

24. BÖLÜM

GEBELİKDE DOWN SENDROMU TARAMASINDA FREE CELL DNA'NIN SAĞLADIĞI AVANTAJLAR

Mustafa BEHRAM¹

GİRİŞ

Canlı doğan bebekler arasında en yaygın kromozomal anormallik olan Down Sendromu veya Trizomi 21, bir dizi konjenital malformasyonla ilişkili genetik bir bozukluktur. Down sendromu, anormal hücre bölünmesi sonucunda gelişmektedir. Genellikle, farklı fiziksel özellikler ve bir dereceye kadar bilişsel yetersizlikle karakterizedir. Bu bebekler, normal bebeklerin hücrelerinde 2 adet olması gereken 21. kromozomun 3 adet olması ile doğarlar. Kromozom 21, 48 milyon nükleotid ile en küçük insan otozomudur ve insan genomunun neredeyse% 1-1,5'ini gösterir. Down sendromu, vücutta yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile karakterize edilen bir hastalıktır. Down sendromlu hastalar aynı zamanda birçok başka konjenital anomaliyi de gösterir. Fenotiplerin kromozom 21'in belirli bölgelerine eşlenmesi, Down sendromunun fenotipik özelliklerine hangi genlerin katkıda bulunduğunu belirlemeye ve böylece patogenezi anlamaya izin vermektedir. Down sendromunun temelde üç sitogenetik formu vardır: serbest trizomi 21, mozaik trizomi 21 ve robertsonian translokasyon trizomi 21. Prenatal ve postnatal testler, aynı patolojiyi sergileyen farklı vakaları teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Erken klinik tanı, hasta prognozu için son derece önemlidir.

Noninvazifi prenatal tarama olarak da bilinen prenatal hücre içermeyen DNA (cfDNA) taraması, fetustaki belirli kromozomal anormallikleri taramak için kullanılan bir yöntemdir. CffDNA genellikle gelişmekte olan bebeğin (fetus) genetik yapısını yansıtır. Son yıllarda, maternal kanda yer alan ve genel-

¹ Op. Dr., Obstetri ve Jinekoloji Kliniği, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.behrangs@gmail.com

negatif kadınların yaklaşık % 40'ı D negatif bir fetüs taşır ve bu nedenle anti-D profilaksisi gerektirmez. Anti-D bir insan kanı ürünüdür ve bu nedenle ihtiyacı olmayan kadınlarda kullanımının azaltılması, NHS harcamalarının yanı sıra hepatit C ve prion tipi hastalıklara 9 potansiyel maruziyeti azaltacaktır. 28. haftada fetal D durumunun güvenilir analizi için yüksek verimli bir yöntem, yakın zamanda 10 tanımlanmıştır ve şimdi zorluk, teknolojiyi hamileliğin erken dönemlerinde rutin kullanım için iyileştirmek ve böylece gereksiz anti-D uygulamasından kaçınmaktır (24,25).

SONUÇ

cffDNA testi ileri düzeyde bir prenatal tarama testidir, pozitif sonuçları mutlaka tanısal teste yönlendirilmelidir. Maternal plazmada hücresiz DNA'nın izlenmesi, preeklampsinin başlangıcını ve doğum eyleminin başlangıcının tahmin edilmesine yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte, karmaşık gebelik hastalıklarının doğum öncesi taramasında hücresiz DNA'nın kullanımı araştırıcı olmaya devam etmektedir. Bu gebelik komplikasyonlarının patolojik mekanizmaları genellikle heterojendir. Bir hastalık biyobelirteci olarak hücresiz fetal DNA'nın uygulanmasını iyileştirmek için bu komplikasyonların etiyolojilerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Güvenli olması (diğer non invazif tarama testlerine göre saptama oranının yüksek, yanlış pozitifliğini düşüklü olması) nedeniyle tarama testi olarak kullanımı girişimsel işlem sayısını ve fetal kayıp riskini azaltmada faydalıdır. Bu gerçekler göz önünde bulundurularak, ikiz gebeliklerde fetal fraksiyonun doğru şekilde belirlenmesi için kromozom seçici dizilemenin kullanılması önerilmektedir. Düşük riskli popülasyon için, maliyet-etkinlik ilişkisi cdDNA tabanlı testlere uygun değildir. Birincil tarama aracı olarak yaygın kullanılabilmesi ve tanısal bir testi olabilmesi için daha çok veri ve klinik deneyime ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Rink BD (2016) Screening for fetal aneuploidy. Seminar Perinat, 40:35 – 43
2. Chaveeva P, Agathokleous M, Nicolaides KH (2016) Fetal aneuploidies. Coady AM ve Bower S (eds). Twining's Textbook of Fetal Abnormalities, Third Edition, Churchill Livingstone, pp 31-59,
3. ACOG Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol. 2016 May;127(5):979-81. doi:0.1097/AOG. 000000000000 1439
4. Dashe JS (2016) Aneuploidy Screening in Pregnancy. Obstet Gynecol, 128:181-94
5. Zhang H, Gao Y, Jiang F ve ark (2015) Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol, 45:530-8
6. Gokcen O, Mehmet D, Emine A, Mehmet A, Sinan BM, (2016), An overview of prenatal screening/diagnosis programs for Down syndrome in Turkey. Int J Hum Genet 2016;16(1-2):29-34.

7. Spencer K. (2007) Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 145C: 18-32.
8. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J ve ark (2013) Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 97:709–25.
9. Lou S, Petersen OB, Jorgensen FS, Lund ICB, Kjaergaard S, Vogel I. (2018), National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973-2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 97(2):195-203. doi:10.1111/aogs.1327
10. Akhtar F, Bokhari S.R.A. Down Syndrome, StatPearls Publishing; 2020 Jan, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G ve ark (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45: 16–26
12. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. (2017), Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:302-14
13. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, Mason S, McKay F, Jenkins L, Howarth A, Cameron L, McEwan A, Fisher J, Kroese M, Morris S. (2016), Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*, 354:i3426
14. Evans MI, Evans SM, Bennett TA, Wapner RJ. (2018), The price of abandoning diagnostic testing for cell-free fetal DNA screening. *Prenat Diagn*. 2018;38(4):243-245. doi:10.1002/pd.5226
15. Porreco RP et al. (2014), Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol*, 211(4):365.e1–365.e12
16. Flock A, Tu N-C, Ruland A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A, (2017), Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet.*, 296(5):923-928.
17. Malan V, Bussières L, Winer N, Jais J-P, Baptiste A, Le Lorc'h M, Elie C, O'Gorman N, Fries N, Houfflin-Debarge V, Sentilhes L, Vekemans M, Ville Y, Salomon LJ. (2018), Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 320(6):557-565.
18. Phung J., Paul J. Smith R. (2020), Sustaining Pregnancy and Birth, Academic Press, Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, Pages 169-187
19. Benn P, Cuckle H, Pergament E (2013) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 15–33
20. Everett TR, Chitty LS. (2015), Cell free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45:499-507.
21. Şirin FB. (2020), Prenatal Tarama Testleri Ve Hücreden Bağımsız Fetal Dna. *Med J SDU*, 27(2): 254-260
22. Bayon JC, Orruno E, Portillo MI, Asua J. (2019), The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*, 17:6
23. Nicolaides KH (2013), Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphism for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X and Y. *Prenat Diag*, 33:575–9.
24. Hyett JA, Gardiner G, Stojilkovic-Mikic T, et al. (2005), Reduction in diagnostic and therapeutic interventions by non-invasive determination of fetal sex in early pregnancy. *Prenat Diagn*. 2005;25(12):1111–11
25. Porreco RP (2010) Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Postgrad Obstet Gynecol* 30; 1-5.