

Daun sindromunun prenatal diaqnostikası

Səlibi Abasova

ADPU-nun "Korreksiyaedici təlim" kafedrasının
fəlsəfə doktoru hazırlığı üzrə dissertantı

E-mail: s-asadzade@mail.ru

Rəyçilər: ped.ü.f.d., dos. N. Hüseynova,
ped.ü.f.d. S. Aslanova

Açar sözlər: trisomiya, prenatal, meyoza, kariotip, xromosom, diaqnostika, skrining testlər

Ключевые слова: трисомия, пренатальный, мейоз, карิโอтип, диагностика, скрининг тесты

Key words: trisomy, prenatal, meiosis, karyotype, diagnosis, screening tests

Uzun illər ərzində tədqiqatçıları Daun sindromunun yaranma səbəbləri maraqlandırır. Lakin, 21-ci cüt xromosomunu başqa bir cütə yapışmağa nə vadar edir sualına cavab hələ də tapılmayıb. Daun sindromunun yaranmasına gətirib çıxaran mümkün səbəblər kimi bir sıra amillər nəzərdən keçirilmişdir. Bir çox tədqiqatçılar belə qənaətə gəlmişlər ki, uşağın Daun sindromu ilə dünyaya gəlməsinə əsas səbəb ananın yaşı ola bilər.

Artıq məlum olduğu kimi qız uşaqları müəyyən sayda yumurta hüceyrələrlə dünyaya gəlirlər və bütün həyatları boyu yeni yumurta hüceyrələr yaranır. Hələ embrion dövründən yumurta hüceyrələrdə meyoza prosesi başlayır. Ovulyasiyaya yaxın bir müddətdə meyoza prosesi bitənə qədər hər bir yumurta hüceyrə "gözləmə vəziyyəti"ndə olur. Çox güman ki, yumurta hüceyrələr qocaldıqca və uzun müddət ərzində meyoza zamanı "gözləmə vəziyyəti"ndə olduqca, xromosomların yapışqanlığı və düzgün olmayan bölünməsi baş verir. Tədqiqatlar sübut edir ki, qadın yaşlaşdıqca, yumurta hüceyrələrin problemlili bölünməsi ehtimalı artır. Lakin gənc anaların da Daun sindromlu uşaqları dünyaya gəldiyi faktıdır.

Tədqiqatçılar ananın yaşından başqa ətraf mühitin bir sıra amillərinin və şəxsi vərdişlərin də xromosomların düzgün bölünməsinə təsir edə biləcəyini tədqiq etmişlər. Ehtimal olunur ki, nikotin yumurta hüceyrənin qanla təchizatını pozur, nəticədə meyoza zamanı fəsadlar yaranaraq hipoksiya (oksigen çatışmazlığı) baş verir. Tədqiqatçılar radiasiyanın ananın orqanizminə təsirini ilə Daun sindromlu körpənin dünyaya gəlməsi arasında əlaqə axtararaq bir sıra araşdırmalar aparsalar da, bir-birinə zidd olan və fərqli nəticələr əldə etmişlər. Həmçinin Daun sindromlu uşağın dünyaya gəlməsində atanın rolu da demək olar ki, tam araşdırılmamışdır. Bəzi alimlərin fikrincə, ata yetkin həyatı ərzində mütəmadi olaraq yeni spermatozoidlər yaratmağına baxmayaraq "yapışqan" genlərin yaranmasına genetik meyilli ola bilər.

Ailədə Daun sindromlu uşaq dünyaya gəldikdə valideynləri sonrakı uşağın da belə bir diaqnozla olub-olmayacağı narahat etməyə başlayır. Cavab Daun sindromunun formasından və ailənin genealoji tarixindən asılıdır. Birinci uşaq Daun sindromlu olduqda ikincinin də bu diaqnozla doğulması ehtimalı 1:100 nisbətindədir. Bu nisbət ananın yaşı 40 və daha artıq olduqda yüksək ehtimaldır. Ümumiyyətlə, 40 yaşından sonra, artıq ailədə Daun sindromlu uşağın olub-olmamasından asılı olmayaraq, bütün qadınlar üçün risk amili yüksəkdir. Alimlər hesab edirlər ki, bəzi qadınlarda xromosomların bölünməzliyinə (ayrılmamasına) genetik meyillilik mövcuddur. Anada və ya atada (hətta valideynlərdə Daun sindromu olmasa da)

mozaisizm nəticəsində normal xromosom yığımlı reproduktiv hüceyrələrlə (spermatozoidlər və ya yumurta hüceyrələr) yanaşı bir neçə trisomiya-21 xromosomlu hüceyrələrin də olması ayrı-ayrı cütlüklərdə Daun sindromlu körpənin təkrar dünyaya gəlməsi riskini yüksək edir.

Ailədə Daun sindromunun translokasiya forması olan uşaq varsa, bu sindromun təkrar təzahürünün olması riski valideynlərdə balanslaşmış translokasiya olmadıqda 1:100 nisbətində olur. Əgər valideynlərdə balanslaşmış translokasiya varsa, Daun sindromunun təkrarı riski dəfələrlə artır. Bu risk daşıyıcı valideynin cinsində bilavasitə asılıdır. Əgər daşıyıcı anadırsa risk 1:10 nisbətində, əgər daşıyıcı atadırsa 1:20 nisbətində ehtimal olunur.

Uşaqda Daun sindromunun hansı formasının olmasını müəyyən etmək üçün uşağın və onun valideynlərinin kariotipinin genetik müayinəsi aparılmalıdır. Əgər valideynlərin kariotipində balanslaşmış translokasiya aşkar olunarsa, onların uşaqlarının da daşıyıcı olacaqları ehtimal olunur. Əgər uşaqda trisomiya - 21-in translokasiya forması aşkar olunmursa, onda valideynlərin və ya digər uşaqların kariotipini tədqiq etməyə ehtiyac olmur. Gələcək valideyndə balanslaşmış translokasiya olduqda, müasir reproduktiv texnologiyalar mayalanmış yumurta hüceyrəni Daun sindromunun və ya digər xromosom pozulmasının olmasını hələ implantasiyadan əvvəl aşkar etmək imkanı verir. Daun sindromunun prenatal diaqnostikası ailə üçün aşağıdakı imkanları yaradır :

- Daun sindromunun təbiətini öyrənmək ;
- Eyni regionda yaşayan Daun sindromlu övladları olan digər valideynlərlə əlaqə yaratmaq;
- Doğuş zamanı müvafiq tibb personalının iştirakını təmin etmək (məsələn, uşaqda ürək çatışmazlığı olacağı məlum olarsa);
- Erkən inkişaf imkanları və cəmiyyətdə olan dəstək üsulları ilə tanış olmaq;
- Ailəni və ətrafındakıları uşağın dünyaya gəlişinə emosional hazırlamaq.

Skrininq testlər ABŞ-da standart proseduradır. Embrionda Daun sindromunun və ya hər hansı bir digər pozulma riskinin olub-olmadığını təyin etmək üçün hər bir hamilə qadına skrininq-testlərdən keçmək təklif olunur. Adətən həkimlər kimin əlavə olaraq prenatal müayinədən keçməyinin vacib olduğunu müəyyənləşdirmək üçün bu testlərdən istifadə edirlər. Skrininq-testlərin köməyiylə Daun sindromunun olmasını 100%-dək təyin etmək mümkün deyil. Skrininq-testlərin ən geniş yayılmış növlərinə ananın qanının analizi və ultrasəs müayinəsidir. Normalda hamiləliyin ilk trimestrində qadının hər iki müayinədən keçməyi məsləhətdir. Lakin hamilə qadınlar öz seçimlərində azaddırlar və müayinə növünü öz istəkləri ilə də seçə bilərlər.

Embriyonun Daun sindromu və sinir borusu qüsurları (*spina bifida*- fəqərə yarığı) riskinə nə dərəcədə meyilli olduğunu təyin edən müxtəlif prenatal qan analizi növləri var. Embrionda Daun sindromunun mövcudluğunun dəqiq qiymətləndirilməsi dördkomponentli skrininq vasitəsilə mümkündür. Bu ananın qanında dörd tərkibin səviyyəsinin sadə analizidir: alfa-fetoprotein (AFP), insanın xorioniki qonodotropini (İXQ), konyuqasiya olunmamış estiol və A-ingibin. Alfa-fetoprotein (AFP)- hər bir embrion tərəfindən ifraz olunaraq ananın qanına və amniotik mayeyə keçən zülaldır. Ananın qanında AFP-nin aşağı səviyyəsi Daun sindromunun, yuxarı səviyyəsi isə fəqərə yarığının olmasının göstəricisidir. Bu səbəbdən AFP marker adlanır. Ananın qanında olan hər dörd komponentin ölçülməsi embrionda Daun sindromunun və ya digər anadangəlmə qüsurların yaranmasını dəqiq proqnozlaşdırmağa imkan verir. Hamilə qadınlara on beşinci həftə ilə iyirminci həftə arasında dörd komponentli testdən keçmək təklif edilir. Lakin bu müayinənin altıncı və səkkizinci həftə arasında keçirilməsi daha dəqiq nəticələr əldə etməyə imkan verir. Bu diaqnostik test deyil. Onun

vəzifəsi uşaqda bu və ya digər genetik patologiyanın olub-olmayacağı ehtimalını müəyyən etməkdir. Skrining-testin nəticələri ananı və həkimi uşaqda genetik pozulmaların yaranması riskinin yüksək olması və ya əksinə belə bir təhlükənin ümumiyyətlə olmaması haqqında xəbərdarlıq edir. Həkimlər qan analizinin nəticələrini qiymətləndirərkən bir çox amilləri, o cümlədən, hamiləlik müddətini, ananın siqaret çəkib-çəkməməsini, ananın xronoloji yaşını, iki və ya daha artıq embrionun mövcudluğunu nəzərə alırlar. Əgər nəticələr normaya uyğun gəlmirsə, bu zaman embrionun yaşını təyin etmək və anatomik anomaliyaların mövcudluğunu ayırd etmək üçün ultrasəs müayinə təyin olunur. Qan analizi Daun sindromlu uşağın dünyaya gəlmə riskinin böyük olduğunu təsdiq edərsə, bu zaman ananın yaşı nəzərə alınaraq amniosentez keçirilməsi tövsiyə olunur. Dördkomponentli analiz skrining testlərə aiddir, buna görə də yanlış müsbət nəticə ehtimalını istisna etmək olmaz. Bu o deməkdir ki, testin nəticələri hər hansı bir anadangəlmə qüsurun olmadığı halda, onun mövcudluğu haqqında xəbər verə bilər. Dördkomponentli analizin dəqiqliyi 86 % təşkil edir.

Ultrasəs müayinə-hamiləlik zamanı ananın çanaq orqanlarının və embrionun vizual müşahidə metodudur. Bu embrionun təhlükəsiz, qeyri invaziv, dəqiq və qənaətli müayinə üsuludur. Ultrasəs aparatı yüksək tezlikli səs dalğaları ötürür və həmin dalğalar orqanizmin toxumaları tərəfindən müxtəlif cür əks olunur. Əldə olunan məlumat təhlil olunaraq ultrasəs şəkillər formasında manitora çıxarılır. Prenatal ultrasəs müayinədən hamiləlik dövründə embrionun vəziyyətinin qiymətləndirilməsi, bətn daxili yaşın təyin olunması, əkilərin ayırd edilməsi, embrionun inkişafı və ürəyinin işləməsinə nəzarət, eləcə də rüşeymin inkişaf qüsurlarının monitorinqi üçün geniş istifadə edilir. Prenatal ultrasəs müayinə dördkomponentli skriningin nəticələri normalı çox aşdıqda xüsusilə tövsiyə olunur. Tədqiqatlar göstərir ki, xromosom pozulmaları olan embrionlarda boyunun arxa tərəfində dəri qatı həddindən artıq qalın olur, burun sümüyü isə inkişafdan qalır. Hamiləliyin ilk trimestrində ultrasəs müayinənin köməyiylə həkimlər uşağın boynunun arxa hissəsində dərialtı mayenin miqdarını ölçə bilərlər. Əgər boyunun qalınlığı 3 millimetrdən artıqdırsa, bu Daun sindromunun və ya digər xromosom pozulmalarının olmasına dəlalət edir. Belə müayinələr mürəkkəb skanerlərlə ultrasəs exoqrafiya üzrə yüksək səviyyəli mütəxəssislər tərəfindən aparılmalıdır.

Bütün hamilələrə tövsiyə olunan skrining-testlərdən başqa iki daha dəqiq invaziv prenatal müayinə yolları var: amniosentez və xorionun biopsiyası. Bəzi hallarda kordosentezdən də istifadə olunur. Bu prenatal müayinə embrionun hələ bətdaxili dövrdə xromosom yığığını müəyyən etməyə imkan verir. Son dövrlərdə bu testlər bir qayda olaraq, ancaq 35 yaşdan yuxarı analara təklif olunurdu. Belə ki, bu yaşda Daun sindromlu uşağın anadan olma riski daha yüksəkdir.

Amniosentez hamiləliyin 15-ci həftəsi ilə 17-ci həftəsi arasında keçirilir. Prosedurun əvvəlində həkim ultrasəs vasitəsilə embrionu, uşaqlığı, plasentanı, amniotik mayeni müayinə edir. Prosedur zamanı ananın qarın boşluğundan uşaqlığına keçərək çox nazik iynə vasitəsilə analiz üçün bir qədər amniotik maye götürülür. Amniotik mayədə embrion hüceyrələri olduğundan həkimlər xromosom yığığını tədqiq edərək uşaqda Daun sindromunun və ya digər hər hansı bir genetik pozulmanın olmasını təyin edə bilərlər. Amniosentezin nəticələri 12-14 gün ərzində əldə olunur və daha dəqiq məlumat verir. İlk dəfə amniosentezdən XX əsrin 60-cı illərinin sonunda istifadə etməyə başlamışlar. O dövrdən etibarən 100 000-lərlə hamilə qadın bu prosedurdan keçib. Bu prosedurun təhlükəsiz və sıradan biri olduğuna baxmayaraq, kiçik faizlə fəsadlar qeydə alınıb. Fəsadlar arasında 1:200 nisbətdə hamiləliyin pozulmasına, qıcolmalara, qanaxmalara təsadüf olunur .

Xorionun biopsiyası hamiləliyin birinci trimestrində X-XI həftələr arasında keçirilən prenatal diaqnostikadır. Bu diaqnostikanın amniosentezə nəzərən daha müasir olmasına baxmayaraq, xorionun biopsiyası ancaq təcrübəli həkim tərəfindən və məhz bu sahədə mütəxəssislər tərəfindən toxumaların laboratoriyada tədqiq olunduğu təqdirdə dəqiq və təhlükəsiz ola bilər. Amniosentezdə olduğu kimi bu prosedur da qadının və embrionun ultrasəs müayinəsi ilə başlayır. Bundan sonra qarın boşluğundan nazik iynə vasitəsilə xorion villərindən (plasenta toxumasından törəmələr) bir qədər nümunə götürülür. Villərin hüceyrələri embrionun toxuması olduğundan xromosom yığımını tədqiq etmək olar. Nəticələrin əldə olunmasına 7-10 gün vaxt lazım olur. Bir sıra hallarda, məsələn məhdudlaşdırılmış plasental mozaikizm olduqda xorionun biopsiyası vasitəsilə diaqnozlaşdırma çətinləşir. Belə olduqda mozaikizm ancaq placentada mövcud olduğu halda embrionda olmaya bilər. Amniosentez prosedurundan fərqli olaraq xorionun biopsiyasından sonra hamiləliyin pozulması və ya infeksiya, qanaxma, amniotik mayenin axması kimi digər fəsadlara daha tez-tez rast gəlinir. Bir sıra hallarda isə xorionun biopsiyasının çox erkən vaxtda keçirilməsi oynaqlarında anomaliyalar olan (əl və ya ayaqlarda barmaqların olmaması) uşaqların dünyaya gəlməsinə səbəb olmuşdur. Buna görə də bu prosedur ancaq hamiləliyin X həftəsindən sonra tövsiyə olunur.

Kordosentez embrion uşaqlıqda yerləşərkən göbək ciyəsi vasitəsilə qan nümunəsinin götürülməsi prosedurudur. Qan nümunəsinin dəridən umbikal götürülməsi invaziv olaraq gündəlik diaqnostik prosedur sayılmır. Əgər embrionda təcili olaraq bu və ya digər qan xəstəliyinin ehtimalı riski qiymətləndirilməlidirsə, ya da xromosom analizi vacibdirsə kordosentez təyin olunur. Bu müayinənin nəticələri çox dəqiq olsa da, ondan sonra hamiləliyin pozulması riski ola bilər. Bu diaqnostika hamiləliyin son həftələrində, adətən 18-ci həftədən sonra keçirilir.

Məqalənin aktuallığı. Məqalə Daun sindromunun yaranma səbəblərinin araşdırılması baxımından aktual əhəmiyyət kəsb edir.

Məqalənin elmi yeniliyi. Elmi yenilik ondan ibarətdir ki, məqalədə müxtəlif tədqiqatların nəticələrinə istinad edilmişdir.

Məqalənin praktik əhəmiyyəti və tətbiqi. Prenatal testlər hamiləliyin ilk mərhələlərində embrionun xromosom yığımını tədqiq etmək imkanını verir. Daun sindromunun prenatal testləşdirilməsinin bütün növləri pasiyentin öz razılığı ilə keçirilir. Hər bir halda həkim hər bir prosedurun, fəsadları, mənfi və ya müsbət nəticələri haqda pasiyentə ətraflı məlumat verməlidir.

Ədəbiyyat

1. Под редакцией Сьюзан Дж. Скаллерап. Ребенок с синдромом Дауна. Первые годы. Благотворительный фонд «Даунсайд Ап». М., 2012.
2. Междисциплинарный научно-практический журнал «Синдром Дауна XXI век» 2008, № 1.
3. Под.ред. Девида Лейна, Бриайна Стредфорда. Современные подходы к болезни Дауна: Монография. М.: Педагогика, 1991.

S. Abasova

Пренатальная диагностика синдрома Дауна

Резюме

Генетическое исследование кариотипа ребенка и его родителей должно быть выполнено для определения синдрома Дауна. Если у родителей обнаружится сбалансированная транслокация, то их дети, вероятно, будут носителями этого синдрома. Если у ребенка не трисомия 21, то нет необходимости исследовать кариотип родителей или других детей в семье. Если будущий родитель имеет сбалансированную транслокацию, современные репродуктивные технологии позволяют в оплодотворенной яйцеклетке обнаружить синдром Дауна или другие хромосомные дефекты перед имплантацией.

S. Abasova

Prenatal Diagnosis of Down syndrome

Summary

A genetic study of the cerotype of the child and his parents should be performed to determine the Down syndrome. If the parents find a balanced translocation, then their children are likely to be carriers of this syndrome. If the child does not have trisomy 21, then there is no need to investigate the cerotype of parents or other children in the family. If the future parent has a balanced translocation, modern reproductive technologies allow Down syndrome or other chromosomal defects to be detected in the fertilized egg before implantation.

Redaksiyaya daxil olub: 19.05.2018