

ICSI SONRASI TURNER SENDROMU: OLGU SUNUMU

Nuray BOZKURT, Ercan YILMAZ, Mehmet ERDEM, Onur KARABACAK, Bülent TIRAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

ÖZET

Objektif: Yardımcı Üreme Teknikleri arasında yer alan intra stoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası artan kromozomal anomali görülme sıklığının bir olgu sunumu olarak tartışılması

Planlama: YÜT tedavilerinde kromozomal anomali görülme sıklığının literatür eşliğinde tartışılması.

Ortam: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Hasta: Kliniğimizde sekonder infertil tanısı alan bir hastada uygulanan ICSI yöntemi ile dördüz gebelik elde edildi. 12.haftada iki gebelik kesesinin spontan redüksiyona uğradığı izlendi. İkiz eşlerinden birinde amniosentez sonucu Turner sendromu olarak bildirildi. Sağlıklı olan diğer fetus'ta 30. haftada intrauterin büyüme geriliği ve oligohidroamniyoz saptandı. 36. haftada sezeryanla 2200 gr ağırlığında, 10/10 apgarla sağlıklı kız bebek doğurtuldu.

Girişim: ICSI gebeliği ile gebe kalan hastaya 17.gebelik haftasında amniosentez uygulandı. Sağlıklı olan diğer kız fetus 36.gebelik haftasında sezaryenle doğurtuldu.

Değerlendirme Parametreleri: Amniosentez sonucu ile Turner Sendromu (45.XO) saptandı.

Sonuç: ICSI sonrası gebe kalan hastalarda, kromozomal anomali görülme sıklığında artış saptanmaktadır.

Yorum: ICSI uygulanan hastaların ileri yaşta olmaları, invitro ortamlarda sperm ve oosit manipülasyonlarının uygulanması kromozomal instabiliteye neden olduğu göz önüne alınırsa, transfer edilen embriyolarda ve intrauterin fetuslarda kromozomal anomali görülme sıklığında artış saptanmaktadır.

Anahtar kelimeler: ICSI, oligohidroamniyoz, turner sendromu

SUMMARY

Turner Syndrome After ICSI: Case Report

Objective: To discuss the increase in chromosomal anomalies after intracytoplasmic sperm injection(ICSI), a form of assisted reproductive technology, in the form of a case report.

Design: Incidence of chromosomal anomalies in ART; review of the literature.

Setting: Gazi University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology Department, Beşevler, Ankara

Patient: A secondary infertile patient underwent ICSI procedure resulting in a quadruplete pregnancy. Spontaneous reduction of two gestational sacs occurred at 12th week. Amniocentesis result of one fetus was reported as Turner Syndrome. Intrauterin growth retardation and oligohydramniyoz are diagnosed in the other fetus at 30th week. Cesarean section is applied at 36th week and a 2200 gram healthy female baby is delivered with the apgar scores of 10/10

Intervention: Amniocentesis is applied to the ICSI pregnant patient at 17th week.

Main outcome measures: Amniocentesis report was Turner Syndrome (45 X0)

Results: Incidence of chromosomal anomalies increase in ICSI pregnant patients

Conclusions: Regarding advanced age of patients, chromosomal instability due to in vitro manipulations of sperm and oocytes, there is an increase in the incidence of chromosomal anomalies in transferred embryos and intrauterin fetuses.

Key words: ICSI, oligohydroamniöse, turner syndrome

GİRİŞ

İnfertil hastaların tedavisinde invitro fertilizasyon (IVF) yöntemi, kadın faktör yada açıklanamayan infertilite tanısı alan hastaların tedavisinde çığır açmıştır. Ancak sperm parametreleri ileri derecede bozuk olan ve erkek faktöre bağlı infertilitesi olan çiftler IVF tedavisinden fayda görmediği bilinmektedir. ICSI sonrası erkek faktöre bağlı infertilite tanısı alan çiftlerde başarılı gebelik oranları elde edilmiştir. Bir spermatozoonun mikromanipülasyonla oosit stoplazmasına enjeksiyonu olarak tarif edilebilen ICSI yöntemi, uygulanan IVF yöntemlerine göre daha invaziv bir yöntem olarak kabul edilebilir⁽¹⁾. Ancak, bu aşamada kullanılan sperm ve oositin kromozomal ve genetik yapısı, invitro ortamda sperm enjekte edilen oositin sağlıklı embriyo oluşturma kapasitesi ve transfer aşamasında yapılan manipülasyonlar ile sağlıklı embriyonun zarar görme ihtimali dikkate alınmalıdır.

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) programlarına alınan infertil çiftlerde, her iki partnerin infertilitesine bağlı faktörler, çiftlerin yaşı, ileri yaşa sekonder olarak artmış toksin maruziyeti, YÜT gebeliklerinde genetik bozukluğa yol açan faktörler arasında sayılabilir. YÜT gebeliklerinde sperm ve oosit hücrelerinin kalitesi antenatal dönemde tanı konulan kromozom anomali insidansını, canlı doğumlardan sonra konjenital malformasyonların, mental ve kognitif bozuklukların insidansını artırır⁽¹⁾. Bu yazıda ICSI sonrası oluşan seks kromozom anomalisi ve sonuçları bir olgu sunumu olarak tartışıldı.

OLGU SUNUMU

Eşinin spermiogramında oligoastenospermi saptanan, kendisine daha önce endometriozis tanısı ile laparoskopik bilateral kist ekstirpasyonu yapılan, 36 yaşında gravidası 1, paritesi olmayan sekonder infertil hastaya kliniğimizde erkek infertilitesi nedeni ile YÜT planlandı. Ovulasyon indüksiyonu sonrası hastadan 7

oosit toplandı, ICSI yöntemi uygulanarak 4 embriyo elde edildi ve bu embriyolar transfer edildi. İşlemden sonra takip eden kontrollerinde ultrasonografik olarak intrauterin 4 adet gestasyonel kese saptandı. 12. gebelik haftasında 2 fetus spontan olarak redüksiyona uğradığı izlendi. İleri maternal yaş nedeni ile 17. gebelik haftasında hastaya amniosentez uygulandı. Amniosentezden bir hafta sonra fetusların birinde kardiyak aktivite izlenemedi. Amniosentez sonrası karyotip analizi canlı olan fetusun normal, canlı olmayan fetusun ise 45X/46XX (mozaik tip Turner sendromu) olarak rapor edildi. 30. hafta kontrollerinde canlı olan fetusda intrauterin büyüme geriliği ve oligohydroamniöz saptandı (%5-10). 36. gestasyonel haftada 2200 gram kız bebek sezaryen ile 10/10 apgarla doğurtuldu.

TARTIŞMA

Seks kromozomu anomalileri insidansı ICSI yöntemi ile gebe kalan hastalarda, spontan gebeliklere oranla daha yüksek insidanda görülmektedir⁽¹⁾. Bu bilgi, ICSI gebeliklerinde genetik güvenilirlik derecesini sorgulamaktan çok, ICSI gebelerinde antenatal, prenatal ve preimplantasyon döneminde genetik tarama yöntemlerinin gerekliliğinin tartışılmasını savunmaktadır. Seks kromozom anomalilerinin insidansının artışı ICSI gebelerinde amniosentez gerekliliğini düşündürmelidir⁽¹⁾. 35 yaş ve üstü spontan gebe kalan kadınların amniosentez sonuçları ve aynı yaş grubunda ICSI gebelerinin amniosentez sonuçları ile karşılaştırıldığında seks kromozom anomalisi görülme insidansı, spontan gebelerde belirgin olarak düşük bulunmuştur⁽¹⁾. Seksüel kromozom anomalileri başlığı altında, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, XYY sendromu, ve triple X sendromu sayılabilir. Turner sendromu(45,XO), çeşitli fiziksel malformasyonlarla karakterizedir. Kısa boy(% 98), çeşitli ürolojik anomaliler(%45-60) ve cerrahi işlem gerektirecek düzeyde kalp ve aortayı ilgilendiren anomaliler Turner sendromu tanısı alan kız bebeklerde görülebilir⁽²⁾.

Antenatal takip sırasında genetik tanı ancak amniosentez yada koryon villus örnekleme gibi invaziv tanı testlerinin kullanılması ile konulabilir. Zahmetli bir süreç sonrası sağlıklı bebek beklentisi olan evli çiftler, yeterince bilgilendirilmelerine rağmen, bu işlemlerin uygulanmasını reddetmektedir⁽³⁾. 107 ICSI gebesini kapsayan bir çalışmada hastaların sadece %17'sinin amniosentez yada koryon villus örnekleme gibi invaziv testleri seçtiğini ortaya çıkarmıştır⁽³⁾. Bu veri ile birlikte asıl soru invaziv testlerin ICSI gebeliklerinde hastalara ek bir sorun oluşturup oluşturmadığını açıklayabilmektir. Antenatal tanı yöntemleri uygulanmayan 540 gebe, invaziv tanı yöntemi uygulanan 576 gebe ile karşılaştırılmış. Amniosentez yada koryon villus örnekleme kullanılan hasta grubu ile invaziv tanı yöntemi uygulanmayan hasta grubu arasında preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranı ve fetal kayıp oranında anlamlı fark bulunmamıştır⁽⁴⁾.

Erkek faktöre bağlı infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılan ICSI yöntemi paternal transmisyonun bir sonucu olarak YÜT neslinin genetik bozukluğa daha fazla yatkın olmasını açıklar. Paternal sperm örneklerinde yapılan kromozomal analiz raporunda, normal popülasyona oranla sperm hücrelerinde, mikrodelesyon, translokasyon, mozaizm, inversiyon ve duplikasyon sıklığında artış saptanmıştır⁽⁵⁾. Bu genetik varyasyonlar ICSI gebeliği sonrası intrauterin fetuslarda yaşamla bağdaşmayacak kromozomal anomalilere, yenidoğanlarda ve bu çocukların takibinde çeşitli fiziksel malformasyonlara, mental ve psikolojik bozukluklara neden olmaktadır. Literatürde yapılan multimerkezli bir çalışmada, ICSI sonrası 2139 fetal karyotip çalışılmış, 73 tane anormal fetal karyotip tespit edilmiş. 42 tanesi denovo (16 seks kromozom, 26 otozomal trizomi), 31 tane kalıtsal kromozomal anomali saptanmış. Bu veriler kontrol neonatal popülasyonla karşılaştırıldığı zaman elde edilen sonuçların anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu sonuçlar, ICSI fetuslarında kromozomal anomali riski hakkında genetik danışma süresince hastaları bilgilendirmek amacıyla kullanılmıştır.

ICSI gebeliklerinin sonunda sağlıklı olarak doğan bebeklerin mental ve motor fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada; ICSI yöntemi ile gebe

kalınan 89 çocuğun 1 yaşındaki mental ve sosyal gelişimi, rutin IVF yöntemleri ile gebe kalınan 80 çocuk ile karşılaştırılmış. ICSI çocuklarının, IVF çocuklarına nazaran (özellikle erkekler) daha düşük mental gelişim indeksine sahip oldukları tespit edilmiş⁽⁷⁾. 123 ICSI çocuğu, 123 spontan yolla gebe kalan kadınların çocukları ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmaya sadece tekil gebelikler dahil edilmiş. 12 ve 24. ayda değerlendirilme yapılmış. Mental ve psikolojik olarak anlamlı fark saptanmamıştır⁽⁸⁾.

Sonuç olarak, erkek faktöre bağlı infertilite tedavisinde dönüm noktası sayılabilecek ICSI yöntemi ile başarılı gebelik oranları elde edilebilir. Sperm ve oosit hücrelerinin kalitesi, ICSI gebelerinde, antenatal dönemde tanı alacak kromozomal anomalilerinin ve ICSI çocuklarında gelişebilecek malformasyonların, mental ve kognitif bozuklukların insidansını etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferguson-Smith MA AND Yates JRW. Maternal age specific rates for chromosome aberration and factors influencing them. *Prenat Diag.* 1984;4:5-44.
2. Hall J G, Gilchrist D M. Turner syndrome and its variants. *Ped. Clin. North Amer.* 1990;37:1421-1440.
3. Meschede D, Lemcke B, Stussel J. Strong preference for noninvasive prenatal diagnosis in women pregnant through ICSI. *Prenatal Diagn.* 1998;18:700-705.
4. Aytoz A, De Catta L, Camus M. Obstetric outcome after prenatal diagnosis in pregnancies obtained after ICSI. *Hum Repr.* 1998; 13:2958-2961.
5. Clementi E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Franchi P, Tiboni G M. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for ART. *Human Reprod.* 2005;20:437-442.
6. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V. Neonatal data on a cohort of 2889 infant born after ICSI and 2995 infants born after IVF. *Hum Repr.* 2002;17(3):671-94.
7. Bowen J R, Gibson F L, Leslie G I. Medical and development outcome 1 year for children conceived by ICSI. *Lancet.* 1998; 351:1529-1534.
8. Sutcliffe A G, Taylor B, Li J. Children born after ICSI: population control study. *Br Med J.* 1999;318:704-705.