

# Genetik Amniyosentezde Saptanan Koyu Amniyon Sıvısının Perinatal Sonuçlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Association Between the Dark Amniotic Fluid Detected in Genetic Amniocentesis and Related Perinatal Outcome

İbrahim POLAT\*, Ali EKİZ\*, Başak KAYA\*, Deniz Kanber AÇAR\*, Melih BESTEL\*\*, Salim SEZER\*, Selin DİKMEN\*\*, Gökhan YILDIRIM\*

\* Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı

\*\* Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmada, genetik amniyosentezde saptanan koyu amniyotik sıvının karyotip sonuçlarıyla ve perinatal sonuçlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniğinde Temmuz 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında yapılan genetik amniyosentezlerin verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Toplamda 25 olgunun karyotip sonuçları ve perinatal sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Kliniğimizde 22 aylık dönemde 838 genetik amniyosentez girişimi yapıldı. Toplam 25 (%2,98) olguda koyu amniyotik sıvı saptandı. Bu hastaların 15'inde amniyosentez nedeni anöploidi taramasında risk artışı iken 10'unda ise ultrasonografide tespit edilen majör anomaliydi. Ultrasonografide majör anomali tespit edilen hastalardan 6'sında tıbbi terminasyon uygulandı, yalnızca bir hastada gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. Tarama testinde risk artışı olan hastalardan birinde amniyosentez sonrası spontan abortus gerçekleşti ve birinde ise 30. gebelik haftasında preterm membran rüptürü gerçekleşti. Diğer hastalarda gebelik komplikasyonlarına rastlanmadı.

**Sonuç:** Genetik amniyosentez esnasında saptanan koyu amniyon sıvısı etiolojisinde ön planda gebeliğin erken dönemlerindeki kanama suçlanmaktadır, ancak gerçek etioloji hâlâ açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu duruma gebelik sonuçları ve karyotip sonuçları üzerine negatif etkisi de tartışmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** amniyosentez, koyu amniyotik sıvı, perinatal sonuç

### SUMMARY

**Objective:** In this retrospective study, we aimed to evaluate the association between dark amniotic fluid detected in the genetic amniocentesis and perinatal outcome and karyotype results.

**Material and Method:** Data about genetic amniocentesis performed in Kanuni Sultan Suleyman Education and Research Hospital, Department of Maternal Fetal Medicine, between July 2012 and April 2014 were obtained from hospital medical records. Twenty-five cases were evaluated in terms of karyotype test results and perinatal outcomes.

**Results:** 838 genetic amniocentesis procedures were performed during this 22 month period. In our clinic dark amniotic fluid was detected in 25 (2.98%) cases. The indication of amniocentesis for 15 patients was increased risk in the prenatal screening for aneuploidy whereas 10 of them had major fetal anomalies as detected in ultrasound evaluation. Medical termination of pregnancy was performed in 6 patients in whom major anomalies were detected during ultrasonographic examination and only one of them pregnancy was ended up with a birth of a live baby. One of the patients whose screening tests detected a risky pregnancy had an abortion following amniocentesis, and another patient had preterm membrane rupture at 30th week of gestation. None of the other patients had any other pregnancy-related complications.

**Conclusion:** Bleeding at the early phase of pregnancy is thought to be the reason of dark amniotic fluid during amniocentesis but the actual etiology is still unknown and controversies exist about negative association on pregnancy outcomes and karyotype test results.

**Key words:** amniocentesis, dark amniotic fluid, perinatal outcome

**Alındığı tarih:** 20.11.2014

**Kabul tarihi:** 08.12.2014

**Yazma adresi:** Uzm. Dr. Ali Ekiz, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Turgut Özal Cad. No. 1 Küçükçekmece 34100 İstanbul

**e-posta:** draekiz@gmail.com

## GİRİŞ

Amniyosentez ilk kez 1950'lerde fetal cinsiyet tayini amaçlı kullanıma girmiştir. 1966 yılında fetal karyotipleme amaçlı klinik kullanımının başlaması ile birlikte, günümüzde en sık kullanılan invaziv prenatal tanı testi haline gelmiştir <sup>(1)</sup>. Amniyosentezin en sık endikasyonlarını prenatal genetik amaçlı çalışmalar ve fetal akciğer matüritesinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Fetal karyotiplemenin yanı sıra enzimatik analiz ve konjenital enfeksiyon tanısı amaçlarıyla da kullanılmaktadır. Amniyosentez fetal anöploidi, tek gen hastalıkları ve yapısal anomaliler açısından risk altında olan grupta standart tanı testi hâline gelmiştir <sup>(2)</sup>. İşleme bağlı komplikasyonlar arasında amniyotik sıvı kaçağı, gebelik kaybı, enfeksiyon, örnekleme başarısızlığı ve fetal travma sıralanabilir <sup>(3,4)</sup>. Ultrason eşliğinde yapılan işlemlerde girişim sayısının azaldığı, örnekleme başarısının arttığı, kanlı amniyon elde etme insidansının azaldığı ve işlem güvenliğinin arttığı belirtilmiştir <sup>(3,5)</sup>.

Biz bu retrospektif çalışmada, 22 aylık dönemde kliniğimizde yapılan genetik amniyosentezlerde koyu amniyotik sıvı saptanan olgularının karyotip sonuçları ve perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Temmuz 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında genetik analiz amaçlı yapılan toplam 838 amniyosentez girişimi içinde amniyon sıvısı koyu olarak saptanan olgular ve bu olguların gebelik sonuçları incelendi. Toplam 838 olgunun amniyon materyallerinin, işlemi takiben görsel incelemesi sonucunda 25 olgunun amniyon materyali koyu olarak değerlendirildi. Görsel inceleme sırasında santrifüje edilmemiş 10 ml amniyon materyalinin arkasında yer alan yazının okunamayacak kadar opak olması materyalin koyu olarak değerlendirilmesinde kriter olarak kullanıldı. Travmatik ya da yineleyen girişimler nedeniyle kanlı örnekler çalışmaya dâhil edilmedi. Girişimler son adet tarihine göre 16-20. gebelik haftaları arasında uygulandı ve işlemden önce gebelik yaşı ultrason ile doğrulandı. Girişim öncesi tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Girişim ultrason ile fetus sayısının belirlenmesi, fetal

kardiyak aktivite kontrolünü takiben, plasental yerleşim yeri ve kord insersiyon bölgesi değerlendirilerek girişim için fetal yapı ve kord içermeyen uygun amniyotik cep belirlendi. Povidon-iyodin ile cilt temizliğini takiben 20-Gauge(G), 90 mm spinal iğne ile ultrason eşliğinde hedeflenen amniyotik cebe giriş sağlanarak amniyotik sıvı aspire edildi. Maternal kontaminasyonu önlemek amacıyla ilk 2 cc amniyotik sıvı inceleme haricinde tutuldu ve 20 cc amniyotik sıvı aspire edildi. Karyotip analizi sonuçları ve perinatal sonuçlar hastane kayıtlarından elde edildi.

## BULGULAR

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniğinde yaklaşık 2 yıl içerisinde yapılan toplam 838 genetik amniyosentez girişiminde 25 (%2,98) olguda koyu amniyotik sıvı saptanmıştır. Bu olguların demografik özelliklerinin incelenmesinde ortalama yaş 32,2 ve yaş aralığı 22-41 olarak saptandı. Olguların ortalama gebelik sayısının 2,7 (1-8 min-max) olduğu, ortalama doğum sayısının 1,1 (0-3 min-max) olduğu belirlendi. Tüm işlemler 16-20. gebelik haftaları arasında yapıldı ve işlem sırasındaki ortalama gebelik haftası 17,5 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikler.

Parametre	Ortalama ve Standart Sapma
Yaş	32.2±5.1
Gravide	2.7±1.7
Parite	1.1±0.8
Gebelik haftası	17.5±1.4

Tüm olgular işlem öncesinde plasental yerleşim bölgesi açısından değerlendirildi; 8 olguda uterus ön duvar yerleşimli, 12 olguda uterus arka duvar yerleşimli ve 5 olguda uterus yan duvar yerleşimli plasenta izlendi. Yirmi iki girişim transamniyotik, 3 girişim ise transplasental yapıldı. Amniyosentez endikasyonları incelendiğinde 15 (%60) girişimin tarama testindeki risk artışı nedeniyle yapıldığı görüldü. İki olguda akrania, 1 olguda kranioraşişizis, 3 olguda kistik higroma, 1 olguda nukal fold artışı, 2 olguda erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve 1 olguda letal iskelet displazisine işaret eden tüm uzun kemiklerde kısalık ve belirgin dar toraks izlenmesi üzerine toplam 10 (%40) girişimin anormal ultrason bulgusu endikasyonu ile yapıldığı saptandı.

Ultrasonografik incelemede kranioraşışizis saptanan 1 olguda kültürde üreme olmaz iken, nukal fold artışı ve kistik higroma izlenmesi üzerine yapılan 2 (%8) girişimin kültür sonucunda Trizomi 21 saptandı. Akrania saptanması üzerine genetik amaçlı yapılan 2 girişimin sonucunda normal karyotip saptandı. Kistik higroma saptanan diğer 2 olgunun kültür sonuçlarında sayısal ve yapısal kromozomal anomali tespit edilmedi ve her iki gebelik sırasıyla 20 ve 22. gebelik haftalarında intrauterin ölümle sonuçlandı. Amniyosentez endikasyonları ve sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir. Erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği saptanan 2 fetusun amniyosentez kültür sonuçları normal karyotip olarak gelirken, bu gebeliklerden biri 28. gebelik haftasında intrauterin ölümle sonuçlandı, diğeri ise 29. haftada fetal distres endikasyonu ile sezaryen ile sonlandırıldı. Tarama testinde risk artışı nedeniyle girişim yapılan 1 (%4) hastada işlem sonrası erken membran rüptürü ve gebelik kaybı izlendi. Tarama testinde risk artışı nedeniyle girişim yapılan 1 olguda ise 30. haftada erken membran rüptürü nedeni preterm doğum gerçekleşti.

**Tablo 2. Amniyosentez endikasyonları ve sonuçları.**

Endikasyonlar	%
Tarama testi pozitifliği	15/25 (%60)
Patolojik sonografik bulgu	10/25 (%40)
Sonuçlar	%
Trizomi 21	2/25 (%8)
Kültürde üreme yok	1/25 (%4)
Normal karyotip	22/25 (%88)

Tüm olgular incelendiğinde 13 (%52) gebeliğin miad doğum ile sonlandığı, fetal anomali ve anöploidi endikasyonları ile 6 (%24) gebeliğin termine edildiği, 3 (%12) intrauterin fetal ölüm olgusunun olduğu, 2 (%8) gebeliğin preterm doğum ile sonlandığı ve 1 (%4) gebeliğin işlem sonrası kayıp ile sonlandığı görüldü. İşlem sonrası gebelik kaybı izlenen olguda işlem öncesi vajinal kanama öyküsü yoktu. On iki (%48) olgunun anamnezinde amniyosentez öncesi vajinal kanama öyküsü mevcuttu.

Major ultrason anomali nedeniyle yapılan genetik amniyosentezde koyu amniyon sıvısı saptanan olgulardan yalnızca biri canlı doğum ile sonuçlandı. Antenatal anöploidi tarama testi pozitifliği nedeniyle

yapılan genetik amniyosentez yapılan 15 olgunun yalnızca ikisinde (%13,3) kötü perinatal sonuçla karşılaşıldı. Geriye kalan 13 hastada (%86,6) karyotip anomali saptanmadı ve miadında komplikasyonsuz doğum izlendi.

## TARTIŞMA

Genetik inceleme amaçlı yapılan amniyosentezde saptanan koyu amniyotik sıvının etiyojisi ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisi tartışmalıdır. İkinci trimesterde genetik amaçlı yapılan amniyosentezlerde koyu amniyotik sıvı saptanma insidansının %0,4-6,8 arasında olduğu bildirilmiştir (6-10). Çoğu çalışmada amniyotik sıvının opasitesinin kantitatif olarak belirlenmemiş olması ve bazı çalışmalarda ise işlem öncesi fetal kardiyak aktivitenin ultrason ile doğrulanmamış olması koyu amniyotik sıvı saptanma insidansındaki çalışmalar arası görülen farklılıkların nedenleri arasında sayılabilir.

Kliniğimizin 838 olguluk deneyiminde koyu amniyotik sıvı saptanan 25 olgunun insidansı %2,97 olup, literatürle uyumlu gözükmektedir (6-10). İşlemin ultrason eşliğinde yapılıyor olması, işlemin tekniğindeki ilerlemeler, her girişimde uterusu olabiliyorsa tek giriş yapılması eski çalışmalara göre insidansımızdaki düşüklüğü açıklayabilir. Hankins ve ark. (8) 1227 ikinci trimester amniyosentezinde 83 yeşil veya kahverengi amniyotik sıvı saptayarak %6,76 ile literatürdeki en yüksek insidansa ulaşmışlardır.

Kahverengi ve yeşil amniyotik sıvının her ikisinin de işlem öncesi meydana gelen fetal veya maternal kaynaklı kanama sonucu oluşabileceğinin belirtildiği çalışmada, amniyotik sıvının renginin işlem öncesinde amniyotik sıvıya karışan, hemolize uğrayan ve işlem sırasında geriye kalan serbest hemoglobun miktarına bağlı olabileceği belirtilmiştir (8). Daha eski çalışmalarda koyu amniyotik sıvı varlığı mekonyum pasajı ile ilişkilendirilirken (11,12), sonraki çalışmalarda Hankins ve ark. (8) benzer şekilde çözünebilir kan pigmentleri koyu amniyotik sıvı varlığından sorumlu tutulmuştur.

İlk trimesterde meydana gelen vajinal kanamanın ve başarısız girişim öyküsünün koyu amniyotik sıvı etiyojisinde yer alabileceği belirtilmiştir (7,13,14). Çeşitli çalışmalarda koyu amniyotik sıvı saptanan olgularda

erken gebelikte vajinal kanama oranları %38-75 arasında değişmektedir (6-8,11). Olgularımızda da işlem öncesinde erken gebelikte bildirilen vajinal kanama oranı %48 olarak saptandı.

Koyu amniyotik sıvı varlığının gebelik sonuçları üzerine olan etkisi de tartışmalıdır. Koyu amniyotik sıvı saptanan olgularda %30 kadar yüksek fetal kayıp oranları bildirilirken (12,13), fetal kayıp oranlarında küçük bir artış olduğunu ya da değişiklik olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (6-8,11). Hankins ve ark. (8) çalışma ve kontrol grupları arasında gebelik kaybı açısından anlamlı fark saptamazken, iki grup arasındaki anlamlı olarak saptanan tek farkın işlem öncesi vajinal kanama oranları olduğunu belirtmişlerdir. Gebeliğin ikinci trimesterinde koyu amniyotik sıvı saptanan olgularda amniyotik sıvı alfafetoprotein (AFP) seviyelerinin yüksek saptanması durumunda bunun kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceği ancak tek başına koyu amniyotik sıvı varlığının kötü gebelik sonuçlarını gösteren prognostik bir faktör olmadığı sonucuna varmışlardır. Benzer dönemde yapılan diğer çalışmalarda ise işlem öncesi vajinal kanama ve gebelik kayıp oranlarının her ikisinin de çalışma grubunda anlamlı şekilde artmış olduğu saptanmıştır (6,7).

Kötü gebelik sonuçları açısından en riskli grubun da işlem öncesi vajinal kanama tarifleyen koyu amniyotik sıvı saptanan olgular olduğu belirtilmiştir (7). Koyu amnion tanısının görsel olarak konulması ve bunun da değerlendiren kişiye bağlı olarak değişiklik göstermesi nedeniyle literatürde çok farklı koyu amniyotik sıvı insidansı mevcuttur. Mevcut literatürde intrauterin fetal ölüm, fetal anomali, fetal anöploidi, preterm doğum, IUGG gibi diğer kötü gebelik sonuçları açısından anlamlı bir artış izlenmemiştir (6-8). Koyu amniyotik sıvı saptanan olgularda kültür başarısızlığı oranları %0 (6,13) ile %20 (12) arasında değişmektedir. Kültür başarısızlığı açısından da koyu amniyotik sıvılı olgularda anlamlı fark tespit edilmemiştir (6). Çalışmamızda koyu amniyotik sıvı tespit ettiğimiz amniyosentezlerde kültür başarısızlığı saptamadık. Serimizde kötü perinatal sonuçlarla daha çok ultrason anomalisi tespit edilen grupta karşılaşıldı. Ultrasonografik bulgu tespit edilmeyip yalnızca tarama testindeki risk artışına bağlı amniyosentez yapılan olgularda ise bir preterm membran rüptürü ve bir amniyosentez sonrası abortus saptandı.

İşleme bağlı gebelik kaybı oranı eski çalışmalarda yaklaşık %1 olarak belirtilirken (15), daha güncel çalışmalarda kayıp oranının %0,6 olduğu bildirilmiştir (9). İkinci trimester amniyosentezinde işleme bağlı kayıp oranlarının irdelendiği çalışmalarda, işleme bağlı kayıp riskinin ileri maternal yaş, işlem öncesi vajinal kanama varlığı, birinci ve ikinci trimester yineleyen gebelik kaybı öyküsü ile arttığı, bu durumların dışında özellikle 35 yaş altı grupta gerçek risk artışının minimal olduğu belirtilmiştir (9,16).

Sonuç olarak, genetik amniyosentez esnasında saptanan koyu amnion sıvısında etiyojisinde ön planda gebeliğin erken dönemlerindeki kanama suçlanmaktadır. Literatürde koyu amniyotik sıvı ile spontan abortus arasında artmış ilişki bildiren çalışmalar olsa da bu durumun gebelik sonuçları ve karyotip sonuçları üzerine negatif etkisi tartışmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Steele MW, Breg WR.** Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966;1(7434):383-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)91387-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(66)91387-0)
2. **Seeds JW.** Diagnostic midtrimester amniocentesis: How safe? *AJOG* 2004;191:608-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.078>
3. **Romero R, Jeanty P, Reece EA, Grannum P, Bracken M, et al.** Sonographically monitored amniocentesis to decrease intraoperative complications. *Obstet Gynecol* 1985;65(3):426-30.
4. Center for Disease Control and Prevention. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. *MMWR Recomm Rep* 1995; 44(9):1-12.
5. **Williamson RA, Varner MW, Grant SS.** Reduction in amniocentesis risks using a real-time needle guide procedure. *Obstet Gynecol* 1985;65(5):751-5.
6. **Hess LW, Anderson RL, Golbus MS.** Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):44-6.
7. **Zorn EM, Hanson FW, Greve LC, Phelps-Sandall B, Tennant FR.** Analysis of the significance of discolored amniotic fluid detected at midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(6):1234-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90705-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90705-2)
8. **Hankins GD, Rowe J, Quirk JG Jr, Trubey R, Strickland DM.** Significance of brown and/or green amniotic fluid at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1984;64(3):353-8.
9. **Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Msogitis S, Tzortzis E, et al.** Genetic amniocentesis in women 20-34 years old: associated risks. *Prenat Diagn* 2000; 20(3):247-50. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(200003\)20:3<247::AID-PD794>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(200003)20:3<247::AID-PD794>3.0.CO;2-O)
10. **Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, et al.** Risk factors for procedure-related fetal losses

- after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006;26(10):925-30.
11. **Karp LE, Schiller HS.** Meconium staining of amniotic fluid at mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1977;50(1 Suppl):47-9.
  12. **King CR, Prescott G, Pernoll M.** Significance of meconium in mid-trimester diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(6):667-9.
  13. **Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, et al.** Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 1979;300(4):157-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197901253000402>
  14. **Cruikshank DP, Varner MW, Cruikshank JE, Grant SS, Donnelly E.** Midtrimester amniocentesis. An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(2):204-11.
  15. **Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, et al.** Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1(8493):1287-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91218-3)
  16. **Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, et al.** Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG* 2001;108(10):1053-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00246.x>