

# Kromozomal Anomaliler ve Doğum Öncesi Tanı Yöntemleri

CHROMOSOMAL ANOMALIES AND THE METHODS OF PRENATAL DIAGNOSIS

Filiz BAL, Akgün YILDIZ, Adnan MENEVŞE, Sevda MENEKŞE

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, ANKARA

## KROMOZOMAL ANOMALİLER VE DOĞUM ÖNCESİ TANİ YÖNTEMLERİ

Canlı doğan bebeklerin % 3'ü yaşamlarını tehdit eden ağır konjenital malformasyonlar ile doğmaktadır. Ağır konjenital malformasyonlar yeni doğan dönemi bebek ölümlerinin % 20'sinden sorumludur ve sıklıkla genetik hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir (1). Doğumsal yapı bozuklukları nedenlerinin % 6'sını oluşturan kromozomal anomaliler genetik hastalıklar içinde doğum öncesi tanımlanmaları daha kolay olan hastalık grubudur. Kromozomal anomaliler zihinsel özür, dismorfik görünüm, konjenital malformasyon ve gelişme geriliği ile karakterize sendromları oluşturmaktadır. Doğum öncesi tanı imkanı, tedavi olanakları olmayan ve yaşam süreleri kısıtlı olan kromozomal hastalıklar için yüksek risk taşıyan ailelere sağlıklı çocuk şansı vermektedir.

## KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozomun büyük bir kısmını içeren vs ışık mikroskopu altında görülebilen mutasyonlar, kromozom anomalisi olarak tanımlanmaktadır. Işıc mikroskopu altında görülmesi mümkün olan en küçük delesyon 4 megabaz büyüklüğündedir ve genomun % 0.13'üne karşılık gelmektedir (2).

Yeni doğanlarda otozomal ve cinsiyet kromozom anomalilerinin toplam görülme sıklığı yaklaşık 1/160'dır (3). Zamanında doğan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 2.2 (3,4), zihinsel özürlü hastalarda % 12, zihinsel özüre doğumsal anomalinin eşlik ettiği olgularda ise % 23'dür (5). Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde % 5 (16) olan kromozom anomalisi oranı, infertilite nedeniyle incelenen çiftlerde % 2 olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Kromozomal bir düzensizliğe sahip fetüslerin normal gebe-

tiklerle karşılaştırıldığında yüksek ölüm oranına sahip olması nedeniyle, erken gebelik haftalarında meydana gelen gebelik kayıplarında kromozomal anomalisi oranları, ileri Şebeik kayıplarında kromozomal anomalisi oranı % 72.1, 12-15. gebelik haftasında % 47.9, 16-19. gebelik haftalarında % 23.8, 24-27. gebelik haftalarında ise %13.2'dir (5) (Tablo II).

Kromozom anomalileri iki ana grupta değerlendirilebilir,

1. Kromozomlardan sayısal anomaliler.
2. Kromozomlardan yapısal anomaliler.

Somatik hücreler diplotid sayıda (2n-46), olgun gametler ise haploid sayıda (n-23) kromozom içermektedirler.

Sayısal kromozom anomalileri yapısal kromozom anomalilerinden daha yaygındır ve tüm kromozom anomalilerinin % 95'den fazla oluşturmaktadır (3, 4). Sayısal anomaliler öpfoldi ve anöploidi olarak iki grupta incelenmektedir (7).

a. Öploidi; Haploid kromozom sayısının tam katı kadar artmasına öploidi adı verilir. Normal somatik hücrelerin diplotid (2n) ve gametlerin haploid (n) kromozom sayısı öploidi örnekleridir, Poliploidi de bir öploki durumdur ve kromozom sayısının iki katından daha fazla arttığı durumlar için kullanılmaktadır. Triploid (3n) ve tetraploid (4n) yapılar en sık görülen poliploidi örneklerini oluşturmaktadır.

Genellikle iki sperm ile olan döllenme veya sperm ya da ovum'un olgunlaşma bölünmelerinden birinde yetersizlik sonucu diplotid gamet oluşmasıyla ortaya çıkan triploid fetusde karyotip " 69, XXX", "69. XXY" veya "69, XYY" yapısında olabilir. Çoğunlukla 15. gebelik haftasından önce kendiliğinden düşük ile sonuçlanan triploid gebeliklerin tanımlanan gebeliklerdeki görülme sıklığı % 1-3 olarak bildirilmektedir (6), Triploid fetusları 1: 20.000'i de ağır anomaliler ile doğup kısa süre içinde kaybedilmektedir (5).

Tetraploidi, zigotun ilk bölünmelerinin tamamlanmasındaki hatadan kaynaklanmaktadır ve karyotip "92, XXXX" veya "92, XYYY" şeklinde olmaktadır. Kendiliğinden düşük olgularının % 2'sinde görülen tetraploidi

Geliş Tarihi: 24.10.1995

Yazışma Adresi; Dr.Filiz BAL  
Oazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,  
Beşevler, ANKARA

TKlin J Gynecol Obst 1996, 6

149

Tablo 1. Kromozom anomalilerinin sıklığı.  
Table 1. Incidence of chromosomal abnormalities.

Anomali	Kromozom anomali sıklığı (%)
Canlı doğan	0.7
Zihinsel özür	12,0
Zihinsel özür ve doğumsal anomalili	23.0
Ölü doğum	6.0
İlk üç aydaki düşüklükler	50.0
İkinci üç aydaki düşüklükler	15.0-20.0
Tekrarlayan düşüklükleri olan çiftler	5.0
infertilite	2.0

Tablo 2. Embriyo/fetus kayıplarında kromozom anomalilerinin görülme sıklığı

Table 2. Incidence of chromosomal abnormalities in embryo and fetus loss.

Gebelik Haftası	Kromozom Anomali Oranı (%)
<8	72.1
08-11	53.5
12-15	47.9
16-19	23.8
20-23	11.9
24-27	13.2
Ölü doğum	6.0
Neonatal ölüm	5.5

olguları, çoğunlukla ilk gebelik aylarında kaybedilmekte ya da embriyo bulunmayan boş kese ("blighted ovum") gözlenmektedir (5).

b. Anoploidi: Haploid setin tam katından daha az veya daha çok kromozoma sahip olma durumudur. Anöploidi insan kromozom hastalıklarının en yaygın ve klinik önemi olan tipidir. Kendiliğinden düşük olgularında belirlenen kromozom anomalilerinin % 70-75'i anöploididir (8).

Somatik hücre ve gametlerde hücre bölünmesi sırasındaki hatalar sonucu ortaya çıkan anöploidinin oluşumu iki mekanizma ile açıklanmaktadır.

1. "Nondisjunction" (ayrılama)
2. "Anafaz lagging" (anafazda geri kalma)

1. Nondisjunction: 1. veya 2. mayotik bölünme sırasında iki ayrı hücreye gitmesi gereken bir kromozom çiftinin her iki üyesinin birbirinden ayrılmayıp birlikte bir tek hücreye gitmesi olayıdır. Böylece gametlerin birinde söz konusu kromozomdan hiç bulunmazken, diğer gamette normalde bir tane bulunması gereken kromozomdan 2 tane bulunmaktadır. Bu hatalı gamet, söz konusu kromozomdan normal olarak bir tane içeren karşı cinsteki gametle birleşince oluşan zigotta, bu

kromozomdan 2 yerine 3 tane bulunmakta ve böyle bir hücreye trizomik hücre adı verilmektedir. Bu kromozomu taşımayan diğer hatalı gamet ise normal olarak bu kromozomdan bir tane taşıyan karşı cinsten gamette birleşince oluşan zigotta 2 yerine bu kez bir tane kromozom bulunmakta ve böyle bir hücreye ise monozomik hücre adı verilmektedir (9).

2. Anafaz lagging: Kromozomların anafazda kutuplara göçü sırasında oluşan bir hata sonucu kromozomlardan bir tanesi, yeni meydana gelen yavru hücrenin dışında katmakta veya diğer grup kromozomlar ile birlikte diğer hücrelere gitmektedir. Geri kalan kromozom ise hiç bir hücreye gidemeden ortadan kaybolmakta ve bu durumda oluşan iki hücreden biri normal, diğeri ise monozomik olmaktadır (9).

İnsan kromozomlarından herhangi birinin bir çift yerine 3 tane bulunması durumu trizomi olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak saptanan bütün gebeliklerin en azından % 3-4'ünde bulunan trizomiler, canlı doğanda %0,03 sıklıkta görülmektedir (3). Bir kromozomun bütününe ait olan trizomi çok az olguda yaşam ile bağdaşmaktadır. Düşük materyallerinde tüm kromozomların trizomisi gösterilmiş fakat kromozom 21 trizomisi tanımlanmamıştır. Diploid kromozomdan 1 kromozomun eksik olmasına monozomi denir. Monozomi X dışında, insan monozomileri yaşamla bağdaşmaz (9).

Monozomi X, trizomi 21, 18, 13 ve cinsiyet kromozomlarının trizomileri canlı doğanda sık görülmektedir. Otozomal kromozomlara ait anoploidi olgularında; dismorfik görünüm, zihinsel özür, gelişme geriliği karakteristik bulgular olup, yaşam süreleri oldukça kısıtlı olmaktadır. Cinsiyet kromozom anoploidilerinde, sex hormonları, sex organlarının fonksiyonları, gelişimi etkilenmekte ve reproduktif yetersizlik sıklıkla problem olmaktadır (5).

## 2. Yapısal Kromozom Anomalileri

Yapısal anomalilerin esas mekanizması kromozomlarda meydana gelen kırılmalarıdır. Kromozom kırıkları ender olarak kendiliğinden meydana gelmektedir. İn vitro çalışmalar ile iyonize radyasyonun, viral enfeksiyonların ve mutajenik kimyasalların kromozom kırıklarına neden oldukları gösterilmiştir (7). Yeni doğanların % 0.2'sinde yapısal kromozom anomalisi görülmektedir (3).

Bu grup düzensizliklerde kromozomlar genetik bilgi ve materyalin normal içeriğine sahip ise, yapısal anomali "dengeli" olarak tanımlanmaktadır. Genetik bilgide eksilme veya eklenme söz konusu ise "dengesiz" olarak tanımlanmaktadır. Yeni düzenlenmiş bir kromozom; normal yapısal elemanlara yani tek bir fonksiyonel sentromer ve iki teiomere sahip ise, hücre bölünmesi sırasında içerdiği bilgi değişmeden aktarılabilmektedir (10).

Yapısal kromozom anomalileri 7 grupta toplanmaktadır.

1. Delesyon: Bir kromozom segmentinin koparak kaybolmasıdır. Delesyon terminal veya interstisyel olabilmektedir. Klinik sonuçlar delesyona uğrayan segmentin boyutuna, genlerin sayısı ve fonksiyonuna bağlı olarak değişmektedir. Delesyon, kromozom kırılması ve asentrik segmentin kaybı ile oluşabileceği gibi, yanlış sıralanmış homolog kromozomlar veya kardeş kromatidler arasında eşit olmayan parça değişimiyle, ayrıca dengeli bir traslokasyon veya inversiyondan olan anormal segregasyon sonucunda da oluşabilmektedir (7).

2. Duplikasyon: Kırılma sonucu kopan segment kendi homolog kromozomuna yapışırsa buna duplikasyon denir. Duplikasyonlar "dengesiz" kromozomal yapılar oluşturabileceğinden ve kromozom kırıkları genleri etkileyebileceği için fenotipik bozukluğa neden olabilmektedir.

3. Ring Kromozom: Bir kromozomun uçlarında iki kırılmaya uğraması ve kırılan uçların bir halka şeklinde tekrar birleşmesi ile meydana gelmektedir. Sentromerler ring içerisinde ise sentromerden yoksun olan iki uç parça kaybolmaktadır. Ring kromozom oldukça seyrek fakat her insan kromozomu için belirlenmiştir (13).

4. İzokromozom: Kromozomun bir kolunun kaybolması ve diğerinin tekrar duplike olması ile meydana gelmektedir. İzokromozom oluşumu iki ayrı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır.

a- II. mayoz sırasında kromozomun sentromeri çizerinde olan enine bölünme sonunda izokromozom oluşabilir.

b. Bir kromozoma ait bir kolun (p ya da q), homolog kromozom üzerindeki diğer kolun proksimal ucuna traslokasyonu (sentromere bitişik) sonucunda izokromozom oluşabilir. En yaygın olarak karşılaşılan izokromozom, X kromozomunun uzun koluna aittir, klinikte Turner sendromunu simgelemektedir. İzokromozomlar aynı zamanda hem solid tümörlerin hem de hematolojik kanserlerin karyotiplerinde de sıklıkla bulunmaktadır.

5. Disentrik kromozom: Her birinde bir sentromer bulunan iki kromozom segmenti asentrik parçalarını kaybederek ucuca birleşmektedir. Disentrik kromozom, iki sentromerli olması nedeni ile anafazda kırılma eğilimindedir.

6. inversiyon: Bir kromozomda meydana gelen iki kırık arasındaki segment, delesyona uğramadan kendi üzerinde 180 derecelik bir dönüş yapıp, tekrar eski yerine yapışmaktadır. Her iki kırılmanın bir kolda olduğu inversiyon parasentrik inversiyon, iki kolda da kırılmanın olduğu ve sentromeri içine alan inversiyon perisentrik inversiyon adını almaktadır.

7. Translokasyon: Nori-homolog kromozomlar arasında kromozom segmentlerinin yer değiştirmesi traslokasyon olarak tanımlanmaktadır. Translokasyonlar üç grup içerisinde incelenebilmektedir (62).

a- Resiprokal traslokasyonlar: Non-homolog kromozomların kırılması ve kırılan segmentlerin karşılıklı

yer değiştirmesi ile meydana gelmektedir. Yeni doğanlarda 1/ 500 sıklıkta gözlenmektedir (3).

b- Robertson traslokasyon- iki akrosentrik kromozomun sentromerlerinden birleşmesiyle oluşmaktadır. Robertson traslokasyon taşıyıcılarında total kromozom sayısı 45'e inmektedir

c- İnsersiyon; bir kromozomdan kopan segmentin farklı bir kromozoma dahil olması ile oluşmaktadır.

Marker kromozom: Genellikle normal kromozom sayısına eklenen bir fazla kromozomdur. Sayısal bir anomali olarak gözükse de marker kromozom aynı zamanda yapısal bir yeni düzenlenimdir. Genellikle çok küçük olması nedeniyle bantlama yapısı belirgin olmamaktadır. Bu nedenle marker kromozomların tanınmaları moleküler sitogenetik teknikler ile mümkün olmaktadır (10).

Mozaisizm: Bir organizmada aynı zigottan köken almış, fakat kromozom sayıları ve / veya yapıları farklı olan birden fazla hücre grubunun birlikte bulunması durumudur. Zigot oluşumundan sonra olan mitotik bölünmeler sırasında hata olursa mozaisizm meydana gelmektedir. Down sendromu olgularının % 1-2'si, Trizomi 13 olgularının % 5 i mozaisizm göstermektedir (5).

## FETUSTA KROMOZOM ANOMALİSİ OLASILIĞINI BELİRLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

### 1. Anne Yaşı

Anne yaşının kromozom anomalilerinin oluşumunda etkin olduğu ve anne yaşının 35'in üzerine çıkması ile fetusta kromozomal hastalık riskinin artışı, amniyosentez koryonik doku biyopsisi ve kendiliğinden düşükler ile yapılan sitogenetik çalışmalarda ortaya konmuştur (11, 12, 13, 14). Tablo 3'de anne yaşı ile birlikte canlı doğanda görülen kromozom anomali riskleri gösterilmektedir (15) (Tablo 3).

Trizomik kendiliğinden düşükler ile kromozomal açıdan normal olan düşükler karşılaştırıldığında, trizomik kendiliğinden düşüklerin iieri anne yaşı ile birlikte arttığı ve anne yaşının etkisinin özellikle küçük kromozomlara

Tablo 3. Anne yaşına göre kromozomal anomali riskleri  
Table 3. Relation between maternal age and the estimated rate of chromozomal abnormalities

Anne yaşı	Down sendromu için risk oranları	Tüm kromozom anomalileri için risk oranları
15-19	1/1250	2/1000
20	1/1667	1/526
25	1/1250	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
45	1/30	1/21

ait trizomiler arasında daha da belirgin olduğu görülmektedir (9, 12, 16).

Kromozom anomalileri içinde Down sendromunun (réguler tip) iteri anne yaşı ile birlikte görülme sıklığının arttığı net olarak gösterilmiştir. Down sendromunun yaşa bağlı sıklığının; 30-34 yaşları arasında 1: 880 iken 35-39 yaşları arasında 1: 290a yükselmesi, Down sendromunun ileri anne yaşında ortaya çıkma olasılığının arttığını göstermesi yönünden anlamlıdır (9). Bunu trizomi 18 ve 13 takıp etmektedir (14). XXY veya XXX gibi seks kromozom anöploidilerinin görülme sıklığı da, anne yaşı ile artmaktadır (15). Fakat XYY ve 45, X0 olgularında iteri anne yaşı ile bir ilişki belirlenmemiştir (14). Amniyotik hücre kültürü ile sitogenetik çalışmalarda yapısal kromozom anomalilerinin sıklığı % 0.48 olarak tespit edilmiş, yapısal kromozom anomalileri ile anne yaşı arasında ilişki sadece mutant marker kromozomlar için açık olarak görülmüştür (17).

Trizomi 21 olgularında, polimorfik DNÂ markerları ile yapılan çalışmalar sonunda söz konusu ekstra kromozomun % 95 anneden geldiği ve % 80 birinci mayoz sırasında oluşan non-disjunction'a bağlı olduğu gösterilmiştir (18, 19).

Anne yaşının ileri olmasının hücre bölünmesi sırasında kromozomların normal olarak birbirinden ayrılarak kutuplara çekilme gücünde azalmaya neden olduğu düşünülmekle birlikte, anne yaşının non-disjunction in oluşumuna etkisinin nasıl olduğunu açıklayan çok sayıda hipotez ileri sürülmüştür,

Trizomi 21 in ilk bildirildiği 1959 yılından bu yana nondisjunction olayını açıklayan bir çok kanıt Meri sürülmüştür, iğ iplikçiklerinin hasarlanması, virüsler, yapıpışkan kromozomlar, tiroid antikorları, radyasyon etkisi, değişken NOR'lar (Variant nucleolar organizing regions), erken sentromer ayrılması, çevresel ajanlar, embrio-fetus seçiciliğinde gevşeklik, persistan nudeol, non-homolog kromozom rekombinasyonu, heterokromatin birleşmesi, dölllenme gecikme, prenatal oosit üretim düzeni (production Una) rekombinasyon sıklığının azlığı, gen mutasyonu, hormon dengesizliği, sirkülasyon oosit birikimi, oosit olgunlaşmasının hızlanması ve mikrosirkülasyon bulunmaktadır (9, 18),

Ergenlik döneminden menapoza kadar değişen anne yaşları ile Down sendromu sıklığı incelendiğinde "J\* şeklinde bir grafiik eide edilmektedir. Bu grafiikte 13 yaşında ve 35 yaşındaki kadınlarda Down sendromlu çocuk sahibi olma riskinin birbirine yakın olduğu gözlenmektedir. Buna bağlı olarak Down oluşumunda, ergenlik döneminde ve premenapozda yaşanan hormonal dengesizliğin de büyük payı olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu hipotez© göre, primer oosil'in bulunduğu ovaryan folliküllerde internal sirkülasyon bulunmaktadır. Oosit ile kan arasında gaz alışverişi, follikül etrafında bulunan dokulardan diffüzyon yolu ile sağlanmaktadır. Follikülün olgunlaşması sırasında oluşan hormonal dengesizliğin, normalden az mikto-

vaskülarizasyona neden olması iie, perifoliküler yatakta kan akımı azalmaktadır. Böylece oksijenin azalırken korbondioksitin artması, intrasellüler pH derecesinde ise düşme olmaktadır. Oluşan asidik ortamda tübilin polimerizasyonunun bozulması ile iğ iplikçik boyunun kısa kalması sonucunda, kromozomlar ayrılıp kutuplara çekilememektedir. Böylece oluşan nondisjunction sonunda anöploid hücre meydana gelmektedir. Goulden ve arkadaşlarının 1989 yılında iteri sürdükleri bu mikrosirkülasyon hipotezi ile sadece oositte meydana gelen anöploidi değil aynı zamanda sperm, tümör hücresi ve embriyonik hücrelerde oluşan anöploidi durumlarının da açıklanabileceği iteri sürülmektedir (19).

2. Anne Serumunda Düşük Alfafetoprotein, Östriol ve Yüksek Humarı Koryonik Gonodotropin Seviyeleri

Son yıllarda sayısal ve yapısal kromozoma! anormal risklerinin belirlenmesinde anne serumunda tesbit edilen biyokimyasal işaretler kullanılmaktadır. Alfafetoprotein (AFP) fetus'e özgü bir protein olarak ilk defa 1956 yılında tanımlanmıştır. Glikoprotein yapısında olup •yolk kesesi, gastrointestinal sistem ve başlıca feta! karaciğerde sentezlenmektedir AfP'in ferusde fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte immün sistemi baskılayıcı etkisinin olduğu ve annenin fetusu reddini önlediği görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir (20, 21).

Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup zorlukla saptanmaktadır. 7. gebelik haftasından itibaren düzgün olarak artarak 26-32. haftalar arasında en yüksek düzeyeye ulaşmakta ve doğuma kadar giderek azalmaktadır. Fetal serum ve amniyotik sıvı düzeylerindeki azalmaya karşın maternal serumdaki artış, plasenta ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin, artan gebelik haftası ile giderek büyümesine bağlanmaktadır. Anne serumunda AFP değerleri 16. gebelik haftasında 28 ng/ml iken 18. haftada 40 ng/ml olmaktadır (22).

Anne ağırlığı ile anne serumundaki AFP değerleri arasında negatif bir ilişki görülmektedir (23). Benzer ilişki insülin bağımlı diabeti olan anneler için de sözkonusudur. Bundan fetal karaciğerdeki gelişim yetersizliği ve plasenta! geçişin bozulması sorumlu tutulmaktadır (20).

1983 yılında Merkatz ve arkadaşları ilk kez anne serumunda AFP değerlerinin düşüklüğü ile fetal Down sendromu arasındaki ilişkiyi göstermiştir (24). Daha sonra yapılan diğer çalışmalar da bu sonucu doğrulamaktadır (25). Normal populasyon ortalaması 1.0 MoM kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde alfafetoprotein değeri ortalama 0.75 MoM olarak tespit edilmektedir (24,25).

Down sendromlu fetuslarda maternal serum AFP düzeylerinin düşüklüğü, söz konusu lotuslarda fetal üretimin azlığı ile açıklanmakta (20,24), ayrıca feta! böbrek fonksiyon yetersizliğine bağlı olabileceği ele ileri sürülmektedir (26),

Human koryonik gonodotropin (hCG) ve serbest östriol (uE3) kromozomal hastalık risklerinin belirlenmesinde önemli olan diğer serum markerlarıdır. hCG, plasentada farklı hücreler tarafından üretilen, alpha ve beta subunitinden oluşan bir moleküldür. 2. trimestirde beta hCG seviyesi düşerken, alpha hCG seviyesi artmaktadır. Down sendromlu gebeliklerde anne serumunda total hCG değerleri ve aifa hCG değerleri normalden daha yüksek bulunmaktadır (20).

Fetal adrenal kortekste kolesterolden sentezlenen dthidroepiandrosteron sülfat, fsta! karaciğerde, 16 alpha dihidroepiandrosteron'a, bu da plasentada östroi'e dönüşmektedir. Down sendromunda muhtemelen fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak uE3, anne serumunda düşük bulunmaktadır (20).

Anne serumunda AFP, HCG ve uE3 düzeyleri anne yaşıyla birlikte değerlendirilerek Down sendromunun tüm gebeliklerde taranmasında kullanılmaktadır. "Üçlü test" olarak adlandırılan bu yöntem, gebeliklerin 16-18. haftalarında yapılmalıdır. Çünkü bu dönemde her üç parametrenin de normal popüasyonla riskli grup arasındaki dağılımları maksimum farklılık göstermekte ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeylere ulaşmaktadır (27). Anne serumunda düşük AFP (0.74 MoM), düşük uE3 (0.74) ve yüksek hCG (1.97 MoM) düzeyleri ile Down sendromu risk artışının belirlenmesi ile birlikte, genç yaş grubundaki annelerde doğum öncesi popüasyon için tarama protokollerinin geliştirilmesine başlanılmıştır. Böylece tüm Down sendromu vakalarının % 60'ı tesbit edilebilmektedir. Üçlü testin yanlış pozitif sıklığı (tüm anne yaşlarını içeren gebeler için) ise %6.6 oranında görülmektedir. Üçlü test için gebelik yaşının belirlenmesinde fetal ultrasonografi kullanıldığında yanlış pozitif oranı % 3.8'e gerilemektedir (1, 27),

Yalnız Down sendromunda değil diğer kromozom anomalilerinde de üçlü test belirleyici olmaktadır (28), Trizomi 18 gebeliklerinde Down sendromunda olduğu gibi anne serumunda AFP ve uE3 değerleri, normalden düşük düzeylerde kalmaktadır. Ancak trizomi 18 gebeliklerinde anne serumunda hCG değerleri; Down sendromu olgularının aksine, normalden düşük düzeylerde bulunmaktadır. Trizomi 18 olgularında fetusun ağırlığı ile karşılaştırıldığında plasenta küçüktür ve düşük hCG değerlerinin bu duruma bağlı olduğu düşünülmektedir. Marker kromozom, trizomi 13, monozomi X, friposdi olgularında da anne serumundan biyokimyasal belirleyiciler ile ilişki kurulmaya çalışılmaktadır, Triploid fetuslarda çok düşük hCG düzeylerini gösferen çalışmalar bildirilmektedir (20).

### 3. Fetal Ultrasonografi'de Anormal Bulgular

Ultrasonografi teknolojisinde sağlanan gelişmelerle doğum öncesi dönemde fetal anatominin ayrıntılı incelenmesi ve pek çok yapısal anomalinin erken gelişim döneminde intrauterin tanımlanması olanaklı hale gelmiştir. Gebeliklerin rutin ultrasonografik incelenmeleri

Tablo 4. Ultrasonografide saptanan fetal anomalilerde kromozoma! anomali sıklığı

Table 4. Incidence of chromosomal abnormalities in fetal malformations diagnosed by ultrasonography

Anomalinin adı	Kromozomal anomali sıklığı (%)	En sık kromozom anomalileri
Kistik higroma	80-80	45, X
Duedonum atrezisi	25-60	Trizomi 21
Diyafragma hernisi	31	Trizomi 18
Omfalosele	35-58	Trizomi 18
Nonimmün hidrops	15	45, X
Hoioprosensefali	50-70	Trizomi 13
Hidrosefali (NTD'siz)	11-16	Trizomi 18
Korioid pleksus kisti	1-3	Trizomi 18

sürecinde saptanabilecek fetal anomaliler, kromozoma! bozukluklarla birlikte olabileceği gösterilmiştir (29, 30). Fetal ultrasonografik incelemede saptanan tüm doğumsal anomaliler birlikte değerlendirildiğinde olguların % 16-20'sinde kromozom anomalisi varlığı tespit edilmektedir (29, 31). Kromozom anomali oranı birden fazla yapısal anomalilerin varlığında 2 ile 5 kez artmaktadır. İntrauterin gelişme geriliğinin de eklendiği durumlarda ise anöploidi sıklığı iki kat artmaktadır (32).

Doğumsal anomaliler tek tek incelendiğinde, kistik higromada en yüksek oranda kromozom anomalisi belirlenmektedir (29). Omfalosele, duodenal atrezi diyafragma hernisi, hidrosefali (NTD'siz), hoioprosensefali ve nonimmün hidropsda da kromozoma! anomali sıklığı, yüksek olarak gözlenmektedir (29, 31, 32) (Tablo 4).

Boyun lenfatiklerinden tıkanmaya bağlı olarak oluşan kistik higroma, doğum öncesi dönemde tanımlanabilmektedir, Kistik higromalı fetuslarda % 60-70 oranında 45. X karyotipi görülmektedir (33). Prenatal ultrasonografi incelenmesinde kistik higroma saptanması, sadece Turner sendromu tanısı koydurmaz çünkü benzer ultrasonografik bulgular trizomi 13, 18 ve 21'de de görülebilmektedir. Ayrıca otozomal resesif hastalıklarda da kistik higroma varlığı bilinmektedir (29).

Trizomi 13 olgularında ultrasonografik olarak en belirgin özellik kraniofasial anomalilerdir. Hoioprosensefali, yarı dudak ve damak, hipotelorizm bu görünümü oluşturmaktadır. Hoioprosensefali, trizomi 13 olgularının yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Trizomi 13 olgularının % 80'ine doğumsal kalp hastalığı eşlik etmektedir. Özellikle ventriküler septal defekt, atrial septal defekt ve dekstopozisyon gözlenmektedir. Doğum öncesi sonografide tesbit edilebilecek bir diğer bulgu ise polikistik böbrektir ve trizomi 13 olgularında görülen böbrek anomalilerindedir. Trizomi 13 olgularına, % 85 oranında polidaktili eşlik etmektedir. Bu nedenle Hoioprosensefali tesbit edildiğinde polidaktili varlığının araştırılması gerekmektedir. Meningorhinal ve omfalosele, trizomi 13

olgularında daha az, trizomi 18'de ise daha yaygın olarak görülmektedir (33).

Trizomi 18 olgularında görülen, üst üste parmaklar ve "yumruk el", inguinal veya umbilikal herni, "rocker botom feet", hipertonsite ve karakteristik yüz görünümünün, prenatal ultrasonografi ile tanımlanması oldukça güç olmaktadır. Trizomi 18 olgularında, prenatal ultrasonografide gelişme geriliği ile birlikte polihidramnios varlığı gösterilebilmektedir. Trizomi 18 olguları % 70 doğumsal kalp hastalığı da bulunmaktadır. Ayrıca Trizomi 18 lotuslarının % 10'unda meningomyelosele gözlenmektedir. Doğum öncesi dönemde saptanan meningomyelozin izole tüp defektlerinden ayırımı yapılamamaktadır. Bu nedenle tüm nöral tüp defektli vakalara kromozom analizi önerilmektedir (33). Omfalosel varlığında fetustaki anöploldi riski % 5-35'dir (31). Omfalosel % 20 oranında trizomi 18 ile beraberdir ayrıca trizomi 21 ve trizomi 13 ile de birlikteliği bildirilmektedir (31). Prenatal ultrasonografide tanımlanan diafragma hernisi olgularında fetusta % 31 oranında kromozomal bir anomalinin varlığı bildirilmektedir (34). Korioid plexus kistleri trizomi 18 olgularına sıklıkla eşlik etmektedir. Lateral ventrikül içinde, korioid plexustan gelişen bu kistik görünüm vakaların çoğunda geçicidir ve fetal defekt ile birlikte değildir. Devamlılık gösteren kistlerde fetal kromozom incelemesi gerekmektedir (35).

Günümüzde doğum öncesi trizomi 21 tanısı için ultrasonografik olarak bazı ip uçları belirlenmiştir. En erken 12-15. gebelik haftaları arasında serebellar kesitte ölçülebilen ense ödemi Down sendromu olgularının % 69'unda 6 mm'den daha büyük olarak saptanmıştır (22). Ölçülen femur ve humerus boylarının 0.90'ından küçük olması, ense ödeminin 6 mm'den büyük olması ile birlikte Down sendromunu belirlemedeki duyarlılığı % 75 ve spesifikliğı % 98'dir (36).

Fetusta seröz boşluklarda sıvı birikmesi anlamına gelen hidrops fetalis, kan grubu uyumsuzluğu olmadığı takdirde non-immun hidrops olarak tanımlanmaktadır. Non-immun hidropsun etyolojisinde %5-15 oranında kromozomal anomaliler ile birlikteliğı gösterilmiş olup ultrasonografide kardiyak anomaliler en sık karşılaşılan bulgudur (31).

Ultrasonografide saptanan merkezi sinir sistemi anomalilerinin ve nöral tüp defektlerinin büyük çoğunluğu multifaktoriyeldir. Ancak triploidi, trizomi 13, trizomi 18 ile merkezi sinir sistem anomalilerinin birlikteliğı gösterilmiştir (33).

#### 4. Önceki Bir Çocukta "de novo"

##### Kromozom Anomalisi Bulunması

Tüm kromozomal yeniden düzenlenimlerde, ebeveyn karyotipleri incelenmelidir. Kromozom anomalili bir çocuğun ebeveynleri eğer normal kromozomlara sahip ise sonraki çocuklarının anomaliliye sahip olma riski yine de bulunmaktadır. Eğer anomalili "de novo" ise bunun oluşumu anne veya baba mayozundaki hata veya zigotta mitotik hatadan olabilmektedir (37). Klasik trizo-

mi 21'li çocuk sahibi olan ebeveynlerin sonraki her gebeliğı için tekrarlamaya riski % 1 olarak kabul edilmektedir (38). Kromozom anomalileri özellikle otozomal trizomileri ileri anne yaşı ile ilişkilidir. Eğer anne 35 yaş Çzerinde ise o zaman, kromozom anomalilerinin 35 yaş ve üzeri için belirlenmiş olan riskleri geçerli olmaktadır (39) (Tablo III). Stene ve arkadaşları 1983 yılında 2890 kromozom anomalili çocuğa sahip gebeyi incelemiş ve bu çalışmada her bir kromozom anomalisinin tekrarlamaya sıklığı % 1.4 bulunmuş, anomalili tiplerinin tekrarlamaya sıklığına etkisi görülmemiştir (37). Tekrarlayan trizomi vakalarının bir kısmında ebeveyndeki gonadal mozaizimin buna sebep olabileceğı görülmüştür. Bununla birlikte tekrarlamaya nedenleri, vakaların çok büyük kısmında belirlenememektedir (37, 38).

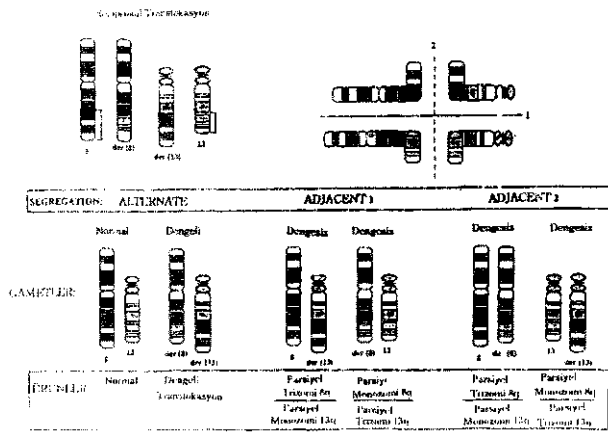
#### 5. Dengeli kromozom yeni düzenlenimlerine Sahip Olan Ebeveynler

Dengeli kromozomal yeni düzenlenimler olan translokasyonlar ve inversiyonlarda, bütün genetik bilgi farklı olarak paketlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Dengeli yeni düzenlenim taşıyan bireyler fenotipik olarak normaldir ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme açısından anlamlı oranda artmış riske sahiptirler (6). Dengeli translokasyon taşıyan ebeveynlerde, 1. Mayoz bölünmede dört kromozom segmentleriyle birlikte bir araya gelerek bir kuadriyalent oluşturmaktadır. Homolog segmentlerin eşleşmesi için dört kromozomun haç benzeri bir yapı oluşturması gerekmektedir. Mayozun pakiten evresindeki kromozomlara özgü bu yapı "pakiten konfigürasyonu" olarak ifade edilmektedir. Dört kromozom iki yavru hücreye çeşitli şekillerde ("alternate", "adjacent 1", "adjacent 2" ] dağılırarak ayrışımaya (segregasyon) uğramakta ve gametleri oluşturmaktadır (5).

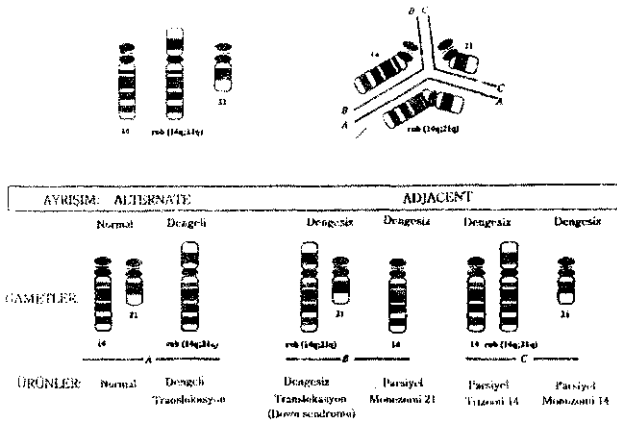
"Alternate" ayrışımında, iki transloke kromozom bir kardeş hücreye giderken, iki normal kromozom diğer kardeş hücreye gitmektedir. Sonunda oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısı olurken, diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahip olmaktadır (5) (Şekil 1).

"Adjacent 1" ve "adjacent 2" ayrışımında ise normal kromozom ile birlikte dervatif kromozom aynı kardeş hücreye geçmektedir. Böylece oluşan gametler dengesiz kromozom içeriğine sahip olmaktadır. Adjacent 1 ayrışımında, homolog sentromerler birbirinden ayrılarak bir normal ve parsiyel monozomik ürünler (offspring) oluşturmaktadır (5, 6) (Şekil 1). "Adjacent 2" ayrışımında, homolog sentromerleri içeren kromozomlar ayrılmadan aynı kardeş hücreye gitmesiyle oluşan gametler, parsiyel monozomik ve parsiyel trizomik ürün oluşturabilir (5, 6) (Şekil 1).

Akrosentrik kromozomları içeren Robertson translokasyonlu bireylerde ise mayoz bölünme sırasında oluşan trivalentlerden ayrışım, üç yolla olmakta ve gametler oluşturmaktadır.



Şekil 1. Resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünmede ayrışım ("Alternate", "Adjacent 1", "Adjacent 2").  
Figure 1 Meiotic segregation in Reciprocal translocation carriers ("Alternate", "Adjacent 1", "Adjacent 2").



Şekil 2. Robertson translokasyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünmede ayrışım ("Alternate", "Adjacent 1", "Adjacent 2").  
Figure 2 Meiotic segregation in Robertsonian translocation carriers ("Alternate", "Adjacent 1", "Adjacent 2").

"Alternate" ayrışımında, bir kardeş hücre normal kromozomları alırken, diğeri derivatif kromozomu almaktadır. Oluşan gametlerin yarısı normal, yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısıdır ve bu gametler döllenğinde normal ürünler oluşmaktadır (5, 6) (Şekil 2).

"Adjacent 1" ve "Adjacent 2" ayrışımında, gametlerin biri normal kromozomlardan birini ve derivatif kromozomu almaktadır. Diğer gamet ise sadece normal kromozomun birini almaktadır. Oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısı olurken, yarısı dengesiz kromozom içeriğine (monozomik) sahip olmaktadır (Şekil 2).

Dengesiz gametlerin büyük çoğunluğunun döllenme yeteneği bulunmamaktadır. Gametlerin bazıları ise dengesiz olmasına rağmen canlıdır ve yeni bir çocuğun doğmasını sağlayacak döllenme yeteneğine sahiptir. Kimi zaman dengesiz gamet ile döllenme erken

embriyonik kayıp veya kendiliğinden düşük nedenidir. Eğer fetus canlı doğmayı başarır ise, fenotipik olarak anormal olması beklenmektedir (5, 6).

Ailede bireylerden biri dengesiz kromozom yeni düzenlenimi taşıyıcısı ise 1. derece akrabalar mutlaka söz konusu dengeli taşıyıcılık yönünden incelenmelidir. Dengeli yeni düzenlenim taşıyıcısı olan ebeveynlerin dengesiz kromozom taşıyan gamet üretme riski yüksektir (37).

Taşıyıcı ebeveynlerin dengesiz kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski, dengeli yeni düzenlenimin özelliğine, hangi kromozomları içerdiğine, kromozom dengesizliğinin boyutuna ve taşıyan ebeveynin cinsiyetine göre değişmektedir. Her bir resiprokal translokasyon ve inversiyon, özgün dengesiz gamet oluşturma riskine sahiptir (10). Resiprokal translokasyonlarda anne, baba taşıyıcılarının dengesiz gebelik ürünü oluşturma riski eşittir. Ebeveynlerinde dengeli translokasyon taşıyan ailelere amniyosentez uygulanan olgularda dengesiz kromozom anomali risk oranı % 11.7 (anomalili fetus) olarak tesbit edilmekte, normal fenotipii fetuslarda ise dengeli taşıyıcı karyotipi ve normal karyotip oranlarının eşit olduğu görülmektedir (37)

Inversiyon taşıyıcılarında dengesiz gamet oluşturma riski her inversiyon için özeldir. Yapılan amniyosentez çalışmalarında perisentrik inversiyonda dengesizlik oranı % 5.9 olarak belirlenmektedir (37). İversiyon parasentrik olduğunda, dengesiz rekombinant kromozomlar tipik olarak asentrik veya disentrik olmaktadır. Örnekleri bulunsa da, yaşayabilen çocuklar çoğu kez olası değildir. Parasentrik inversiyon taşıyıcısının anormal karyotipii canlı doğan bir çocuğa sahip olma riskinde çok azdır. Perisentrik bir inversiyon, inversiyon segmenti içinde olan eşit olmayan parça değişimi (crossing-over) sonucunda kromozom segmentlerinin hem duplikasyonu hem de delesyonu bulunan dengesiz gametlerin üretilmesine neden olabilmektedir (6, 7).

Robertson translokasyonunda dengesiz gamet oluşturma riski, anne veya babanın taşıyıcı olmasına göre farklılaşmaktadır. Ebeveynlerden herhangi biri 21; 21 translokasyonunu taşıyor ise, dengesiz gamet oluşturma riski her iki ebeveyn için de % 100 olmaktadır (7). Diğer Robertson translokasyon tiplerini taşıyan ebeveynlerin normal çocukları arasında dengeli taşıyıcı oranı anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Baba Robertson translokasyon taşıyıcısı ise, % 1-3 dengesiz yeniden düzenlenim riski söz konusu olmaktadır. Anne Robertson translokasyon taşıyıcısı ise, % 12-15 dengesiz kromozom anomali riski göstermektedir (40) Bu farkın nedeni olarak anormal kromozom yapısına sahip spermlerin döllenme sırasında seleksiyona uğradığı düşünülmektedir (7).

Nedeni bilinmeyen ikiden fazla doğum, zihinsel özür ve/veya doğumsal anomalili çocuk öyküsü

Orta ve şiddetli zihinsel özür, yeni doğanların % 1'ini etkilemektedir. Zihinsel özürle eşlik eden doğumsal

yapı anomalileri bebeklik döneminde gözlemlenilen ölüm oranını arttırması nedeniyle o\*o\*ı çağında oran % 0.3-0.4\*0 düşmektedir (2). Çok savaşa tek gen hastalığı da zihinsel özürle savaşa olmakla birlikte, zihinsel özürle karakterize Minik tablolarda % 12 oranında kromozom anomalisi gözlenmektedir (Tablo 1) Bu olgularda görülen en yaygın kromozomal anomali. Down sendromudur. Doğumsal yapı anomalilerinin zihinsel özürle eşlik ettiği olgularda kromozom anomali görülme sıklığı % 23'e yükselmektedir (5).

Kromozom anomalilerinin büyük bir bölümü yaşam ile bağdaşmaz ve gebeliklerin ilk dönemlerinden itibaren embriyo ya da feusun kaybı ile sonuçlanmaktadır (4, 8) (Tablo 1). Gebeliklerin sonlandığı dönem dikkate alındığında. 8-11. gebelik haftalarında % 53.5 olan kromozomal anomali oranı, 16-19. gebelik haftalarında % 23.8, 24-27. haftalarda % 13,2 olarak bulunmaktadır (20). Ölü doğum ve neonatal ölüm söz konusu olduğunda ise fetusta % 6 ve % 5.5 kromozomal anomali feshi edilmektedir (4).

Kromozomal anomaliler zihinsel özür ve/veya doğumsal anomali olguları ile gebelik kayıplarının etyolojisinde önemli bir faktördür. Kromozom anomalisinin tanımlanmış olması, ailenin takip eden gebeliklerde olası risklerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Aile öyküsünde nedeni açıklanamayan gebelik kaybı ya da zihinsel özürlü ve/veya yapısal anomalili çocuk bulunması, oluşum nedenlerinin önemli bir kısmından sorumlu olan kromozom anomalisi olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle takip eden gebeliklerde doğum öncesi sitogenetik tanı gerekliliği doğmaktadır

## DOĞUM ÖNCESİ FETAL KROMOZOMLARI İNCELEME YÖNTEMLERİ

Klasik amniyosentez, gebeliklerin 2 üç ayında doğum öncesi fetal karyotipleme için kullanılan en yaygın invaziv yöntemdir. Koryonik doku biyopsisi ve kordosentez, fetal karyotipleme için fetal hücre elde etmekte kullanılan diğer invaziv yöntemlerdir (41).

Genetik amniyosentez genellikle 15-17. Gebelik haftaları arasında (klasik amniyosentez) yapılmaktadır (42). Bu dönemden itibaren 180-200 ml olan amniyon sıvısındaki hücre miktarı gebelik yaşı ile birlikte artarken canlı hücre oranı azalmaktadır. Hücrelerin yalnızca % 20'si canlılığını koruyabilmektedir (43). Amniyotik sıvı içindeki hücrelerin bölünme aktivitesi olmaması nedeniyle direkt preparasyonda kullanılamamakla ancak kültüre edildikten sonra analiz edilebilmektedir.

Amniyotik sıvı hücre popülasyonunu umbilikal kord, amniyon ve feusun cilt, sindirim sistemleri, idrar yollarından dökülen hücreler oluşturmaktadır (44). Hücrelerin tümünün fetal kaynaklı olması nedeniyle elde edilen sonuçların güvenilirliği çok yüksektir (41, 44).

Amniyon sıvısındaki en yaygın hücre tipi amniyosit hücreleridir W, oranı % 70'dir. Bunlar fetal membran ve

troblasta köken almaktadırlar ve pleomorftirler. Mitotik sıklıkları orta derecededir. En az yaygın tipi fibroblast hücreleridir. Bu hücreler fibröz bağ dokusundan ve dermal fibroblastlardan köken almaktadır ve mitotik aktivite yüksektir. Diğer bir hücre grubu olan epiteloit hücreler, fetal deri ve idrardan köken alırlar ve küçük koloniler oluşturma eğilimindedirler. Düşük mitozu sahip olmaları bu hücrelerden kromozom elde etmek güç olmaktadır (44).

Gebeliğin 2. üç ayında uygulanan klasik amniyosentez'in doğruluğu ve güvenilirliği prospektif çalışmalar ile belirlenmiştir (45, 46). Amniyosentez işlemi sonrasında amniyotik sıvı sızıntısı kısa sürelidir ve yatak istirahati ile durmaktadır. Kronik sızıntı çok nadirdir (60). Asepsi ve antiseptik kurallarına titizlikle uyulduğu takdirde enfeksiyonun ihmal edilebilir düzeyde az olması nedeniyle profilaktik antibiyotik kullanımı gerekmemektedir. Maternal kontaminasyonu azaltmak için amniyosentez sırasında ilk 2 ml amniyon sıvısı ayrı bir enjektöre alınmaktadır (47).

Amniyosentez sonrası fetal kayıp riski söz konusudur. İşleme bağlı fetal kayıp amniyosentez sonrası 2 hafta içinde, normal karyotip'e sahip feusun kaybedilmesi olarak tanımlanmaktadır (48). Amniyosentez sonrası fetal kayıp oranları değerlendirilirken iki noktayı göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Birincisi yaşa ve gebelik haftasına bağlı kendiliğinden düşük oranı, ikincisi amniyosentez sonrası geçen süredir. Amniyosentezden 2-3 hafta sonra görülen komplikasyonları doğrudan amniyosenteze bağlamak zordur. Amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranı % 0.5-1 olarak kabul edilmektedir (42, 46).

Amniyotik sıvının rengi genelde açık sarıdır. Olguların %1-6'sında kahverengi veya yeşil amniyotik sıvı elde edilmektedir. Bu durum artmış gebelik kaybı ve perinatal ölüm riski taşımaktadır (49). Kahverengi amniyotik sıvı önceden olan intraamniyotik kanamayı göstermektedir. Kan amniyotik hücre kültürünü etkilemez ancak kötü gebelik prognozu işareti olarak kabul edilmektedir (43). Eğer kahverengi sıvı ve alfa-fetoprotein yüksekliği birleşirse fetal ölüm, anensefali, kendiliğinden düşük veya fetal anomali işareti olabilmektedir. Kahverengi amniyotik sıvı varlığında 4 misli daha fazla patolojik karyotip saptanmaktadır (43). Amniyosentez sonrası olgularda respiratuar distressin 2.1 misli, pnömortit, isb 2.3 misli fazla görüldüğü bildirilmiştir (47). Amniyosentez yapılan olgularda dikkat edilmesi gereken en önemli noktalarından bir diğeri Rh uyumsuzluğudur. Rh negatif olgulara Rh Ig verilmektedir. Olguların % 1-10'da kültür yetersizliği görülmektedir (39).

Koryonik doku biyopsisi, gebeliğin 9-12 haftaları arasında uygulanması nedeniyle klasik amniyosentez karşısında alternatif yöntem olmakla birlikte işlem sonrası fetal kayıp oranı oldukça yüksektir. Koryonik doku biyopsisi uygulanan gebelerde fetal kayıp oranı % 1,7-4,6 olarak bulunmaktadır (Buna karşın amniyosentezde fetal kayıp oranı % 0,5-1 olarak bildirilmektedir (42).



İlk üç aylık gebelik döneminde koryonik doku biyopsisi uygulanan olgularda fetusda extrémité defekti görülme sıklığının koryonik doku biyopsi işleminin uygulanma süresi (9. gebelik haftasından önce) ve uygulayan kişinin deneyimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Koryonik doku biyopsisinde maternal hücre kontaminasyon oranı % 12-14 olarak bildirilmektedir (39). Direk ve kültür yöntemleriyle eş zamanlı çalışılarak sitogenetik sonuçların karşılaştırılması gerekmektedir. Deneyimli sitogenetik laboratuvarlarında daha az yaygın bir problem olan maternal hücre kontaminasyonu % 2'lere düşmektedir (41). Bu durum amniyosentez ile karşılaştırıldığında koryonik doku biyopsisiyle yapılan sitogenetik incelemelerde doğruluk oranında düşüklüğe yol açmaktadır.

Amniyosentez uygulanan olgularda % 0,5'in altında gerçek mozaizm ihtimali olmasına karşın koryonik doku biyopsi çalışmalarında bu oran % 1 olarak verilmektedir. Koryonik doku biyopsisi ile yapılan bir sitogenetik çalışmada mozaizim bulunduğunda karyotip, amniyosentez veya kordosentez ile sağlanan fetal hücrelerle doğrulanmalıdır. Bu nedenle koryonik doku biyopsisi uygulanan olguların % 1'inde amniyosentez gerekmektedir (42).

Kordosentez, yaygın olarak ileri gebelik haftalarında ultrasonografide intrauterin gelişme geriliği ve fetal anomali saptanan olgularda, ayrıca amniyotik hücre kültürü ve koryonik doku kültüründe mozaizim tesbit edilen olgularda hızlı fetal karyotipleme için kullanılmaktadır (41). 18. gebelik haftasından itibaren terme kadar kordosentez uygulanabilmektedir. Kordosentez işlemine bağlı fetal kayıp riski % 1-2 olarak verilmektedir (50). Sitogenetik laboratuvarlarında rutin uygulanan yöntem ile 48-72 saat içinde fetusa ait kromozomlar elde edilebilmektedir.

Geç koryonik doku biyopsi, 2-3. trimesterde trans-abdominal girişim sonunda elde edilen plasental villusların direkt preparasyonu ile mümkün olan hızlı karyotipleme yöntemidir. Yöntemin en önemli avantajı oligohidramnios ve polihidramnios ile birlikte olan fetal ultrasonogram anomali saptanmış olgularda kolaylıkla uygulanabilir olmasıdır (42).

Son yıllarda doğum öncesi tanının erken gebelik haftalarına kaydırılmasıyla ilgili çalışmalar, koryonik doku biyopsisinin yüksek riskleri ve olası sitogenetik tanı hatalarının yarattığı klinik dezavantajı da dikkate alınarak erken amniyosentez uygulamalarında yoğunlaşmaktadır. 12-13. gebelik haftalarında ilk kez Bryn ve arkadaşlarının yaptığı erken amniyosentez çok az olguda 11. gebelik haftasında yapılmıştır. 10. gebelik haftasının altında yapılan amniyosentez olgularında % 2 olan yöntemin yetersizlik oranı % 20'lere çıkmaktadır (49). Maksimum hücre sayısına filtrasyon sistemi ile ulaşıldığı farklı gruplar tarafından ileri sürülmektedir (42). Erken amniyosenteze bağlı fetal kayıp riski uygulandığı gebelik

haftalarına bağlı olarak değişmektedir. 13-15. gebelik haftaları arasında % 1.8 olan fetal kayıp oranı, 13. gebelik haftasından önce yapılan uygulamalarda % 14.8 olmaktadır (50). Erken amniyosentezde plasenta sınırlı mozaizm oranında da artış bildirilmektedir. Erken amniyosentez ve koryonik doku biyopsi yöntemlerini karşılaştıran prospektif çalışmalar sürdürülmektedir.

Günümüzde doğum öncesi tanı çalışmaları, kromozom anomali fetusun henüz gebeliğin başlangıcında tanınmasını sağlama, büyümekte olan fetus ve anne için en güvenilir yöntemi bulma yolunda gelişmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dalton ME, De Chemey AH. Prenatal Diagnosis. N Engl J Med 1993; 328:114-20.
2. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Chromosome aberrations: Chromosomal disorders: Congenital malformations: Essential medical genetics, 4<sup>th</sup> ed. Blackwell Scientific Publication 1993; s: 61-74; 127-141; 193-212.
3. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. Clinical Genetics 1975; 8: 223-43.
4. Angell RR, Sandison A, Bain AD. Chromosome variation in perinatal mortality: a survey of 500 cases. J Med Genet 1984; 21:39-44.
5. Evans MI. Reproductive risks and prenatal diagnosis, 1<sup>st</sup> ed. Appleton and Lange, 1992.
6. Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosome alterations in recurrent abortion. A study of 269 balanced translocations Am J Med Genet 1986; 24: 341-56.
7. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Clinical cytogenetics: General principles and autosomal abnormalities: Genetics in Medicine, 5<sup>th</sup> ed. Wonsiewicz MJ, ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; s: 201-29.
8. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions, Ann Hum Genet, Londra 1980; 44:151-64.
9. Hassold T, Jacobs PA. Trisomy in man. Ann Rev Genet 1984; 69-97.
10. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet 1991; 49: 995-1013.
11. Clark BA, Kennedy K, Olson S. The need to reevaluate trisomy screening for advanced maternal age in prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 812-16.
12. Hassold T, Jacobs P, Kline J, Stein Z, Warburton D. Effect of maternal age on autosomal trisomies. Ann Hum Genet Londra 1980; 44: 29-36.
13. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet 1985; 70:11-7.

14. Hook EB. Rates of Chromosome Abnormalities at Different Maternal Ages *Obstet Gynecol* 1981; 58: 282-5.
15. Hook EB, Cross PK, Schreinnemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983; 249: 2034-8.
16. Risch N, Stein Z, Kleine J, Warburton. The relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 68-78.
17. Hook EB, Cross PK. Rates of mutant and inherited structural cytogenetic abnormalities detected at amniocentesis: results on about 63 000 fetuses. *Ann Hum Genet* 1987; 51: 27-55.
18. Angell RR, Sandison A, Bain AD. Chromosome variation in perinatal mortality: a survey of 500 cases. *J Med Genet* 1984; 39-44.
19. Gauden ME. Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutation Research* 1992; 296: 69-88.
20. Cuckle HS, Wald NJ. HCG, Estriol, and other maternal serum screening for fetal genetic disorders, 1<sup>st</sup> ed. Elias S, Simpson SL, ed. Churchill Livingstone USA. 1992: 87-108.
21. Haddow JE. Biologic properties of alpha-fetoprotein in detection of fetal disorders: Maternal serum screening for fetal genetic disorders, 1<sup>st</sup> ed. Elias S, Simpson SL, ed. Churchill Livingstone. USA, 1992: 25-40.
22. Şentürk L, Hekim N. Prenatal tanıda noninvazif yöntemler: Prenatal tanı ve tedavi, birinci baskı. Aydın K, ed. Perspektiv, İstanbul, 1992: 40-51.
23. Bartels I, Hoppe-Sievert B, Bockel B, Herold S, Caesar J. Adjustment formulae for maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated oestriol to maternal weight and smoking. *Prenat Diagn* 1993; 13: 123-30.
24. Merkatz IR, Nitowsky HM, Maori JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886.
25. Zeitune M, Aitken DA, Crossley JA, Yates JRW, Cooke A, Ferguson-Smith MA. Estimating the risk of a fetal autosomal trisomy at mid-trimester using maternal serum alpha-fetoprotein and age: A retrospective study of 142 pregnancies. *Prenat Diagn* 1991; 11: 847-57.
26. Van Uth JM, Beekhuis JR, Von Loon AJ, Mantingh A, De Wolf BTHM, Breed ASPM. *Prenat Diagn* 1991; 11: 625-8.
27. Burton BK, Prins GS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 526-30.
28. Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Zer T, Cuckle H. Expanding multiple marker screening for Down's syndrome to include Edward's syndrome. *Prenat Diagn* 1993; 13: 843-50.
29. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovtcelti L. Prenatal Karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn* 1990, 10:17-23.
30. Stoll C, dott B, Alembik Y, Roth M. Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. *Hum Genet* 1993; 91:37-41.
31. Gagnon S, Fraser W, Fouquelte B, bastide A, Bureau M, Fontaine J, Huot C. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings; An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenat Diagn* 1992; 12:9-18.
32. Eydoux P, Choiset A, le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, Ramound S, Viel JF, Gautier E, morichon N, Girard-Oregeolet S. Chromosomal prenatal diagnosis. Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 1989; 9:255-68.
33. Donnenfeld AE, Mennuti MT. Sonographic findings in fetuses with common chromosome abnormalities. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988; 31:80-96.
34. Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potter M, Lambert M, Mitchell G, Boisvert J. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy. Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 1991; 11:629-35.
35. Howard RJ, Tuck SM, Long J, Thomas VA. The significance of choroid plexus cysts in fetuses at 18-20 weeks. An indications for amniocentesis? *Prenat Diagn* 1992; 12:685-8.
36. Rodis JF, Vmtzileos AM, Fleming AD, Ciarteglio L, nardi DA, Feeney L, Scorza WE, Campbell WA, Ingardia C. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 1051-56.
37. Ferguson-Smith MA. Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders *Br Med Bull* 1983; 39:355-64.
38. Abuelo D, Barsel-Bowers G, Busch W, Poeschel S, Pezzullo J. Risk for trisomy 21 in offspring of individuals who have relatives with trisomy 21. *Am J Med Genet* 1986; 25:365-7.
39. Gosden C. Prenatal diagnosis of chromosome anomalies. Prenatal diagnosis and prognosis, 1<sup>st</sup> ed. ülford LJ Butterworths London, 1990:104-64.
40. Simpson JL. Antenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:1024-39.
41. Holzgreve W, Nippert I, Ganshirt-Ahlert D, Schloo R, miny P. Immediate and long-term applications of technology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:476-84.
42. Holzgreve W, Ganshirt-Ahlert D, Miny P. Indications and methods for antenatal chromosome analysis, more choices require more appropriate selection. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1994; 6:3-6.
43. Verp MS, Gerbie AB. Amniocentesis for prenatal diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:1008-21,

44. Gosden CM. Amniotic fluid cell types and culture. *Br Med Bull* 1983; 39:348-54.
45. Golbus MS, Conte FA, Schneider EL, Epstein C.J. Intrauterine diagnosis of genetic defects: Results, problems, and follow-up of one hundred cases in a prenatal genetic detection center. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118:897-905.
46. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis; assessment in 3000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:804-7.
47. Tabor A, madsen M, Obel EB, Philip J , Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk woman. *Lancet*, June 1986; 7:1287-93.
48. Oğur G, Bahçe M, imirzalloğlu N, baser I, Pabuşçu R, Koç A, Saraçoğlu F, Danışman N, Dölen I, Gül D, Yıldız A. Results of 121 prenatal cytogenetic diagnosis from Gata Medical Faculty, Ankara Türkiye. 7. International Conference on Early Prenatal Diagnosis; Jerusalem (Israel) May 22-27, 1994.
49. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural History of Trisomy 18 and Trisomy 13: I. Growth, Physical Assessment, Medical Histories, Survival, and Recurrence Risk. *Am J Med Genet* 1994; 49:175-88.
50. Stipparo I, Buscaglia M, Longatti L, Ghisoni L, Dambrosio F, Guemeri S, Rosella F, Lituania M, et al. Genetic Amniocentesis: 505 cases performed before the sixteenth week of Gestation. *Prenat Diagn* 1990; 10: 359-64.