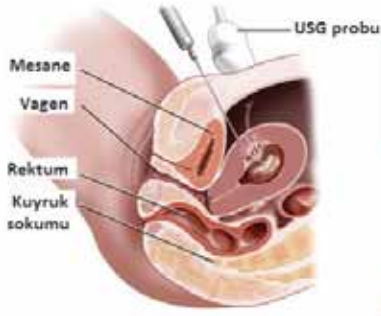
Koryonik Villus Biyopsisi (CVS):

Gebeliğin 9-10. haftalarında uygulanabilir. Anestezi gerektirmez. İnce bir iğne ya da kanülle USG eşliğinde annenin karın duvarından ya da doğum kanalı yoluyla plasentadan örnek doku alınması esasına dayanır (şekil-2 A, B).

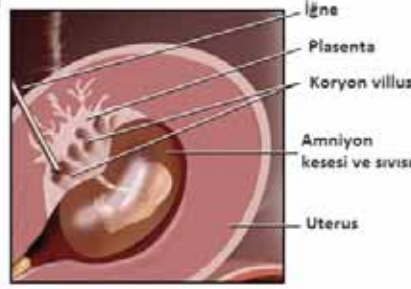
Alınan doku kültüre edilerek bebeğe



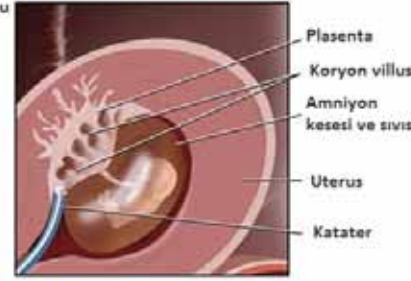
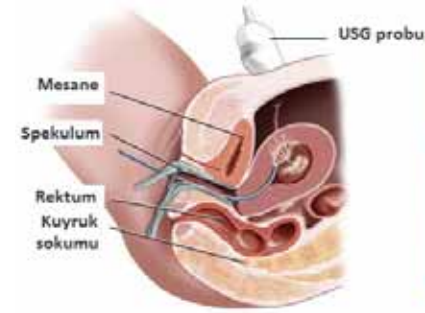
Üçlü test ikiz gebeliklerde de uygulanmakta ve tekiz gebeliklerde elde edilene benzer oranlarda başarı sağlamaktadır. Üçüz ya da daha fazla sayıda bebek içeren gebelikler içinse elde yeterli veri olmadığından yapılmaz.



A. Transabdominal yolla örnek alınması



B. Transservikal yolla örnek alınması

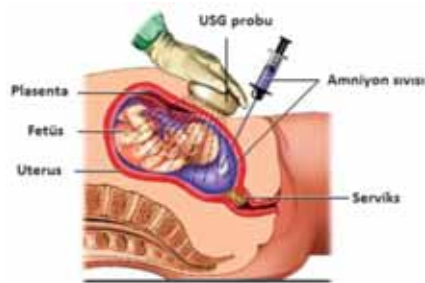


Şekil-2 A, B: İnce bir iğne ya da kanülle USG eşliğinde annenin karın duvarı (A) ya da doğum kanalı (B) yoluyla örnek doku alınması.

ait kromozom elde edilir. İncelenerek genetik tanı konur. Bu uygulama sonrasında %1-3 oranında gebeliğin düşükle sonlanmasına sebep olan komplikasyon gelişebilir.

Amniyosentez:

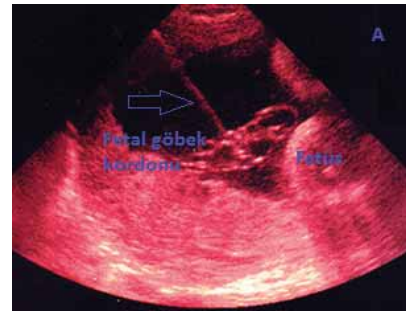
Gebeliğin 16. haftasından itibaren 22. haftaya kadar yapılabilir. Anestezi gerektirmez. USG eşliğinde ince bir iğne ile annenin karın duvarı yoluyla bebeğin içinde bulunduğu amnion sıvısından 10-20 cc örnek alınarak (şekil-3), sıvı içindeki bebeğe ait döküntü hücrelerinin kültüre edilmesi ve kromozom elde edilerek genetik inceleme yapılması esasına dayanan bir yöntemdir. Bu inceleme ortalama üç hafta sürmektedir.



Şekil-3: USG eşliğinde ince bir iğne ile annenin karın duvarı yoluyla fetüsün içinde bulunduğu amnion sıvısından örnek alınması.

Kordosentez (Fetal Kan örnekleme):

16. gebelik haftasından itibaren uygulanabilir. Anestezi gerektirmez. USG eşliğinde bebeğin göbek kordonundan kan örneği alınması (şekil-4) esasına dayanır. Amniosentezde olduğu gibi, karyotip elde edilerek genetik tanıya gidilir. Uygulama sonrası gebeliğin %1-3 oranında düşükle sonuçlanma ve eğer bebek 20. gebelik haftasından büyükse immatür doğum riski vardır. Anne adayının işleminden sonra birkaç saat dinlenmesi düşük riskini azaltır. Başarısız amniosentez uygulamalarından sonra prenatal tanı yöntemi olarak önerilir.



Şekil-4: USG ile bebeğin göbek kordonunun görüntülenmesi (A) ve ince bir iğne ile kan örneği alınması (B).

**Sahip olduğunuz tek şey
ÇEKİÇ ise
Herkesi çivi gibi görmeniz
normaldir...**

A.Maslow



3. Yeni geliştirilen testler:

Anne kanında bebeğe ait hücre analizi:

Bebeğe ait az sayıda hücre anne kan dolaşımına geçebilir. Bu amaçla gebeliğin 6.-8. haftalarında anne kanındaki bebeğe ait hücrelerin yakalanması, saflaştırılması ve karakterize edilmeye çalışılması esasına dayanan bir analizdir. Bebeğe ait hücrelerin yıllarca anne kanında kalabilme potansiyeli olması uygulamanın kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Diğer analiz yöntemlerine göre maliyeti yüksektir. ●

