



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İLERİ MATERNAL YAŞ GRUBUNDAKİ GEBELERDE
ARTMIŞ ANÖPLOİDİ RİSKİNİ BELİRLEMEDE
BİYOKİMYASAL RİSK SKORLAMASI VE
ULTRASONOGRAFİK İNCELEME İLE RUTİN
AMNİYOSENTEZ VE KARYOTİP ANALİZİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin DURUKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Talat Umut Kutlu DİLEK

MERSİN – 2007



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İLERİ MATERNAL YAŞ GRUBUNDAKİ GEBELERDE
ARTMIŞ ANÖPLOİDİ RİSKİNİ BELİRLEMEDE
BİYOKİMYASAL RİSK SKORLAMASI VE
ULTRASONOGRAFİK İNCELEME İLE RUTİN
AMNİYOSENTEZ VE KARYOTİP ANALİZİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin DURUKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Talat Umut Kutlu DİLEK

MERSİN – 2007

ÖNSÖZ

Gebelik, kadın hayatında hormonal, fizyolojik ve psikolojik değişikliklerle seyreden önemli bir dönemi oluşturmaktadır. Gebe kadın bu dönemde gebeliğinin sağlıklı olarak sonlanıp sonlanmayacağı, sağlıklı bir bebeğinin olup olmayacağı endişelerini taşımaktadır. Gebelik yaşının çeşitli sebeplerle ileri yaşlara doğru kayması ile kromozomal anomalili fetus doğma riski de giderek artmaktadır. Kromozomal anomalilerin büyük bir kısmı yaşarla bağdaşmamakta, yaklaşık %50-60'ı ilk trimesterde düşükle sonuçlanmaktadır. Tüm ölü doğumların ve neonatal ölümlerin %2-7'sini kromozomal anomalili fetuslar oluşturmaktadır. Yaşarla bağdaşan ancak belirgin morbiditeye sahip olan kromozom defektleri, yenidoğanların %0,65'inde ortaya çıkmaktadır. Down sendromu gibi yaşarla bağdaşan bu kromozomal anomaliler sağlık ve eğitim gibi özel gereksinimleri nedeniyle gerek aileye gerekse topluma büyük yük oluşturmaktadır. İleri yaştaki gebeler için amniyosentez ve karyotip analizinin 1970'li yıllardan itibaren rutin obstetrik uygulamalarına girmesiyle birlikte anöploidilerin prenatal tanısı mümkün olmuştur. Ancak bu işlemin başta gebelik kaybı olmak üzere enfeksiyon, kanama gibi sakıncalarının olmasının yanında maliyetinin de yüksek olması nedenleriyle tüm dünyada bu yöntemin yerine kullanılabilen yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla bir çok çalışma yapılmaktadır. İleri maternal yaş grubundaki gebelerde artmış anöploidi riskini belirlemede biyokimyasal risk skorlaması ve ultrasonografik inceleme ile rutin amniyosentez ve karyotip analizinin karşılaştırılması konulu bu çalışmada da söz konusu amaca hizmet etmek hedeflenmiştir.

Bu çalışma elbette ki birçok kişinin desteği olmaksızın tamamlanamazdı. Emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunmak isterim.

Öncelikle bu tezin hazırlanması sırasında gerek materyal ve literatür gerekse bilimsel desteğinin yanında, dostluğunu ve arkadaşlığını da esirgemeyen çok kıymetli zamanını ayırarak katkıda bulunan, danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Talat Umut Kutlu Dilek'e çok teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e teşekkür ederim.

Beş yılı aşkın bir süredir birlikte çalıştığımız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ailesinin üyelerine,

poliklinik, servis ve ameliyathanede gece gündüz demeden özveriyle çalışan hemşire, teknisyen, sekreter ve personeller ile asistan arkadaşlarıma da içten teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimimi her açıdan destekleyen, kendilerinden çok şey öğrendiğim, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca engin teorik bilgileri ile eşsiz cerrahi yetenek ve deneyimlerinden her fırsatta yararlanma imkânı bulduğum, cerrahi nosyonumuzun gelişmesinde önemli katkılara sahip olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Saffet Dilek'e saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında, öncesinde ve sonrasında her zaman desteğini yanımda hissettiğim tüm aileme ve kardeşlerime teşekkürü borç bilirim.

Son olarak minnet ve teşekkürlerin en büyüğünü sevgili eşime ve kızlarıma etmek istiyorum. Her şey onlar ile anlamlı...

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
1. Prenatal tanıda kullanılan tarama testleri.....	9
1.1. İlk trimester taraması.....	9
1.1.1.Serum biyokimyasal belirteçleri.....	9
Serbest beta HCG.....	10
Pregnancy associated plazma protein-a (PAPP-A).....	11
1.1.2.Ultrasonografik tarama.....	12
Ense saydamlığı.....	12
Nazal kemik.....	16
Birinci trimesterde anöploidinin diğer belirteçleri.....	17
1.1.3.İlk trimester kombine tarama.....	17
1.2. İkinci trimester taraması.....	18
1.2.1.İkinci trimester biyokimyasal tarama.....	18
Maternal serum alfa fetoprotein.....	19
Human Koryonik Gonadotropin.....	21
Unkonjuge estriol.....	21
Üçlü test.....	21
İnhibin –A'nın eklenmesi - Dörtlü test.....	22
Diğer ikinci trimester biyokimyasal testleri	22
1.2.2.İkinci trimester ultrasonografik tarama.....	23
Majör yapısal anomaliler.....	24
Minör (soft) belirteçler.....	29
Genetik sonogram sonuçlarının değerlendirilmesi.....	30
1.3.Halen geliştirilmekte olan diğer tarama testleri ve belirteçler.....	33
1.3.1.Anne kanında fetal hücreler ve serbest DNA parçacıkları.....	33
1.3.2.Kullanıma girmesi planlanan yeni serum biyokimyasal belirteçleri.....	35
ADAM-12.....	35

Human plasental laktojen (HPL).....	35
2. Tarama testleri stratejileri ve değerlendirilmesi.....	36
GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	63
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	78
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	80
TABLolar DİZİNİ.....	81
EKLER	
EK -1: İNVAZİV PRENATAL TANI İŞLEM FORMU	
EK- 2: PRENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU ÖN YÜZÜ	
EK-3: PRENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU ARKA YÜZÜ	

ÖZET

Son yıllarda, gebelik yaşının giderek 35 yaş üzerine kayması ve ileri anne yaşı nedeniyle anöploidili bebek doğurma riskindeki artış ile beraber prenatal tanı önemli hale gelmiştir. Yaygın olarak uygulanan amniyosentezin invaziv bir girişim olması, sağlıklı fetus kaybı riski ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle ileri maternal yaş grubunda; invaziv olmayan, sensitivitesi yüksek, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli tarama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur.

Bu çalışmada ileri maternal yaş grubundaki gebelerde amniyosentez ve karyotip analizi ile ikinci trimester biyokimyasal tarama (Üçlü test) ve genetik ultrasonografinin (USG) kombine uygulanması ile gerçekleştirilen düzeltilmiş risk hesaplaması karşılaştırılmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, üçlü test ve genetik USG sonrasında, amniyosentez ve karyotip analizi yapılan 572 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak elde edilen veriler bu çalışmada kullanılmıştır. Hastalar hem biyokimyasal hem de USG bulgularına göre yüksek, orta ve düşük risk olmak üzere üçer ayrı risk grubuna ayrılmıştır. Toplam 412 olgu (%72) üçlü teste göre yüksek riskli, 94 olgunun ise (%16,4) orta riskli grupta olduğu izlenmiştir. Bu olgulara genetik USG doğrultusunda risk düzeltmesi yapıldığında; her iki grupta bulunan olgu sayısının 281 olduğu ve saptanan 20 anöploidi vakasının 18'inin bu popülasyon içinde yer aldığı izlenmiştir. Bu gruplar amniyosentez sonuçlarıyla karşılaştırıldığında üçlü testte yüksek riskle birlikte genetik USG sonucu riskli olan hastalarda, risksiz hastalara göre anöploidi rastlanma olasılığının 12,4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu iki tarama metodu birlikteliğinin anöplodileri %75 sensitivite ve %84,2 spesifisite ile saptadığı tespit edilmiştir.

Yapılan maliyet hesaplarında amniyosentez ve karyotip analizi yerine üçlü test ve genetik USG kullanılması durumunda toplam maliyetin yaklaşık 2/3'ü kadar azaltılmasının mümkün olabileceği bulunmuştur.

Sonuç olarak bu yöntem anöploidi tanınmasında düşük maliyetli ve amniyosentez gereksinimini azaltan bir strateji olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, Genetik Ultrasonografi, Üçlü Test

ABSTRACT

Comparison of Biochemical Risk Scoring and Genetic Sonography with Routine Amniocentesis and Caryotype Analysis in Advanced Maternal Age Pregnancies

In recent years, prenatal diagnosis is becoming more important as delayed pregnancy until ages over 35 becomes more common, thus increasing the aneuploidy risk due to advanced maternal age. Since amniocentesis is a widely used invasive procedure with risk of healthy fetus loss and high cost, there has been a need for developing non-invasive, highly sensitive, easily applicable, and low cost screening methods for the advanced maternal age group.

In this study amniocentesis and caryotype analysis versus corrected risk was calculated by the combined use of second trimester biochemical screening (triple test) and genetic ultrasonography (USG), and were compared among pregnant women in the advanced maternal age group.

Data was derived from retrospective analysis of hospital records of 572 patients who had amniocentesis and karyotype analysis after a triple test screen and genetic ultrasonography examination in Mersin University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynaecology Department. For each of the biochemical and USG signs, patients were grouped into three categories as high risk, moderate risk, and low risk. There were 412 cases (72%) in the high risk for the triple test, and 94 cases (16,4%) were in the moderate risk category. When corrected risk analysis using genetic USG was applied to these cases, we found that the total number in the high and moderate risk groups fell to 281, and 18 of the 20 aneuploidy cases were in this population. When compared with the amniocentesis results, patients with a high risk triple test and a high risk genetic USG result have 12,4 times more aneuploidy risk than the patients with low risk. In addition to this, the combination of these two screening methods is shown to detect aneuploidies with 75% sensitivity and 84,2% specificity.

According to the cost analysis results, it is possible to reduce the total costs by 2/3 if the triple test and ultrasonography were used instead of amniocentesis and karyotype analysis.

As a result, this method is seen to be a low cost strategy reducing amniocentesis needs in aneuploidy screening.

Keywords: Aneuploidy, Genetic Ultrasonography, Triple Test

GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda gerek sosyal gerek ekonomik ve gerekse infertilite tedavisinde alınan olumlu sonuçlar nedeniyle gebe kalma yaşı giderek ileri yaşlara doğru kaymaktadır¹. Tüm gebeler arasında 1970'li yıllarda 35 yaş ve üzeri olan grup %5'i oluştururken, bu oran günümüzde %20'nin üzerine çıkmıştır². İleri maternal yaş ile birlikte anöploidili (aneuploidy) çocuk doğurma riski artmaktadır³. 1960'lı yılların sonları ve 1970'li yılların başlarından itibaren amniyosentez ve karyotip analizinin uygulanır hale gelmesiyle gebelik sırasında Down Sendromu tanısı koymak mümkün olmuştur². Bu yıllardan itibaren amniyosentez ve karyotip analizi yapmak için kriter anne yaşının 35 ve üzeri olması kabul edilmiştir². American College of Obstetricians and Gynecologists'in (ACOG) 1976'daki tavsiyesi üzerine, ileri maternal yaşta gebelerde amniyosentez ve karyotip analizi yapılması rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır¹. Öte yandan amniyosentez işlemine bağlı olarak 1/270 oranında sağlıklı da olsa fetus kaybı riski mevcuttur³. Bu oran 35 yaşındaki bir kadının yaşa bağlı Down Sendromlu çocuk doğurma riskine eşittir³. Ayrıca bu yaş sınırı kullanıldığında normal fetusların büyük bir kısmı ve kısmen az sayıda etkilenmiş fetuslar yüksek riskli gruba dahil olmaktadır. Bu grubun tamamına rutin prenatal invaziv tanı yöntemlerinin uygulanması prenatal takipte maliyeti arttırmakla birlikte sağlıklı fetusların kayıp riskini de arttırmaktadır⁴. Amerika Birleşik Devletlerinde 1999 yılında yapılan bir çalışmada ileri maternal yaşta olan 16. gebelik haftasındaki 530 000 gebeye, sadece yaşa bağımlı kalarak amniyosentez uygulanması halinde %100 saptama oranı birlikte, 2 653 tane yöntemle bağlı sağlıklı fetus kaybı ile sonuçlanacak iken serum tarama ve genetik sonogram birleştirildiğinde %97,6 saptama hızında sadece 119 791 gebeye amniyosentez uygulanması gerekmiş ve bu da 599 tane yöntemle bağlı sağlıklı fetus kaybıyla sonuçlanmıştır⁵. Diğer taraftan her bir Down sendromlu fetusu saptamadaki maliyet, invaziv yöntemle 219 109 dolar iken; serum tarama ve genetik sonogram beraber değerlendirildiğinde 152 992 dolara düşmüştür⁵.

İnvaziv girişimin sakıncalarından kaçınmak için ileri maternal yaş grubundaki kadınlar arasında artan oranda üçlü test ve genetik sonogramın tercih edildiği, normal genetik sonogram ve üçlü test sonrasında bu kadınların çoğunun amniyosentez yaptırmadığı bildirilmiştir⁶.

Prenatal tanıda en önemli noktalardan birisi anormal fetusun saptanma hızını azaltmadan, invaziv yöntemle bağlı fetus kaybını en aza indirmekdir⁷. Amniyosentezin invaziv bir girişim olması, sağlıklı fetus kaybı riski olması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle; ileri maternal yaş grubunda noninvaziv, sensitivitesi yüksek, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli tarama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur².

Bu nedenlerle bu çalışmada ileri maternal yaş grubundaki gebelerde ikinci trimester biyokimyasal tarama testleri ve genetik ultrasonografi ile yapılan risk skorlaması ile rutin amniyosentez ve karyotipleme sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Anöploidi terimi kromozom sayısının olması gerekenden fazla veya az olması anlamına gelmektedir⁸. Normalde insanda 22 çift otozom ve 1 çift seks kromozomu vardır. Kromozom sayısı 1 fazla ise trizomi, 1 eksik ise monozomi, anormal sayıda haploid kromozom varsa poliploidi adı verilir⁹. Tüm gebelik ürünlerinin yaklaşık %8'i anöploididir ve bunlar ilk trimester abortuslarının %50'sini, tüm ölü doğumların ve neonatal ölümlerin %2-7'sini oluşturmaktadır⁹. Yaşamla bağdaşan ancak belirgin morbiditeye sahip olan kromozom defektleri, yenidoğanların %0,65'inde ortaya çıkar⁹. Down sendromu da yaşamla bağdaşan bir kromozomal anomalidir. Diğer tüm trizomiler gibi klasik olarak Down Sendromunun etiyolojisi (%96 olguda) mayoz bölünme esnasında kromozom çiftinin birbirinden ayrılamaması (nondisjunction) sonucu gamette fazladan bir ek kromozom bulunmasıdır. Bu yolla gelişen Down Sendromu olgularının %90'ında bu anomalinin anneden geldiği ve hastalık insidansının gebelik anındaki anne yaşı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde genetik bozuklukların prenatal dönemde tanınması ve saptanan patolojinin türüne göre gerekli önlemlerin alınması maternal ve fetal tıp biliminin temel amaçlarından biri haline gelmiştir¹⁰. Son yıllarda ultrasonografide gerek teknik özellik, gerekse kullanan hekimlerin bilgi, deneyim ve eğitimlerindeki gelişmeler sayesinde pek çok anomalinin erken teşhisi sağlanmış, bunların biyokimyasal testlerle kombine olarak kullanılmasıyla doğruluk oranları arttırılmaya çalışılmıştır¹⁰.

1. Prenatal Tanıda Kullanılan Tarama Testleri

1.1. İlk Trimester Taraması

Fetal anöploidi için birinci trimesterde tarama yapılabileceği on yılı aşkın bir süreden beridir bilinmektedir¹¹. Gebe kadınların gelişmekte olan fetusleri ile aralarında duygusal bağlanma, ileri gebelik dönemlerinde yapılacak olan bir terminasyon işlemi anne için psikolojik bir yıkım oluşturmasının yanında yapılacak işleme bağlı komplikasyon oranlarının artması nedeniyle erken gebelik dönemlerinde tarama daha önemli hale gelmiştir¹⁰.

1.1.1. Serum Biyokimyasal Belirteçleri

İlk kez 1997 yılında RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) çalışma grubu tarafından 15-22 gebelik haftalarında Down sendromu taramasında kullanılan spesifik serum belirteçleri kadar etkin

olabilecek, ilk trimester serum belirteçlerinden bahsedilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri ve günümüzde yaygın olarak kullanılanları Pregnancy Associated Plazma Protein-A (PAPP-A) ve serbest beta Human Koryonik Gonadotropindir (sb-HCG). İlk trimesterde trizomi 21'li fetusların anne kanında normal fetuslara oranla sb-HCG düzeyleri daha yüksek, PAPP-A düzeyleri ise daha düşüktür. Trizomi 18 ve 13'te ise hem sb-HCG hem de PAPP-A azalmıştır. Seks kromozomu anomalilerinde sb-HCG normal PAPP-A azalmıştır¹².

Serbest Beta HCG

Peptid bir iskelete karbonhidrat yan zincirlerinin bağlandığı, molekül ağırlığı 39 kDa olan glikoprotein yapısında bir hormondur. Birbirine kovalen olmayan bağlarla bağlanmış alfa ve beta olmak üzere iki alt üniteden oluşur. Alfa alt ünitesi 92 aminoasitten oluşur ve FSH (Folikül Stimulan Hormon), LH (Luteinizan Hormon), TSH (Tiroid Stimulan Hormon)'un alfa ünitesi ile aynı olup 6. kromozom üzerinde bulunan tek bir gen ile kontrol edilir. Beta alt ünitesindeki moleküler ve karbonhidrat farklılıklarından dolayı biyolojik aktivitelerindeki farklılık ve immunoassaydaki özgünlük ortaya çıkar. Beta alt ünitesi 19. kromozom üzerinde bulunan 7 gen lokusu tarafından kontrol edilir. Bu ünitenin 145 aminoasitlik iskeletinin karboksil ucunda 24 aminoasit gruplu benzersiz bir kuyruk yapısı vardır. Bu bölgede 4 adet glikozilasyon bölgesi vardır ve HCG'nin LH'dan daha fazla glikozillenmesinden ve dolaşımdaki HCG'nin yarı ömrünün daha uzun olmasından sorumludur¹³.

Tüm insan dokuları tarafından sentezi yapılabilirken, esas salınım yeri plasentada sinsityotrofoblastlardır. Karbonhidrat içeriği fruktoz, galaktoz, mannoz, galaktozamin, glukozamin ve sialik asitten oluşur. Diğer karbonhidratlar biyolojik fonksiyon için önemli iken sialik asit yarı ömrün belirleyicisidir¹³.

HCG'nin gebelik esnasında bilinen en önemli fonksiyonu, ovulasyonun 8. gününde, implantasyondan bir gün sonra luteo-plasental dönüşüm olana kadar progesteron salınımı için gerekli hormonal stimulasyonu sağlamaktır. Gebeliğin 7. haftasına kadar olan sürede korpus luteumun varlığını sürdürebilmesi tamamen HCG'ye bağımlı iken, yedinci haftadan onuncu haftaya kadar corpus luteumun yerini yavaş yavaş plasenta alır ve onuncu haftadan sonra corpus luteumun alınması steroid çekilme düşüğüne neden olmaz¹³. Kesin olarak kanıtlanmış olmamakla birlikte HCG'nin ikinci bir fonksiyonu da erken fetal

dönemdeki testiste steroid sentezini uyararak erkek yönünde gelişmenin sağlanması için androjen üretimini başlatmaktadır¹³.

Gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte anne serumunda sb-HCG molekülleri artmaktadır. Beta HCG'nin ancak %1'inden azı serbest formda bulunmaktadır. Böbreklerde yıkılan beta HCG'nin son ürünü beta cor HCG'dir¹⁰.

Trizomi 21 tanısı alan 12. gebelik haftasındaki annelerin serumlarında sb-HCG konsantrasyonu yüksek saptanmaktadır. Normal gebelik için değer 1 MoM olarak alındığında trizomi 21'li gebeliklerde yaklaşık 2 MoM olarak bulunmaktadır¹². Total beta HCG'de ise bu fark izlenmemektedir (1,3 MoM'dan daha az). İlk trimesterde total HCG düzeyinin serbest beta HCG'ye göre daha az belirleyici olduğu, serbest beta HCG'nin ölçülmesi için en iyi zamanın 10–13 haftalar olduğu bildirilmiştir¹⁴. Wald ve arkadaşları SURUSS çalışmasında anne yaşı ile birlikte serbest beta HCG'nin Down sendromu tespit oranını %44 olarak bildirmektedir¹⁵.

Pregnancy Associated Plazma Protein-A (PAPP-A)

Gebelikte trofoblast hücrelerinden yoğun olarak salınan, molekül ağırlığı yaklaşık 500 kDa olan heterotetramerik kompleks yapıda bir glikoproteindir. Pappalysin 1 olarak da adlandırılan PAPP-A gebelik boyunca doğuma kadar artan miktarlarda salgılanmaktadır. Ondördüncü gebelik haftasına kadar amniyon sıvısında tespit edilememektedir¹⁰. Çinko metalloproteinaz metzincin ailesinin 5 üyesinden birisidir. (Diğerleri ADAM/ADAMTS, MMP, Astacinler ve Serralysinlerdir) Ölçülebilir miktarlarda gebe olmayan kadınlarda ve erkeklerde de tespit edilmiştir. Biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4 ve 5'in (IGF-BP 4 ve 5) spesifik proteazıdır. PAPP-A IGFBP-4 ve 5'i parçalayarak insülin benzeri büyüme faktörünü açığa çıkarır. Böylece IGF'nin lokal olarak biyoyararlanımı ve mitojenik aktivitesi regüle edilir^{16,17}.

Trizomi 21'li gebelerde PAPP-A sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir¹⁸. Gebelik haftası ilerledikçe trizomi 21'li gebelerle normal gebeler arasındaki bu fark giderek azalmaktadır. Normal fetus taşıyan gebelerde PAPP-A 1 MoM olarak alındığında trizomi 21'li fetus için 0,44 MoM, trizomi 18 ve 13 için 0,32 MoM olarak bildirilmektedir¹⁸. PAPP-A'nın anne yaşı ile birlikte Down sendromu yakalama oranı SURUSS çalışmasına göre 13. gebelik haftasında %40 olarak bildirilmiştir¹⁵.

The Multicenter Biochemistry, Ultrasound and Nuchal Translucency (BUN) ve First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) çalışmalarında PAPP-A düzeyinin düşük olması ile plasental disfonksiyon, ablasyo placentae, preterm membran rüptürü, preterm doğum, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir¹⁹.

PAPP-A ve sb-HCG Kombinasyonu

PAPP-A'nın Down sendromu yakalama oranı %40 iken, sb HCG için bu oran %44 dür. Her iki belirtecin birlikte kullanılmasıyla saptama oranının %5 yalancı pozitiflikle %60- 65'e çıktığı bildirilmektedir¹¹.

1.1.2. Ultrasonografik Tarama

Ense Saydamlığı (NT: Nuchal Translucency)

Ense kalınlaşması veya artmış ense kalınlığı kavramı; Langdon Down tarafından, 1866'da gözlenen ve tanımlanan Down sendromunda çocukların enselerinin gövdelerine göre daha kalın olması şeklinde tarif edilmiştir. Fraser ve Mitchel, 1876'da bu durumun ileri anne yaşıyla ilgili olduğunu bildirmiş; ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler sonrasında NT ancak 20. yüzyılın sonlarında klinik değerlendirmedeki yerini almıştır¹⁰. İlk defa Benacarref ve arkadaşları, tarafından 2. trimester ultrasonografisinde trizomi 21 bulunan fetuslarda ense kalınlığı tespit edilmiş, 1992'de Nicolaides ve arkadaşları ilk trimesterde fetal karyotipleme ile taranan fetusların bir kısmında ense ödemi gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Nicolaides ve arkadaşları, bu çalışmalarında ense ödemi olan fetuslarda genetik sendromlar, kardiyak defektler ve anöploidi prevalansını yüksek bulmuşlardır²⁰. Ense saydamlığını mid sagittal düzlemde, nötral pozisyonda fetal boyunda, yumuşak dokunun dorsal sınırı ile cildin doğrusal sınırı arasındaki ekolusent aralık olarak tanımlamışlardır²⁰. Nicolaides ve grubu, NT ölçümünü, ilk trimester anöploidi tarama metodu olarak kullanılmasının tohumlarını atmıştır²¹. Ense saydamlığı artışı ile anöploidiler arasında yakın bir ilişki bulunduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır²². Snijders ve arkadaşları, 1998 yılında yayınladıkları geniş, çok merkezli araştırmanın sonucunda Down sendromu taramasında ense saydamlığı ölçümünü yüksek duyarlılığı olan bir yöntem olarak bildirmişlerdir²³. Bu erken yayınlara kadar olan sürede ense saydamlığı artışı ile ilişkili olan değişik fetal yapısal fonksiyonel ve

genetik anormallikler rapor edilmiştir^{24,25}. Tablo 1’de öploid (euploid) fetuslarda artmış ense saydamlığı ile ilişkili fetal anormallikler görülmektedir²⁰.

Fetal Medicine Foundation (FMF), ense saydamlığını “Birinci trimesterde boynun arka tarafında biriken sıvı, septalı olup olmamasına, sadece ensede bulunmasına ya da tüm vücudu zar gibi sarmasına bakmaksızın “NT” terimi ile ifade edilir.” şeklinde tanımlamıştır¹². Ense ödeminin açıklanmasını hedefleyen birkaç mekanizma mevcuttur²⁶. Kollajen ve matriks proteinlerini kodlayan genler 21, 18 ve 13. kromozomlar üzerinde bulunmaktadır. Trizomik fetuslarda artmış olan kromatin doza bağımlı olarak bu kollajen subtiplerinin aşırı üretimine sebep olmaktadır²⁷. Trizomik fetuslarda belki de ekstraselüler matriks içerisindeki temel substans ve kollajen proteinlerinin aşırı üretimi sonucunda, artmış doku hidrasyonu veya elastisitesi ense ödemi olarak belirmektedir^{28,29}. Fetal anemi ve hipoproteineminin de ense ödemi ile ilişkili olduğunu bildiren, onkotik açıklama mekanizmasını destekleyen raporlar vardır³⁰. Kalp yetersizliği ense ödemi sebebi olarak bildirilmiştir^{31,32}. Yapısal kardiyak defektler artmış ense saydamlığı olan fetuslarda daha fazla öngörülebilir^{33,34,35}. Bu durum intrakardiyak ve duktus venozus doppler dalga formları anormalliklerine sebep olur. Zaten bunun da artmış ense saydamlığı ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır^{36,37,38}.

Bununla birlikte kardiyak anomalili fetuslar her zaman aynı şekilde artmış ense saydamlığına sahip değildirler ve ense ödemi olan fetuslarda hemodinamik sirkülasyon yetersizliği güvenilir olarak gösterilememiştir^{39,40,41}.

Böylece kardiyojenik hipotezin, ikizden ikize tranfüzyon sendromunun artmış ense saydamlığı ile muhtemel ilişkisi haricinde, deneysel desteği azdır²⁶. Üçüncü mekanizma gecikmiş veya anormal lenfatik gelişme hipotezidir^{42,43}. Normal lenfajioeneziste vasküler endotelial hücrelerden juguler lenfatik kese farklılaşır. Bu endotelial hücreler lenfatik kanalların iç yüzünü döşeyerek interstisyel sıvının tekrar merkezi dolaşıma katılımını sağlarlar. Bu işlem normalde yaklaşık onuncu gebelik haftasında tamamlanır⁴⁴. Bekker ve arkadaşları gecikmiş lenfanjiyogenez ile ilişkili olarak artmış NT’nin ultrasonografik olarak saptanabilen şişmiş juguler kese ile yüksek derecede ilişkili olduğuna dair kanıtlar buldular. Öyle ki ilerleyen zamanda juguler kese boyutları da NT gibi azalmaktadır^{45,46}. Anöploid fetuslarda histolojik ve

immunohistokimyasal çalışmalarla anormal endotelial gelişmenin ve jugüler lenfatik kese içerisine farklılaşmanın bozulmuş olduğu gösterilmiştir⁴⁷.

TABLO 1:Öploid Fetustarda Artmış Ense Kalınlığı ile İlişkili Fetal Anormallikler²⁰

Merkezi sinir sistemi	Aort koarktasyonu	Genetik sendromlar	Osteogenezis
Akrani/ Anensefali	Aort stenozu	Fowler sendromu	imperfekta
Korpus kallosum	Ventrikülokoroner fistül	Joubert sendromu	Roberts sendromu
agenezisi	Cantrell pentalojisi	Treacher-Collins	Kısa kaburga polidaktili
Kraniosinostozis	Abdominal /	sendromu	sendromu
Dandy Walker	gastrointestinal/	Di-George sendromu	Sirenomeli
malformasyonu	genitoüriner defektler	Fryn sendromu	Talipes ekinovarus
Ensefalosel	Kloakal ekstrofi	Nance-Swenwey	Tanatoforik dwarfizm
Holoprozensefali	Omfalosel	sendromu	VACTER
İniensefali	Gastroşizis	Beckwith-Widemann	Vitamin D ye dirençli
Makrosefali	Duedenal atrezi	sendromu	raşitizm
Mikrosefali	Özefagial atrezi	Noonan sendromu	Nöromusküler
Spina bifida	İnce barsak	Smitz-Lemli-opitz	defektler
Trigonosefali C	obstrüksiyonu	sendromu	Fetal akinezi
Ventrikülomegali	Crohn hastalığı	Brachman-DeLange	deformasyon sequence
Yüz ve ense	Ambiguous genitalia	sendromu	Myotonik distrofi
anormallikleri	Konjenital adrenal	Pearlman Sendromu	Spinal musküler atrofi
Agnati/ mikrognati	hiperplazi	Stickler sendromu	Fetal anemi
Facial cleft	Konjenital nefrotik	Sınıflandırılmayan	Diamond-Blackfan
Mikroftalmi	sendrom	sendrom	anemisi
Kistik higroma	Hidronefroz, obstrüktif	İskelet defektleri	Konjenital eritropoetik
Lipoma	üropati	Akondrogezezi	porfiri
Toraks ve kalp	Hipospadias	Akondroplazi	Diseritropoetik porfiri
defektleri	İnfanıl polikistik böbrek	Asfiksiating torasik	Fankoni anemisi
Kistik adenomatoid	Meckel –Gruber	distrofi	Parvovirus B19
malformasyon	sendromu	Blomstrand	enfeksiyonu
Diafragma hernisi	Megasistis	osteokondrodizplazisi	Talasemi
Atrioventriküler septal	Renal agenezi	Kampomelik dwarfizm	Diğer defektler
defekt	Multikistik displastik	Kleidokranial displazi	Vücut stalk anomalisi
Ventriküler septal defekt	böbrekler	Hipokondroplazi	Konjenital lenfödem
Büyük damarların		Hipofosfatazi	Myoklonik ensefalopati
transpozisyonu		Jarcho-Levin sendromu	İmmun yetersizlik
Pulmoner stenoz		Kifoskolyozis	sendromu
Fallot tetralojisi		Ekstremitte redüksiyon	Ciddi gelişme geriliği
		defekti	CHARGE birlikteliği

Genişlemiş jugüler lenfatik kese ve artmış ense saydamlığının etyolojisi olarak gösterilen gecikmiş endotelial yapılanmanın da olası iki mekanizması; zayıf endotelial migrasyon ve hücrel adezyon bozukluğudur. Artmış ense saydamlığı etyolojisinde endotelial hücre disfonksiyonu hipotezi, kardiyovasküler defektlerle ense saydamlığı arasındaki önemli bağlantıyı sağlayabilmesi açısından da ilginçtir^{42,43,44}.

İlk trimester tarama programında kistik higromanın farklı bir belirti mi yoksa ileri derecede artmış NT'nin bir belirtisi mi olduğu konusunda bir tartışma mevcuttur²⁶. Kistik higromanın prenatal olarak tanınması yüksek oranda anöploidilerle ilişkilidir. Bu ilişki yaklaşık olarak Turner sendromlu vakaların %60–70'ini ve trizomilerin %20'sini kapsar^{48,49}. İngiltere kaynaklı çok merkezli bir çalışmada, yaklaşık 100.000 gebede kistik higromayı bir alt grup olarak ayırmadan NT ölçülmüş trizomi 21'li fetuslarda NT 1–10 mm arasında saptanmıştır. Turner sendromlu bebeklerin %87'sinde ise NT gestasyonel yaşa göre 95 persantilin üzerinde bulunmuştur⁵⁰. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) çalışmasında araştırmacılar genişlemiş olan NT aralığının fetus boyunca uzaması ve septasyonların net olarak görülmesi durumunda bu fetusları çalışmadan çıkarıp kistik higroma olarak ayırarak onları ayrıca incelemişlerdir⁵¹. Böylece kistik higromanın karyotipik anormalliklerin prevalansının %50'si ile ilişkili olduğu, en sık trizomi 21 (%19) ve Turner sendromunda (%14) bulunduğu belirlenmiştir.

Ense saydamlığının yüksek duyarlılıkta ve güvenilir bir tarama testi olabilmesi için ölçümün yeterli eğitim almış kişilerce, standardize edilmiş tekniğine uygun olarak yapılması gerekmektedir. Bu nedenle NT ölçümünde standardizasyonun sağlanması için FMF tarafından belirlenen şartlar genel kabul görmektedir¹².

Ense saydamlığı ölçümü için en uygun dönem 11–13 hafta 6 gün arasındır. CRL (Crown Rumb Length: Baş-Popo mesafesi) en az 45 mm ve en fazla 84 mm olmalıdır.

Ense saydamlığı ölçümü için en erken dönemin 11. gebelik haftası olarak belirlenmesinin iki nedeni vardır. Birincisi; 10.gebelik haftasından önce yapılan CVS'lerde (Koryon Villus Örnekleme) ekstremitte amputasyon riskinin artmış olması, ikincisi ise pek çok major fetal anomalinin NT ölçümü sırasında 11. haftadan itibaren tanınabilmesidir.

Ense saydamlığı ölçümü için üst limitin 13 hafta 6 gün olarak kabul edilmesinin nedenleri ise şunlardır; birinci neden; eğer gebelik sonlandırılacak ise ikinci trimester yerine bu işlem birinci trimesterde yapılmış olur. İkincisi; ense arkasında sıvı birikimi 14–18. hafta arasında daha azdır. Üçüncüsü; 14. haftadan sonra fetus genellikle vertikale yakın bir pozisyonda durduğu için ultrason muayenesi sırasında fetusu yatay ile paralel duruma getirmek daha zordur. Bu neden ile 10–13. hafta arasında NT ölçebilme oranı %98–100 olmasına karşın 14. haftada bu oran %90'a düşer.

Fetal Medicine Foundation kriterlerinden türetilen Amerika Birleşik Devletlerinde Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) programı tarafından tanımlanan uygun NT ölçüm kriterleri de mevcuttur. NTQR kriterleri FMF kriterleriyle benzer özellikte olmakla birlikte FASTER çalışmasında olduğu gibi NT ölçümünün 10 hafta 3 gün ile 13 hafta 6 gün arasında veya CRL en az 38, en fazla 84 mm arasında iken yapılabileceğini bildirmektedir.

Nazal Kemik

İlk trimester taramasında nazal kemiğin yokluğunun yüksek riskli kadınlarda Down sendromu ile yüksek oranda ilişkili olduğu 2001 yılında Cicero ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır⁵². Daha sonraki çalışmalarda da bu bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda Down sendromlu fetusların %65–70 inde nazal kemik yok iken normal fetuslarda bu oran sadece %1 olarak bildirilmiştir^{53,54,55,56}. Nazal kemik yokluğu genel popülasyonda ilk trimesterde bağımsız bir belirteç olarak çalışıldığında ise duyarlılığının düşük (%8-%17) olduğu bulunmuştur^{57,58}. Nazal kemik taramasının kullanım amacı NT ve serum belirteçleri ile kombine ilk trimester taramasında orta derecede risk bulunan kadınların değerlendirilmesinde risk hesabı performansını iyileştirmektir^{59,60}. Nazal kemiğin varlığı anöploidi riskini düşürmektedir²⁶. Nazal kemik değerlendirilmesinin ana yararı Down sendromu tespit oranını %90'dan aşağı düşürmeden tarama pozitif oranı %2,5 veya altına düşürmesidir^{60,61,62,63}.

Ultrason ile NT kalınlığı ve nazal kemiğin olup olmasını, anne serumunda serbest b-hCG ve PAPP-A ölçümü ile birleştirerek risk hesaplaması yapan trizomi 21 taramasının performansını değerlendirilmek için, 11–13 hafta 6 gün arası 100 trizomi 21'li ve 400 kromozomal normal olgu ile Cicero ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladığı kontrollü çalışmada Trizomi 21'i yakalama oranı %97, yanlış pozitiflik %5 olarak bulunmuştur⁶⁴.

Birinci Trimesterde Anöploidinin Diğer Belirteçleri

Triküspit kapak ve duktus venozus doppleri, baş-popo mesafesi (CRL), maksilla uzunluğu, tek umbilikal arter, megasistis, egzomfalus, plasenta hacmi ve kalp atım hızının da diğer ultrasonografik belirteçler olarak birinci trimester anöploidi taramasında kullanılabileceği FMF tarafından bildirilmektedir¹².

Anormal fetal doppler akımının Down sendromu ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır^{65,66}. Anöploid fetuslarda özellikle Down sendromlu olanlarda atrial kasılma esnasında triküspit kapakta regürjitasyon ve duktus venozusta ters akım oluşur. Nicolaidis ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı; 5000'den fazla 10–13 hafta 6 gün arası gebeliği kapsayan çalışmada 280 trizomi 21'li olgu saptanmıştır⁶⁷. Trizomi 21'li olguların %80'inde ve kromozomu normal olan fetusların %5'inde duktus venozus muayenesinde anormal akım varlığı gözlemlenmiştir. Anormal duktal akım ile NT kalınlığı arasında neredeyse yok denecek kadar zayıf bir ilişki bulunması üzerine duktus venozus muayenesinin, NT ölçümü ile birleştirildiğinde, trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırabileceğini düşünmüşlerdir. Duktal akım muayenesinin zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir inceleme olması nedeni ile rutin ilk trimester taramasına eklenip eklenemeyeceği henüz kesinlik kazanmamıştır¹². Ancak fetal NT ve anne serumu biyokimyasal testleri ile yapılan tarama sonucu sınırda olan olgularda, hastaya ait riskin yeniden değerlendirilmesi amacıyla, bazı özel merkezlerde kullanılabileceği bildirilmiştir¹².

Birinci trimester taramasının ek yararları da vardır. Bunlar gebeliğin doğru olarak günlenmesi (dating), çoğul gebeliklerin erken tanınması ve koryonisite, bazı yapısal anomalilerin erken tanınması, danışmanlık ve erken terminasyon opsiyonlarının belirlenmesi, anormal plasental lokalizasyon, uterin anatomi ve adneksiyel değerlendirme sayılabilir^{26,68}. Pregnancy Associated Plazma Protein-A düzeyinin düşük olması ile plasental disfonksiyon, ablasyo plasenta, preterm membran rüptürü, preterm doğum, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir¹⁹.

1.1.3. İlk Trimester Kombine Tarama

Trizomi 21'li ya da normal fetusların NT'leri ile anne serumundaki sb-HCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilgi yoktur. Bu nedenle tek

başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak kullanılmalıdır⁶⁹.

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çok merkezli geniş prospektif çalışmalar sonucunda ilk trimester kombine tarama sonucunda %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromu yakalama yüzdesi ortalama %84 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

TABLO 2: Kombine İlk Trimester Tarama Prospektif Çalışma Sonuçları⁸

Çalışma	Hasta Sayısı	Down sendromlu vaka sayısı	Tespit oranı
BUN ¹¹	8.216	61	% 79
FASTER ¹⁶⁸	33.557	84	% 83
SURUSS ¹⁵	47.053	101	% 83
OSCAR ¹⁶⁹	15.030	82	% 90
TOPLAM	103.856	328	% 84

Nicolaides ve arkadaşlarının 75 821 hasta ile yaptığı 2005 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmalarında ilk trimester kombine tarama testi trizomi 21 yakalama oranı %5 yanlış pozitiflik ile yaklaşık %90 olarak bulunmuştur⁷⁰.

Trizomi 18 ve 13'te anne serum sb-HCG ve PAPP-A düşüktür. Seks kromozomu anomalilerinde sb-HCG normal PAPP-A azalmıştır. Paternal kaynaklı Triploidide sb-HCG belirgin, PAPP-A hafifçe azalır. Maternal triploidide sb-HCG ve PAPP-A belirgin şekilde azalır. NT ve bu serum belirteçlerinin ortak kullanımı kromozomal anomalilerin %90'ını trizomi 21 taramasındaki yanlış pozitiflik oranının %1 fazlasıyla tanıyabileceği bildirilmektedir^{12,26,71}.

1.2. İkinci Trimester Taraması

1.2.1. İkinci Trimester Biyokimyasal Tarama

İkinci trimesterin erken dönemlerinde anne serumundan çeşitli belirteçlerin ölçülerek Down sendromu taraması yapılması prenatal bakımın rutin bir parçası haline gelmiştir¹⁰. Alfa-feto protein (AFP) düzeyi yüksekliği açık nöral tüp defeklerinin tarama testi olarak 1980'li yılların ortalarından beri kullanılmaktayken, 1984 yılında Merkatz ve arkadaşları tarafından Down sendromlu gebeliklerde AFP düzeyinin düşük olduğu raporlanmıştır⁷². Sonraki birkaç yıl içerisinde HCG ve unkonjuge estriol'ün (uE3) de Down sendromu riski

için fikir verici olduğu gösterilmiştir^{73,74,75}. Wald ve arkadaşları tarafından 1988 yılında bu üç belirteç ile birlikte anne yaşı birleştirilerek çoklu belirteç tarama testi (Multipl marker test; daha sonraki adı üçlü test) önerilerek prenatal taramada iyileşme sağlanmıştır⁷⁶.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 1990'lı yılların ortalarında yayınladığı bültenle, 35 yaş altındaki tüm gebe kadınlara ve ileri maternal yaşta olup invaziv test (amniyosentez) yaptırmak istemeyen kadınlarda risk belirlenmesi için üçlü testi önermiştir^{77,78}.

Maternal Serum Alfa Fetoprotein (MSAFP)

Alfa fetoprotein 590 amino asitten oluşan, molekül ağırlığı 69.000 dalton olan yapısında %34 oranında karbonhidrat içeren, tek polipeptid zincirli bir glikoproteindir⁷⁹. Dördüncü kromozomun q kolu üzerindeki gen ile kontrol edilir⁷⁹. İntrauterin dönemde ilk olarak yolk sak hücreleri tarafından, sonra da fetal karaciğerden salınır. Bundan başka fetal gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salındığı ileri sürülmektedir⁸⁰. Molekül ağırlığı ve aminoasit dizilimi albumine çok benzemektedir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte fetus kanında steroid hormon taşıyıcısı olarak görev yaptığı düşünülmektedir¹⁰.

Fetal serumda AFP düzeyi birinci trimester sonunda en yüksek seviyeye ulaşır. Bu dönemde artık sadece karaciğerden sentez edilmektedir. Daha sonra yavaş yavaş seviyesi düşmeye başlar. Bu düşüşün sebeplerinden birisi karaciğerden yapımın azalması diğeri ise fetal serumun artması sebebiyle dilusyonel olduğu düşünülmektedir⁸¹. Amniyotik sıvıda 12–14. haftada en yüksek seviyeye ulaşan AFP'nin esas kaynağı fetal idrardır. Daha sonra miktarı haftada %12 azalır.

Maternal serum alfa-feto protein düzeyi ise 32. gebelik haftasına kadar giderek artar. Fetal serum AFP düzeyi 12–14 haftadan itibaren giderek düşerken MSAFP düzeyinin artış sebebi trofoblast villus yüzeyi ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin gebelik haftası ile giderek büyümesine bağlanmaktadır^{10,79}. Fetal serum AFP düzeyinin amniyotik sıvı AFP düzeyinden yaklaşık 150-200 kat, MSAFP düzeyinden 50.000-100.000 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir^{81,82}. Fetal AFP'nin anneye geçişi %75–96 transplasental difüzyon, %6–10 membran difüzyonu ile olmaktadır. Nöral tüp defekti varlığında önce amniyotik sıvıdaki AFP artar ve membran difüzyonu ile anne serumuna

geçer. Membran difüzyonu ile geçiş %6–10 düzeyinde olduğu için bu artış anne serumuna pek yansımamaktadır. Bu nedenle nöral tüp defektlerinde MSAFP ölçümü tarama testinden öteye gidememektedir¹⁰. MSAFP ölçümü için en uygun zaman 16–18. gebelik haftalarıdır. Bu haftalarda etkilenmiş ve etkilenmemiş olan fetuslar arasındaki biyokimyasal belirteçlerin serum düzeyleri arasındaki fark en fazladır. Anne ağırlığı ile MSAFP arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. İnsüline bağlı diabette MSAFP düzeyi her hafta için %20–40 daha düşük düzeyde bulunmaktadır. Tam olarak ispatlanamamış olmakla birlikte sigara içenlerde MSAFP düzeyinin normale oranla daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür⁸³. MSAFP konsantrasyonu ile ilişkili durumlar Tablo 3'te bildirilmiştir⁸⁴. MSAFP değerinin yüksek olduğu, başka bir bulgusu olmayan hastalarda %20–38 oranında kötü obstetrik sonuçlarla karşılaşıldığı gösterilmiştir⁸⁵.

TABLO 3: Anormal MSAFP Konsantrasyonları ile İlişkili Durumlar⁸⁴

MSAFP'yi yükselten sebepler		Azaltan sebepler
Nöral tüp defektleri	Konjenital cilt defektleri	Kromozomal trizomiler
Pilonidal kistler	Kloakal ekstrofi Plasental koryoanjiomata	Gestasyonel trofoblastik hastalık
Özefagus veya	Ablasyo plasenta	Fetal ölüm
İntestinal obstrüksiyon	Plasenta accreata	Maternal ağırlığın
Karaciğer nekrozu	Oligohidramniyos	yüksek bildirilmesi
Kistik higroma	Preeklampsi	Gebelik haftasının
Sakrokoksigeal	Çoğul gebelik	yüksek bildirilmesi
teratom	Düşük doğum ağırlığı	
Omfalozel	Fetal ölüm	
Gastroşizis	Maternal ağırlığın düşük	
Üriner obstrüksiyon	bildirilmesi	
Renal agenezi	Gebelik haftasının düşük	
Polikistik böbrek	bildirilmesi	
Konjenital nefroz	Maternal hepatoma veya	
Osteogenezis	teratoma	
imperfekta	Siyah ırk	

Down sendromlu gebeliklerde ikinci trimesterde MSAFP düzeyinin normalden daha düşük olduğu ilk defa 1984 yılında Merkatz ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁷². Daha sonra Wald ve Cuckle da normal populasyonda MSAFP değeri 1 MoM olarak kabul edildiğinde Down sendromlu gebeliklerde bu değer 0.75 MoM olduğunu göstermişlerdir⁸⁶. Down sendromlu fetuslarda AFP düzeyinin düşük olma sebebi fetal karaciğerde AFP'nin yetersiz yapımına

bağlıdır. Bu nedenle FSAFP ve amniyotik sıvıdaki AFP düzeyleri de azalmıştır⁸⁷.

Tarama testi olarak anne yaşı ile birlikte MSAFP kullanılırsa Down sendromu yakalama oranı %6,8 yanlış pozitiflikle %40 olarak bulunmaktadır¹⁰.

Human Koryonik Gonadotropin (HCG)

Günümüzde trizomi 21 taramasında en etkili serum belirteci HCG'dir. Beklenen adet tarihindeki HCG düzeyi 100 IU/l iken 70. günde en yüksek seviyesi olan 100.000 IU/l'ye ulaşmaktadır. HCG'nin biyokimyasal özellikleri bölüm 1.1.1'de incelenmiştir.

İkinci trimester taramasında ilk trimester taramasından farklı olarak total beta HCG düzeyi kullanılmaktadır. Serbest beta HCG düzeyinin çok düşük olması nedeniyle ölçüme eklenmesi veya eklenmemesi sonucu değiştirmemektedir. Mekanizması bilinmemekle birlikte Down sendromlu gebeliklerde beta HCG düzeyi normalin yaklaşık 2 katına kadar çıkabilmektedir¹⁰. Anne yaşı ile birlikte HCG'nin Down sendromu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle %49 olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Ankonjuge Estriol (Unkonjuge Estriol: uE3)

Sinsityotrofoblastlarda fetal prekürsörlerden sentezi gerçekleşen steroid yapıda bir hormondur. Kolesterolden fetal adrenalde sentezlenen dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) fetal karaciğerde 16-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile 16 alfa hidroksi DHEA-S'a çevrilir. Plasental sülfataz enzimi ile dekonjuge edildikten sonra ortaya çıkan ürün aromataz enzimi ile aromatize edilerek unkonjuge estriol (uE3) elde edilir¹⁰. Down sendromlu fetuslarda karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak uE3 düşük bulunmaktadır.

İlk defa 1988 yılında Canick ve arkadaşları tarafından Down sendromlu gebeliklerde, normal gebeliklere oranla anne serum uE3 düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmiştir. Normal gebelik için uE3 oranı 1 MoM alındığında Down sendromlu gebelik için 0,79 MoM olduğu tespit edilmiştir⁸⁸.

Üçlü Test

Maternal kanda AFP, HCG ve UE3 düzeyleri ölçülerek yapılan üçlü test American College of Obstetricians and Gynecologists'in 1994 ve 1996 yıllarında yayınladığı bültenlerden sonra rutin gebe takibindeki yerini almıştır^{77,78}. Down sendromlu bebek taşıyan annelerde serum AFP ve uE3 düzeyleri ortalamadan düşük (Sırasıyla 0.74 ve 0.79 MoM) HCG düzeyi ise yüksek (2,06 MoM ve

üzeri) olarak bulunmaktadır⁸. Her üç parametrenin yaşla birlikte korelasyonu sonrasında saptama oranı %65'lere çıkmaktadır¹⁰.

İnhibin-A'nın Eklenmesi - Dörtlü Test

İnhibin alfa ve beta alt ünitelerinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur. Hipofiz ön lob gonadotropin hormonlarından folikül stimule edici hormonun (FSH) salınımını spesifik olarak inhibe ettiği için 1930 yılında bu isim verilmiştir⁸⁹. Van Lith ve çalışma arkadaşları immunoassay yöntemi kullanarak tüm formlarını ve alfa alt ünitesini ölçerek, Down sendromlu gebeliklerde ikinci trimesterde maternal serum total inhibin düzeylerinin artma eğiliminde olduğunu raporlamışlardır⁹⁰. Total inhibin yerine sadece dimerik inhibin-A ölçümünün Down sendromlu gebeliklerde daha fazla yükseldiğinin gösterilmesi üzerine 1996 yılında Wald ve arkadaşları tarafından üçlü teste inhibin-A eklenmesinin tarama testinin performansının belirgin olarak yükseldiğini bildirmişler, bu testi dörtlü marker tarama testi (Quad test / Quadruple test) olarak önermişlerdir⁹¹.

Değişik çalışmalarda inhibin-A'nın üçlü testte eklenmesi ile tespit oranı 6–11 puan artarak %5 yanlış pozitiflikle %80'e ulaştığı bildirilmektedir⁸⁹. SURUSS ve FASTER çalışmalarında da elde edilen benzer sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

TABLO 4: İkinci Trimester Tarama Test Performansları⁸⁹

Belirteçler	% 5 Yanlış Pozitiflik Oranı ile Saptama Hızı	
	SURUSS¹⁵	FASTER¹⁶⁸
AFP + HCG	% 66	-
AFP + HCG + uE3	% 74	% 70
AFP + HCG + uE3 + İnhibin-A	% 81	% 81

Diğer İkinci Trimester Biyokimyasal Testleri

Beta Cor HCG

Cuckle ve arkadaşları 1994 yılında ikinci trimesterde Down sendromlu bebek taşıyan gebelerde idrarda beta core-HCG'nin arttığını göstermişler ve %5 yanlış pozitiflikle tespit oranını %80 olarak bildirmişlerdir⁹². Ancak daha sonraki çalışmalarda bu oranın %20–43 civarında olduğu gösterilmiştir⁹³.

Hiperglikozile HCG

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HCG'nin özel bir çeşidi olan hiperglikozile HCG (h-HCG) bulunmuştur (Diğer adı invaziv trofoblastik antijen: ITA). Hiperglikolize HCG'nin Down sendromu tarama belirteci olarak potansiyel değeri olduğu bildirilmiştir. Hiperglikolize HCG'nin molekül yapısı 3 karbonhidrat zinciri içerdiği için daha komplekstir ve karbonhidrat içeriği normal HCG'den daha fazladır. Bu HCG formu sıklıkla koryokarsinomda ve gebeliğin ileri haftalarından ziyade ilk trimesterde daha sıklıkla bulunur⁸⁹. Cole ve arkadaşları, h-HCG düzeyinin ikinci trimesterde, anne serum ve idrarında Down sendromlu gebeliklerde normal gebeliklere oranla daha fazla yükselme eğiliminde olduğuna dair kanıtlar elde etmişlerdir. Hiperglikolize HCG'deki bu artışın HCG'nin kendisinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir^{94,95,96}. Anne kanında ve idrarındaki h-HCG düzeyleri ile yapılan ilk çalışmalar çok ümit verici bulunmuş, Down sendromu için tarama oranı 3,5–4,5 MoM aralığında, anne yaşından bağımsız olarak %5 yanlış pozitiflikle %60 olarak bildirilmiştir. Palomaki ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmalarında medyan h-HCG düzeyi 3,5 MoM olarak bulunmuş, dörtlü testin h-HCG veya HCG ile yapılmasının herhangi bir etkisinin olmadığı, her ikisiyle de yapılan dörtlü test sonucunda %5 yanlış pozitiflikle %79 tespit oranı sabit kaldığı bildirilmiştir⁹⁷.

Son zamanlarda yapılan 2 çalışmada idrar kaynaklı h-HCG'nin kullanımı ile dörtlü testte tarama performanslarında iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. SURUSS çalışmasında dörtlü teste h-HCG (Down sendromlu gebeliklerde 3,51 MoM olarak bulunmuş) eklenmesiyle tespit oranı %85'te sabit kalırken yanlış pozitiflik oranı %26 azalarak %6,2'den %4,6'ya inmiştir¹⁵. Palomaki ve arkadaşlarının, 2004'te yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunduğu bildirilmiştir⁹⁸. Down sendromlu gebeliklerde 2.trimesterde idrarda median h-HCG düzeyi 4,33 MoM bulunmuş, anne idrar h-HCG'sinin dörtlü teste eklenmesiyle %75 tespit oranıyla yanlış pozitiflik oranı %40 azalarak %3,3 den %2,0 a inmiştir. Mevcut çalışmaların ışığında anne idrar h-HCG kullanımı ile tespit oranlarında iyileşme olsa bile, h-HCG'nin prenatal taramadaki klinik rolünün belirlenmesi için daha fazla kanıta ihtiyaç olduğu belirtilmiştir⁸⁹.

1.2.2. İkinci Trimester Ultrasonografik Tarama (Genetik Sonogram)

Fetal karyotip bozukluklarına birçok yapısal anomali eşlik etmektedir. Yapısal anomali tespit edilen hastalarda ise %25'inde kromozomal anomali

olduğu gösterilmiştir⁹⁹. Multiple anomali varlığında ise bu oran hızla yükselmektedir¹⁰. Sonografik olarak tespit edilebilen anöploidiler trizomi 21, 18, 13, monozomi ve triploididir¹⁰⁰. Tablo 5'te sık görülen kromozomal defektlere ait sonografik belirtiler görülmektedir¹².

İkinci trimester ultrasonografi genellikle 18–22 haftalar arasında yapılır. Anöploidiyi destekleyen 2 tip sonografik belirti vardır. Birinci tip majör fetal yapısal anormallikler, ikinci tip ise daha az anlamlı olan anöploidinin olası belirteçleridir (Minör markerlar, soft markerlar). Minör belirteçler normal fetuslarda da görülebilir, nonspesifiktir ve sıklıkla geçicidir. Tablo 6'da ise anöploidinin majör yapısal anormallikleri ve minör markerleri özetlenmiştir¹⁰⁰.

Tablo 5: Sık Görülen Kromozomal Defektlere Ait Ultrasonografik Anormallikler¹²

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Triploidi	Turner
Ventrikülomegali	+	+	+	+	
Holoprozensefali		+	+		
Koroid pleksus kisti		+			
Dandy –Walker Kompleksi		+	+		
Fasial Yarık		+	+		
Mikrognati		+		+	
Nazal hipoplazi	+				
Ense ödemi	+	+	+		
Kistik Higroma					+
Diafragmatik Herni		+	+		
Kardiak defekt	+	+	+	+	+
Ekzomfalus		+	+		
Duedenal Atrezi	+				
Özefagus Atrezisi	+	+			
Renal defekt	+	+	+	+	+
Kısa ekstremiter	+	+		+	+
Klinodaktili	+				
Üstüste binmiş parmaklar		+			
Polidaktili			+		
Sindaktili				+	
Talipes		+	+	+	
Fetal büyüme geriliği		+		+	+

Majör Yapısal Anomaliler

Ventrikülomegali

Doğumda prevalansı 1/1000 dir. Kromozomal ve genetik anomaliler, infeksiyonlar ve beyin kanaması bilinen başlıca sebepler olmasına rağmen vakaların çoğunda sebep belli değildir. Ventrikülomegali tespit edilen bir vakada kromozomal anomali prevalansı %10 dur. En sık trizomi 21, 18, 13 ve triploidide görülür. Kromozomal anomali görülme insidansı hafif ve orta dereceli ventrikülomegalide şiddetli ventrikülomegaliden daha fazladır¹².

Holoprozensefali

Doğumdaki prevalansı 1/10 000 dir. Birçok vakada neden kromozomal anomali veya genetik defekt olmasına rağmen büyük bir kısmında da etioloji belli değildir. Holoprozensefalide tüm kromozom anomalilerinin insidansı %30 ve en sık rastlanılanlar trizomi 13 ve 18'dir¹⁰¹. Holoprozensefali sıklıkla orta hat yüz defekti ile birlikte Holoprozensefalinin ekstrasfasial anomalilerle birlikte olduğu olgularda kromozomal defekt sıklığı, izole veya fasial anomalilerle birlikte olduğu olgulardan daha fazladır¹⁰².

TABLO 6: Anöplodinin Majör Yapısal Anomalileri ve Minör Belirteçleri¹⁰⁰

Organ sistemi	Majör Yapısal anomaliler	Minör (soft) belirteçler
Merkezi sinir sistemi	Ventrikülomegali Holoprozensefali Mikrosefali Korpus kallosum agenezi/disgenezi Anormal posterior fossa-Dandy Walker kompleksi	Koroid pleksus kisti
Kas İskelet sistemi	El ve ayak anomalileri Sindaktili Klinodaktili Clubfoot Rocker-bottom foot	Uzun kemiklerde kısalık
Yüz	Yarık Damak-Yarık Dudak Mikrognati Makroglossi Hipo-hipertelorizm Düşük kulak Küçük kulak	
Boyun	Kistik Higroma	Ense katlantısı kalınlaşması
Kalp	VSD Fallot tetralojisi Endokardiyal yastık defekti Hipoplastik sol kalp Diğer kompleks kardiyak anomaliler	Ekojenik kardiyak odak
Gastrointestinal sistem	Özefagus atrezisi Duedenal atrezi İnce barsak obstrüksiyonu Diyafraam hernisi Omfalosele	Ekojenik barsak
Genitoüriner sistem	Renal agenezi Displastik böbrek Ciddi hidronefroz	Hafif (mild) piyelektazi
Diğerleri	IUGR Hidrops	İki damarlı kord Tek umbilikal arter

Mikrosefali

Doğumdaki insidansı 1/1000 dir. Kromozomal ve genetik anomaliler, infeksiyonlar, beyin kanaması, teratojen maddelere ve radyasyona maruziyet sonucu oluşur. Vakaların %15'inde kromozomal anomaliler, genellikle trizomi 13

görülür. Bununla birlikte trizomi 13'lü fetusların büyük bir çoğunluğunda mikrosefali yoktur, genellikle holoprozensefali vardır¹⁰².

Korpus Kallosum Agenezisi

Doğumdaki insidansı 1/1000 dir. Yüzden fazla genetik sendrom ve kromozomal anomali ile ilişkilidir. Genellikle trizomi 13 ve 18 ile birlikte görülür¹⁰².

Dandy-Walker kompleksi

Serebellar vermisis anomalisi, sisterna magna ve dördüncü ventrikülün kistik genişlemesi ile karakterize anomalileri içerir. Bu durum ikiye ayrılarak sınıflandırılmıştır. Dandy-Walker malformasyonunda serebellar vermisin tüm veya kısmi agenezisi ile birlikte posterior fossada genişleme, Dandy-Walker variantında ise posterior fossada genişleme olmaksızın serebellar vermisin parsiyel agenezisi ve mega sisterna magna mevcuttur (Vermis ve 4. ventrikül normal). Doğumdaki prevalansı 1/30.000'dir. Tüm kromozomal defektlerdeki prevalansı %40 civarında olup genellikle trizomi 18, 13 ve triploidide görülür. Kromozomal bozukluk 50'den fazla genetik sendrom, konjenital enfeksiyon, warfarin gibi teratojenler sebep olabildiği gibi izole de olabilir¹⁰².

Çilek Şeklinde Kafa

Trizomi 18'li fetusların %80'inde suboksipitobregmatik kesitte karakteristik çilek şeklinde kafa görünümü bulunmaktadır¹⁰³. Bunlarda oksiputun düzleşmesi ve parietal alanın daralması mevcuttur. Dar frontal alanın en çok kabul gören açıklanması; yüz ve beyinin frontal lobunda atrofi, benzer şekilde oksiputun düzleşme sebebi de arka lobda atrofidir¹⁰².

Yarık Damak- Yarık Dudak

Canlı doğumların 1/800'ünde görülür. Genetik ve çevresel faktörler sebep olabilir. Doğum sonrasında yüzünde yarık olan bebeklerin %1'inde kromozomal anomali vardır. Ancak prenatal serilerdeki prevalansı %40 olup en sık trizomi 13 ve 18 ile birlikte dir¹⁰¹. Bu büyük farkın sebebi prenatal dönemde incelenen olguların seçilmiş vakalar olması ve beraberinde pek çok farklı anomalinin de bulunmasıdır¹².

Mikrognati

Doğumdaki prevalansı 1/1000 dir. Nonspesifik bir bulgudur. Başta trizomi 18 ve triploidi olmak üzere çok sayıda kromozomal anomali ve genetik

sendromda görülür. Fetal mikrognati ile ilgili yapılmış 2 çalışmada kromozomal defekt insidansı %60 olarak bildirilmiştir^{104,105}.

Nazal Kemik Hipoplazisi

İkinci trimesterde (15–22 hafta) yapılan ultrasonografik incelemede nazal kemiğin hiç görülmemesi veya 2,5 mm den daha kısa olması olarak tanımlanmıştır¹⁰⁶. Amniyosentez ve fetal karyotip analizi yapılan 1046 tekil gebeliği içeren bir çalışmada nazal kemik hipoplazisi normal fetuslarda %1,2 iken trizomi 21'li fetuslarda %62 oranında olduğu gösterilmiştir¹⁰⁶. Nazal kemik hipoplazisi annenin etnik kökeni ile ilgilidir. Beyaz ırkta %1, Afrika – Karayib kökenlilerde %10 olasılıkla nazal kemik hipoplazisi görülmektedir. Halen bir tarama testi olarak kullanılmamakla birlikte, 2. trimesterde trizomi 21 taramasının duyarlı ve özgün bir belirteci olduğu bildirilmektedir¹².

Kalp Anomalileri

Kalp ve büyük arter anomalilerinin görülme insidansı canlı doğumlarda 4–7/1000 ölü doğumlarda ise 30/1000 dir. Etyolojisi heterojen olup birçok genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Trizomi 13 ve 18'li olguların %90'ından fazlasında trizomi 21 ve Turner Sendromlu olguların %40'ında kardiyak anomali vardır. Ultrasonografik olarak prenatal dönemde tanınabilen fetal kardiyak anomalilerde kromozomal defekt oranı %25 dir¹².

Ekzomfalus

Doğumdaki prevalansı 1/4 000 dir. Genellikle sporadik olmakla birlikte bazı genetik sendromlarda da görülür. Gebeliğin ortasında %30, neonatal dönemde de %15 oranında başta trizomi 18 ve 13 olmak üzere kromozomal anomalilerle birlikte olabilir. Kromozomal anomali insidansı ekzomfalus kesesinde sadece barsakların olduğu olgularda, karaciğerin de kesede olduğu olgulara göre 4 kat daha fazladır¹².

Diyafragmatik Herni

Doğumda diafragmatik herni prevalansı 1/3 000 civarında olup genellikle sporadiktir. Kromozomal anomali prevalansı yaklaşık %20 olup, genellikle neden trizomi 18 dir¹².

Özefagus Atrezisi

Özefagus atrezisinin doğumdaki prevalansı 1/3 000 dir. Olguların %90'ı trakeoözefageal fistül ile birlikte olup, sporadiktir. Bu problem ile doğan bebeklerin %3–4'ünde kromozomal defekt vardır. Prenatal dönemde incelenen

olguların ise %20'sinde kromozomal defekt vardır ve en sık rastlanılan trizomi 18 dir¹².

Doudenal Atrezi

Doudenal atrezi veya duodenal stenozun doğumdaki prevalansı 1/5 000 civarındadır. Bazı olgularda otozomal resesif kalıtım paterni olmasına karşın, büyük kısmı sporadiktir. Olguların %40'ı trizomi 21 ile birlikte dir¹².

Üriner Sistem Anomalileri

Üriner sistem anomalilerinin, pek çok kromozomal defekte sık olarak bulunduğu prenatal çalışmalarda gösterilmiştir. Tanımlanan problemin tek ya da iki tarafta birden olması, böbrek anomalilerinin farklılığı, üreteral veya üreterik obstruksiyon, normal ya da oligohidroamniyos ile birlikte olması kromozomal defekt riskini değiştirmez. Kromozomal defekt prevalansı kız fetuslarda erkeklerden 2 kat daha fazladır. Kromozomal defekt paterni ve buna bağlı olarak ortaya çıkan malformasyonlar, farklı tip böbrek anomalileri ile birlikte dir. Öyle ki, hafif hidronefroza en sık trizomi 21 görülmesine karşın, orta/ağır hidronefroz, multistik böbrek ve renal agenezide en sık neden trizomi 18 ve 13'tür¹².

Ekstremitte Anomalileri

Trizomi 21, 18, triploidi ve Turner sendromunda uzun kemikler olması gerektiğinden daha kısadır. Sindaktili triploidi ile, klinodaktili ve sandal gap trizomi 21 ile, polidaktili trizomi 13 ile, parmakların üst üste binmesi, ayakta "rocker bottom" deformitesi ve talipes ise trizomi 18 ile birlikte görülür¹².

Fetal Büyüme Geriliği

Düşük doğum ağırlığı kromozomal defektlerin pek çoğunda bulunabilen yaygın bir bulgudur. Buna karşın, kromozomal defekte düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların sadece %1'inde rastlanır. Kromozomal defektli gebeliklerin büyük bir kısmı spontan abort veya intrauterin kayıp ile sonlandığı için, doğum sonrası verilerden elde edilen rakamlar, kromozomal defekt ve büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi olması gerektiğinden daha az gösterir. Fetal büyüme geriliğinde en sık rastlanan kromozomal defekt, triploidi ve trizomi 18 dir. Kromozomal defekt prevalansının en yüksek olduğu durumlar; fetal büyüme geriliğinin fetusta yapısal anomali ile birlikte olduğu, amniyotik sıvı hacminin normal veya artmış olduğu ve bunun yanı sıra umbilikal ve uterin arter Doppler muayene sonuçlarının normal olduğu olgulardır. Öte yandan plasental

yetersizliğe bağlı olan büyüme geriliğinin karakteristik özellikleri; amniyos sıvısında azalma, umbilikal ve/veya uterin arter akımlarında direnç artışı ve fetal dolaşımdaki yeniden dağılım “redistribüsyon” dır¹².

Minör (Soft) Belirteçler

Ense Katlantısı Kalınlaşması (Nuchal Fold Thickness)

İkinci trimesterde görülen ense ödemi nuchal fold olarak bilinmektedir. Ense kalınlaşması ilk bulunan minor belirteçtir ve tek başına en prediktif sonografik belirteç olarak kabul edilir. Ölçüm transvers planda fetal baş bipariatal çap ölçüm hizasında iken ultrason probu hafifçe oynatılarak serebellum, kavum septum pellucidum ve oksipital kemik görünür hale getirildikten sonra imleçler oksipital kemiğin dış sınırı ile cildin dış sınırı arasına konularak yapılır. Sınır değer ilk çalışmalarda 6 mm olarak kabul edilse de takip eden çalışmalarda 20 hafta altı için 5 mm olarak bildirilmiştir^{106,107}. Yakın zamandaki çalışmalarda da ense kalınlığının gebelik haftasıyla orantılı olarak artması sebebiyle gebelik haftasıyla uyumlu kriterlerin (MoM) kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Ekojenik Barsak

Fetal barsak ekojenitesinin iliak kemik ekojenitesiyle karşılaştırılması ile tanımlanır. Ekojenik barsak ölçümü için teknik faktörler çok önemlidir. Ultrason probu 5 MHz veya daha düşük frekansta olmalı, ekojenik barsak şüphesi varsa gain ayarı azaltılarak sadece kemik veya barsak görünecek hale getirilmelidir. Ekojenik barsak fokal, multifokal ve diffuz olarak sınıflandırılabilceği gibi Slotnick ve arkadaşlarının tanımladığı derecelendirme sistemi de kullanılabilir¹⁰⁰. Slotnick ve arkadaşları barsak ekojenitesini krista iliaca ekojenitesiyle karşılaştırarak derecelendirmişlerdir^{108,109}.

Grade 1: Barsak ekojenitesi krista iliaca ekojenitesinden daha düşük,

Grade 2: Barsak ekojenitesi krista iliaca ekojenitesiyle eşdeğer,

Grade 3: Barsak ekojenitesi krista iliaca ekojenitesinden fazla

Grade 2 ve 3 ekojenik barsak ile anöploidi ve gebelik komplikasyonları arasında güçlü ilişki mevcuttur¹⁰⁹.

Ekojenik barsak tüm 2. trimester ultrasonografilerin %0,2–1,4 ünde tespit edilir¹¹⁰. Normal fetuslar, anöploidili fetuslar, IUGR (Intra Uterin Growth Restriction), kanama, kistik fibroz, konjenital viral enfeksiyonlar ve talasemi ile

ilişkilidir^{111,112}. İzole ekojenik barsak görülmesi durumunda trizomi 21 riski bazal riskin 7 katıdır¹⁰.

Kısa Femur Ve Humerus

Trizomi 21,18 triploidi ve turner sendromu uzun kemiklerin relatif kısalığı ile ilişkilidir¹⁰¹. Nyberg ve arkadaşlarının 2001 ve Bromley ve arkadaşlarının 2002 yaptığı iki geniş çalışmanın kombine verilerine göre femur ve humerus kısalığı normal fetuslarda sırasıyla %5,2 ve %1,5 olarak bulunurken trizomi 21'li fetuslarda %41,4 ve %33,4 olarak bulunmuştur^{113,114}.

Ekojenik İtrakardiyak Odak

Bazen kardiyak anomalilerle veya kromozomal anomalilerle ilişkili olabilir, %90'ı üçüncü trimesterde kaybolur. Gebeliklerin %4'ünde görülür, bunların da %25'i trizomi 21 ile ilişkili olabilir¹⁰².

Koroid Pleksus Kisti

Koroid pleksus kisti 16–24. haftalar arasındaki fetusların %2'sinde bulunur, fakat olguların %95'inde 28. hafta civarında gerileyip, her hangi bir patolojiye neden olmadan kaybolur. Kromozomal anomalilerden özellikle trizomi 18 ile koroid pleksus kisti arasında ilişki vardır. Ancak trizomi 18'li olgularda tanı koyduracak başka sonografik özelliklerde bulunur. Bu nedenle, koroid pleksus kisti görüldüğünde trizomi 18'in diğer bulguları aranmalıdır. Eğer kist izole ise, trizomi 18 riski sınırdadır^{12,102}.

Hafif Renal Piyelektazi (Mild Piyelektazi)

İkinci trimester ultrasonunda fetal renal pelvis dilatasyonu sık bulunan bir bulgudur. İnsidansı %0,3 - %4,5 (Ortalama %1) dir. Fetal abdomen aksiyal planda iken kaliksiel genişleme olmaksızın renal pelvis ölçümü 4 mm ile 10 mm arasında ise hafif renal piyelektazi tanısı konulur. Şayet ölçüm 10 mm'nin üzerinde ise yapısal bir anomali düşünülmelidir. Tek başına bir patolojiyi göstermez, beraberinde başka anomaliler varsa kromozomal anormallik özellikle trizomi 21 riski artar. İzole olgularda trizomi 21 riski bazal riskin 1,5 katıdır^{10,100}.

Genetik Sonogram Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fetal Medicine Foundation tarafından yayınlanan bir yayında (Nicolaidis 2004) "ikinci trimesterde bir major anomali görülecek olursa, izole olduğundan emin bile olursa, amniyosentez ve fetal karyotip analizi önerilmelidir" şeklinde görüş bildirilmektedir¹². Bu anomalilerin prevalansı az olduğu için genel

popülasyona uygulandığında maliyet artışına yol açmaz. Anomali ölümcül veya holoposensefalide olduğu gibi ciddi sakatlıkla sonlanacak bile olsa, altta yatan nedeni öğrenip tekrarlama riskini belirlemek için karyotipleme yapılmalıdır. Anomali diyafragmatik hernide olduğu gibi intrauterin veya postnatal cerrahi ile düzeltilebilecek bir sorun ise, yine altta yatan kromozomal defektin belirlenebilmesi için karyotipleme yapmak mantıklıdır çünkü diyafragmatik hernide trizomi 13 ve 18 sık görülür¹².

Genetik Ultrasonda Defekt İzlenmemesinin Önemi:

Sonografik belirteçlerin normal olarak bulunması halinde geri plandaki anöploidi riskinin %60-%83 oranında düştüğü rapor edilmiştir^{113,115,116}. Nyberg ve arkadaşlarının 2001 de yaptığı çalışma ile Bromley ve arkadaşlarının 2002 de yaptığı çalışmanın ortak verilerine göre 350 trizomi 21'li fetusun %25,7'sinde ve 9384 kromozomal olarak normal fetusun %86,5'inde genetik ultrasonda hiçbir majör ve minör defekt bulunmamıştır. Sonuç olarak şayet tanınabilir majör ve minör defekt yoksa trizomi 21 için negatif olasılık oranı (Likelihood Ratio: LR) 0,30 olarak hesaplanmıştır^{113,114}. Örnek olarak 35 yaşında 16. gebelik haftasında trizomi 21 riski 1/250 olarak hesaplanan bir hastada şayet genetik ultrasonografisi normal ise risk 1/850 olmaktadır, bu da 27 yaşındaki birey ile eşdeğerdir¹⁰².

Genetik Ultrasonda Yapısal Anomali veya Minor Belirteç Bulunmasının Önemi:

Kromozomal anomalilerin insidansı bulunan ultrasonografik anormalliklerin toplam sayısı ile orantılıdır¹². Genetik ultrasonografi yapılan hastalarda majör ve minör belirteçleri kullanarak düzeltilmiş risk hesabı yapmak gerekmektedir. Bu amaçla 2 metod önerilmektedir¹⁰⁰.

1. İndeks skorlama sistemi (Index Scoring System: ISS)

2.Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi (Age-Adjusted Ultrasound Risk Assessment: AAURA)

İndeks skorlama sistemi, Benacerraf ve arkadaşları tarafından geliştirilen basit yaklaşımdır^{117,118,119}. Majör yapısal anomaliler ve ense kalınlaşmasının her biri 2, diğer minor markerler (Kısa femur, kısa humerus, hafif piyelektazi, ekojenik intrakardiak odak, ekojenik barsak ve koroid pleksus kisti) 1'er puan olarak hesaplanır. Skor 2 ve daha üzerinde ise amniyosentez önerilir. Bu araştırmacılar skor 2'nin üzerinde iken yapılan amniyosentez sonucunda %4

yanlış pozitiflik oranıyla trizomi 21'li fetusların %73'ü trizomi 18'li fetusların %85'inin tespit edildiğini bildirmişlerdir^{117,118}. Bu sisteme daha sonra anne yaşı eklenmiştir. Anne yaşı 35–39 ise 1, 40 ve üzerinde ise 2 puan eklenir tespit oranının %87'ye yükseldiği ancak yanlış pozitiflik oranının da %27'ye yükseldiği bildirilmiştir^{117,118}.

Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi (AAURA); anne yaşı temel alınarak ultrasonografik belirteçlerin varlığı veya yokluğu ile kombine edilip bireysel, hastaya özel risk hesabı yapılması amacıyla 1998 yılında Nyberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹²⁰. Olasılık oranı (Likelihood Ratio: LR) kullanılarak yapılan AAURA için 2 yaklaşım mevcuttur. Nyberg metodunda AAURA primer risk ile tespit edilen belirteçlerin LR'si ile çarpılarak elde edilir (Tablo 7 ve 8)

Nicolaides'in önerdiği metotta ise, buna ek olarak tespit edilmeyen belirteçlerin negatif LR'de çarpıma dahil edilir¹²¹. Her iki yaklaşım da benzer sonuçlar vermektedir.

TABLO 7: Nicolaides Metodu LR Oranları¹²¹ **TABLO 8:** Nyberg LR Oranları¹²⁰

	Pozitif LR	Negatif LR
Ense kalınlaşması > 5mm	53,1 (39/71)	0,7 (0,6-0,7)
Kısa humerus	22,8 (18/29)	0,7 (0,6-0,7)
Ekojenik barsak	21,2 (14/31)	0,9 (0,8-0,9)
Kısa femur	7,9 (7/9)	0,6 (0,6-0,7)
Piyelektazi	6,8 (5/9)	0,9 (0,7-0,9)
Ekojenik intrakardiyak odak	6,4 (5/8)	0,8 (0,7-0,8)

Down Send Bebek sayısı	186
Ense kalınlaşması > 6mm	11 (6-22)
Kısa humerus	5,1 (2-17)
Kısa femur	1,5 (0,8-3)
Ekojenik barsak	6,7 (3-17)
Ekojenik intrakard. odak	1,8 (1-3)
Piyelektazi	1,5 (0,6-4)

Örnek olarak: 39 yaşında kadının yaşa bağlı primer riski 1/100 dür. Genetik sonogramda ense kalınlaşması mevcuttur. Down sendromu riski hesaplanacak olursa; Nyberg metoduna göre bu belirtecin LR'si (11) primer risk ile çarpıldığında $0.01 \times 11 = 0.11$ veya 1/9 olarak bulunur. Aynı hastanın riski Nicolaides yöntemiyle hesaplanacak olursa ense kalınlaşması pozitif LR oranı 53,1, tespit edilmeyen belirteçlerin negatif LR çarpımları ($0,7 \times 0,9 \times 0,6 \times 0,9 \times 0,8 = 0,272$), primer risk ($0,01$) x ense kalınlaşması LR (53,1) x Negatif belirteçler LR ($0,272$) = 0,14 veya 1/7 olarak bulunacaktır¹²².

Trizomi 18 ile ciddi IUGR ve major anomaliler arasında güçlü ilişki olması sebebiyle trizomi 18'li bebeklerin %80-%100'ü ultrasonografik olarak tanınabilmektedir^{123,124,125,126}. Trizomi 13 ve tripoidi de çok çeşitli yapısal anomalilerle ilişkili olduğu için 2. trimester genetik sonogram yaklaşımıyla bunlarında tespit oranı %90-%100 dür^{127,128}. Bu sonografik özellikler Tablo 5'te verilmiştir¹²

1.3. Halen Geliştirilmekte Olan Diğer Tarama Testleri ve Belirteçler

1.3.1. Anne Kanında Fetal Hücreler ve Serbest DNA

(Deoksiribonukleikasit) Parçacıkları

Fetal hücrelerin anne kanında bulunabildiği 1863 yılında Alman patolog Schmorl tarafından preeklampsi nedeniyle ölen bir kadına yapılan otopside akciğerde trofoblastların bulunduğunu rapor etmesinden beridir bilinmektedir¹²⁹. Ancak son 30 yıl içerisinde anne kanından fetal hücrelerin ayrıştırılarak noninvaziv prenatal tanı gündeme gelmiş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır¹⁰. Prenatal tanı için anne kanında dolaşan fetal kökenli hedef hücrenin hangisi olacağı yönünde de çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İlk önce trofoblastlar ele alınmış; ancak trofoblastlara yönelik spesifik antikörlerin bulunmaması nedeniyle bu hücrelerin zenginleştirilmesinde güçlükler yaşanmıştır^{130,131}. Anne akciğerinde bu hücrelerin elimine ediliyor olması da diğer bir engel olarak görülmekte ve ayrıca bu hücrelerden yapılan çalışmalarda %1 oranında fetus sağlıklı olduğu halde plasental mozaisizme rastlanılabileceği de bilinmektedir^{10,132,133}. Daha sonraki çalışmalarda lökositler ele alınmış; çeşitli yöntemlerle anne kanından lökositlerin ayrıştırılması ve zenginleştirilmesi başarılmış ancak günümüze kadar olan tüm veriler bu hücrelerin anne kanında persiste ettiğini desteklemiştir¹³⁴. Bu konuda yapılan ilk olarak Schroder ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada doğumdan 1 yıl sonra fetal hücrelerin hala anne kanında dolaştığı gösterilmiş, daha sonraki çalışmalar da persistansın varlığını desteklemiş, 5 yıl, hatta 27 yıl persistans olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır^{135,136,137,138}. Bu nedenle daha önceki gebeliklerden kontaminasyon olabileceği göz önüne alınarak bu hücrelerin de prenatal tanıda kullanımının kısıtlı olduğu düşünülmektedir.

Fetal eritrositlerin anne kanında dolaştığı ilk defa 1976 yılında Kleihauer tarafından gösterilmiştir. Çekirdekli eritrositlerle (Nucleated Red Blood Cells= NRBCs) 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda bunların çeşitli tekniklerle anne

kanından ayrıştırılmaya uygun hücreler olduğu konusunda görüş birliğine varılmış ve 1990'lı yılların sonlarında National Institute of Child Health and Human Development Fetal Cell Isolation çalışması ile anöploidinin prenatal tespiti için anne kanından NRBCs izole edilmiştir¹³⁴. NRBCs fetal gelişim boyunca hematopoetik seride ilk üretilen hücrelerden biridir. Gebeliğin erken dönemlerinde fetal dolaşımında bol miktarda bulunur¹³⁹. Gebeliğin ilerlemesiyle anne ile fetus dokuları arasındaki geçiş yüzeyi arttığından trofoblastlar ve lökositlerden daha fazla oranda NRBCs anne kanına geçer¹³⁴. Tek çekirdekli olan NRBCs'in yarı ömrü yaklaşık 30 gündür. Bu özellikler NRBC'leri prenatal noninvaziv testler için uygun hücreler yapmaktadır¹³⁴. Bu hücrelerle ile Flourescence Activating Cell Sorting (FACS), Magnetic Cell Sorting (MACS), antitransferin reseptör (CD 71) antikoları, anti-γ-hemoglobulin reseptör antikoları, dansite farkı ile santrifugasyon, galaktoz spesifik lectin, Flourescence In Situ Hybridisation (FISH), Polymerase Chain Reaction (PCR) teknikleri ile başarılı deneysel çalışmalar yapılmıştır. Ancak anne kanında fetal hücrelerin çok kısıtlı sayıda olması göz önünde bulundurulmalıdır. Anne kanında fetal hücrelerin anne hücrelerine oranı $1/10^5$ ile $1/10^9$ olarak bildirilmektedir^{140,141}. Bir başka araştırmacı da 1 ml anne kanında sadece 1 fetal hücre bulunabildiğini belirtmiştir¹⁴². Bundan başka bazı NRBC'ler şüphesiz anne kaynaklı olacaktır. De Graaf ve arkadaşları maternal ve fetal NRBC'leri ayırmak için fetal hemoglobin kullanmışlar; tüm fetal hemoglobin içeren NRBC'lerden %20'sinin halen anne kökenli olduğunu bildirmişlerdir¹⁴³. Son bahsedilen hususlar da bu hücrelerin noninvaziv prenatal tanıda kullanımını kısıtlamaktadır.

Anne plazmasında bulunan hücre dışı fetal DNA parçalarının araştırılma ve gerçek zamanlı kantitatif PCR tekniği kullanılarak, erkek fetuslara ait serbest DNA parçacıklarını belirleme, son zamanlarda üzerinde yoğunlaşılacak konulardan biridir. Ancak hücre dışı DNA parçacıklarının trizomi 21'li bebeklerde artıp artmadığını araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçların çelişkili olduğu bildirilmektedir¹².

Buna rağmen bu konu araştırılmaya ve geliştirilmeye değer, gelecek vadeden prenatal noninvaziv tanı yöntemi olarak güncelliğini korumaktadır.

1.3.2. Kullanıma Girmesi Planlanan Yeni Serum Biyokimyasal Belirteçleri

Kromozomal hastalıkların taramasında 1. ve 2. trimester serum biyokimyasal belirteçleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni bulunan belirteçlerinin kullanıma girmesiyle mevcut testlerin tarama performanslarının artıp yanlış pozitiflik oranının azaltılarak invaziv işlemlere bağlı sağlıklı fetus kaybının azaltılabileceği bildirilmektedir¹⁴⁴.

ADAM 12 (A Disintegrin And Metalloproteaz 12-S)

Plasenta tarafından sentezlenen gebelik boyunca miktarı giderek artan proteolitik aktivitesi olan bir glikoproteindir¹⁴⁴. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 ve 5 (IGFBP-3 ve 5) üzerinde proteolitik etki gösterir^{145,146}. ADAM 12, hücre adezyonunda, myojenik ve adipojenik transformasyonda, apoptozda, hücre füzyonunda rol alır ve IGF-1, IGF- 2 ve diğer büyüme faktörlerinin biyoyararlanımını ve lokal etkilerini modüle eder. Bu nedenle plasentanın ve fetusun büyümesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹⁴⁴. Down sendromlu, Patau sendromlu gebeliklerde ve preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde ilk trimesterde ADAM 12 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir^{147,148,149,150,151}. Christiansen ve arkadaşları, ADAM 12'nin ikinci trimesterde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirmiştir¹⁴⁴. Her ne kadar ADAM 12'nin 2.trimester Down sendromu taramasında etkili bir belirteç olduğu bu çalışmalarla gösterilmişse de mevcut testlere eklenmesi veya alternatif tarama testi olarak kullanılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Human Plasental Laktojen (HPL)

Plasentadan sentezlenen gebelik boyunca anne plazmasında artan miktarlarda bulunan 191 aminoasitli polipeptid yapıda bir hormondur. HPL'nin sentezi ekstrasvillöz trofoblastlar ile sınırlıdır¹⁵². Bu trofoblastlardan sinsityotrofoblastlar gelişmektedir¹⁵³. Down sendromlu gebeliklerde plasenta ile yapılan çalışmalarda invitro koşullarda villöz trofoblastların sinsityotrofoblastlara dönüşümünde yetersizlik ve bu nedenle HPL sentezinde azalma olduğu bildirilmiştir¹⁵⁴. Down sendromlu gebeliklerde 8–13. haftalar arasında yapılan ölçümlerde HPL'nin düşük olarak bulunduğu (0,63 MoM) saptanmış, bunun da 2. trimesterde mevcut markerlara eklenerek kullanılabileceği bildirilmiştir¹⁵⁵.

Bunlardan başka proform eozinofil majör basic protein (proMBP), pregnancy spesifik glikoprotein-1(SP-1) ile ilgili yapılmış olan ve devam eden çalışmalar da bulunmaktadır.

2. Tarama Testleri Stratejilerinin Değerlendirilmesi

Entegre Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testleri

(Integrated First and Second Trimester Screening Tests)

Bu yöntemde 1. trimesterde bakılan NT ve PAPP-A ile 2. trimesterde bakılan serum hCG, AFP, uE3 ve inhibin kullanılır. Tüm veriler elde edildikten sonra risk hesabı yapılır. Entegre testte NT ile birlikte 5 adet serum biyokimyasal belirteçleri kullanıldığında Down sendromu tespit oranı %1 yanlış pozitiflik ile %85'dir. Bu teste full entegre test denilmektedir. Şayet NT bakılmıyorsa alternatif olarak beş adet serum biyokimyasal belirteci ile de test yapılabilir. Bu durumda Down sendromu tespit oranı %5 yanlış pozitiflikle %85 olarak bulunmaktadır¹⁵⁶. Bu teste de serum entegre test denilmektedir.

Bu metodun iyi bir tespit oranı ve kabul edilebilir yanlış pozitiflik oranı olmasına rağmen bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunlar maliyet-etkinlik oranı (Cost-effectivite), testin 1. trimester bölümünde gerçekten yüksek riski olan hasta 2. trimesteri beklemekte 2. trimester bölümünde de bu yüksek risk devam etmektedir. Böylece erken teşhis imkânı kaçırılmaktadır. Buna zıt olarak testin 1. trimester bölümünde düşük riski olan hastanın 2. trimester bölümünde de riski düşük olarak devam etmekte, aslında bu hastalar 2. trimester taramasına ihtiyaç duymamaktadırlar. Buna ek olarak test sonucunun uzun bir süreç sonrasında belli olması nedeniyle hastalar bu dönemde gereksiz anksiyete maruz kalmaktadır¹⁵⁶.

Bağımsız Ardışık Tarama (Independent Sequential Screening)

Bu yöntemde birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin her ikisi de hastaya uygulanır. Sonuçlar birbirinden bağımsız olarak hesaplanır. Şayet 1.trimester taramasında risk yüksek bulunmuş ise bu risk ikinci trimester taraması için kullanılmaz. İkinci trimester tarama testi sonucunda risk çok düşük olabilir ve bazı Down sendromlu bebekler gözden kaçırılabilir. Bununla birlikte şayet 1. trimester taraması negatif ise bu sonuç ta 2. trimester taramasında kullanılmaz. İkinci trimester taraması sonucunda risk yüksek bulunabilir. Bu durumda bağımsız ardışık taramada yanlış pozitiflik oranı aditif olmakta, bu da invaziv işlem oranının yüksek olmasına yola açmaktadır¹⁵⁶. Platt ve arkadaşları,

birinci veya ikinci trimester tarama pozitif olan tüm kadınlara invaziv test uygulanmış, tespit oranını %98, yanlış pozitiflik oranını %17 olarak bildirmiştir¹⁵⁷. Bu yöntem tarama stratejileri içerisinde en az tercih edilendir¹⁵⁶.

Basamaklı Ardışık Tarama (Step-Wise Sequential Screening)

Bu yöntemde birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin her ikisi de hastaya uygulanır. İlk trimester taramasında elde edilen sonuç ikinci trimester taramasında öncelikli risk olarak kullanılarak, ikinci trimester sonunda en doğru risk hesabı yapılırken, uygun olmayan yüksek veya düşük risk hesabından kaçınılabılır¹⁵⁶. Farklı tarama stratejilerinin tespit ve yanlış pozitiflik oranlarını değerlendirmek için Herman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 508 normal ve 23 Down sendromlu gebe araştırılmıştır. Bağımsız ardışık tarama yönteminde Down sendromu tespit oranı basamaklı ardışık taramadan daha yüksek bulunmuştur (Sırasıyla 34 yaş altındaki kadınlarda %76,4 ve %61,2, 39 yaş altındakilerde %83,8 ve %67,2). Yanlış pozitiflik oranı 34 yaş altında %4,3 ve %1,1, 39 yaş altında %7,2 ve %1,9 olarak bulunmuştur. 40 yaş üzerinde ise bağımsız ardışık tarama ile tespit oranı %100 yalancı pozitiflik %43, Basamaklı ardışık tarama ile tespit oranı %87 yanlış pozitiflik oranı %10,2 olarak bulunmuştur¹⁵⁸.

Basamaklı ardışık tarama ikinci trimester risk belirlemede daha doğru sonuç vererek gereksiz invaziv girişim sayısını azaltmasına rağmen hastaların tarama testinin ikinci basamağını beklerken takipten çıkmaları veya yaptırmamaları entegre testte olduğu gibi bu yöntemin handikapını teşkil etmektedir. İlk trimesterde tarama pozitif olan kadınlar 2. trimester sonuçlarını beklememekte acil invaziv tanı testi tercih etmektedir. Yüksek tespit oranına karşın tek başına 1. trimester tarama testinin yalancı pozitiflik oranı kombine taramadan daha yüksektir. Böylece daha yüksek oranda gereksiz invaziv işlem ve belki de bu işleme bağlı daha fazla oranda sağlıklı fetus kaybı olmaktadır. Buna zıt olarak ilk trimesterde tarama negatif olması nedeniyle 2. trimester taraması yaptırmayan kadında yanlış negatiflik nedeniyle Down sendromlu çocuk doğma olasılığı mevcuttur¹⁵⁶.

Olasılıklı Tarama (Contingent Screening)

Olasılıklı tarama stratejisinde tüm gebe kadınlara 1. trimester tarama testi yapılır. Hastalar yüksek riskli, orta (intermediate) riskli ve düşük riskli olarak 3 gruba ayrılır. Yüksek risk taşıyan kadınlara 2. trimester testi uygulanmaz,

hemen invaziv tanı testi (CVS) önerilir. Düşük riskli gruba da daha ileri testler uygulanmaz, bu iki grubun taraması tamamlanmış olur. Sadece orta riskli gruba 2. trimester tarama testi uygulanır. Bu kadınların nihai risk hesaplamaları tüm 1. ve 2. trimester belirteçleri kullanılarak yapılır¹⁶⁰.

Wright ve arkadaşları, Monte Carlo simulasyon modelini kullanarak bu stratejiyi değerlendirmiştir. Çalışmanın hedefi tespit oranını ve yanlış pozitiflik oranını bozmadan taramanın 1.trimester bölümünde optimal risk sınır (cut off) değerini ve tamamlama oranını belirlemek, kadınların sadece bir bölümünün 2. trimester taramasına gitmesini sağlamak olarak bildirilmiştir. SURUSS çalışmasında tespit oranı %85 ve yanlış pozitiflik oranı %1,2 ile tüm tarama stratejileri arasında full entegre testin en iyi sonuca ulaştığı raporlanmıştır¹⁵. Wright analizinin de hedefi bu oranlara ulaşmak olmuştur.

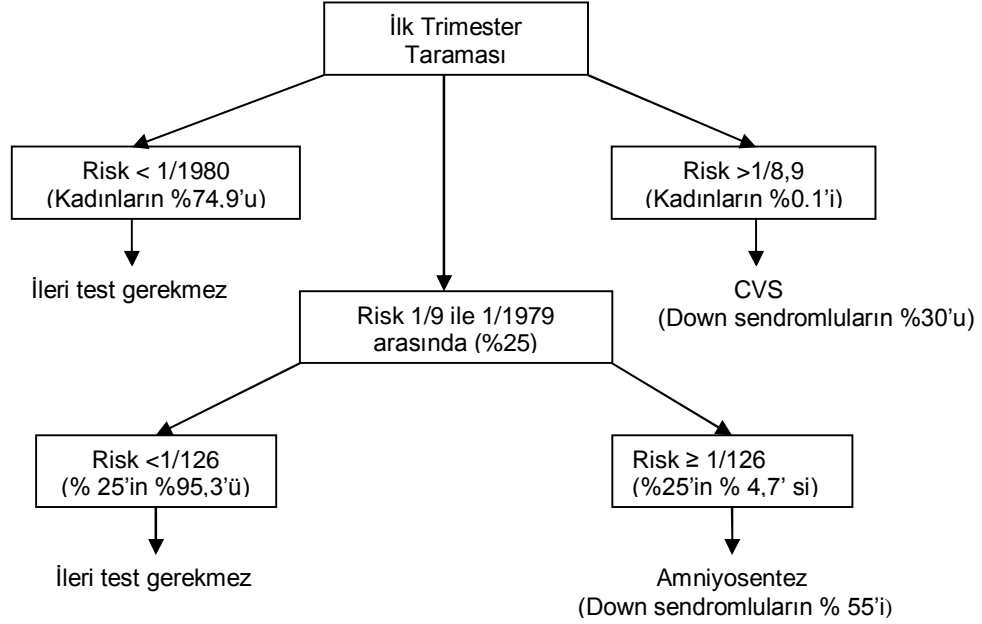
Çalışmanın sonucunda araştırmacılar toplam tespit oranının ve yanlış pozitiflik oranının ilk trimester taramasında belirgin olarak değişmediğini, taramanın tamamlama oranının ise %80'in üzerinde olduğunu bulmuşlardır¹⁵⁹. Bu bulgular olasılıklı tarama stratejisinin toplam tarama etkinliğini bozmadan, daha az sayıda kadının 2. trimester taramasına ihtiyacı olacağını desteklemiştir¹⁵⁶.

Olasılıklı taramanın (Contingent Screening) ilk trimesterde %30 Down sendromlu vaka tespit oranı ve %75'i tamamlama oranıyla en iyi tarama stratejilerinden birisi olduğu bildirilmiştir¹⁵⁶.

İlk trimester sınır değer 1/8,9 olarak kullanıldığında tüm kadınların %0,1'i tarama pozitif olarak bulunmuş ve bu grubun tüm Down sendromlu vakaların %30'unu kapsadığı bildirilmiştir. Tarama negatif oran 1/1980 olarak kullanılmış, sonucu bu değer üzerinde bulunan kadınlara ileri tetkik yapılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Bu iki grup (Yüksek risk grubu ve düşük risk grubu) tüm hastaların %75'ini kapsamaktadır ve bu safhada taramayı tamamlamışlardır.

Taranan hastaların %25'i olan orta (Risk oranı 1/8,9 ile 1/1979 arası olan intermediate grup) risk grubuna 2. trimester taraması uygulanmıştır. Bunların içerisinde risk oranı 1/126'dan büyük olanlara (%4,7) invaziv tanı testi (amniyosentez) yapılmış tüm Down sendromuların %55'inin de bu grup içerisinde bulunduğu bildirilmiştir. Böylece bu protokol ile %1,3 yanlış pozitiflik ile Down sendromlu vakaların %85'i tespit edilmiş ve hastaların %75'inin 1. trimester sonrasında taraması tamamlanmıştır(Şekil 1).

ŞEKİL 1: Olasılıklı tarama (Contingent Screening) ilk trimesterde taramanın %75'i tamamlanmış ve Down sendromlu vakaların %30'u yakalanmış



Diğer tarama stratejilerine göre bu protokolün bazı avantajlara sahip olduğu görülmektedir. Yüksek tespit oranı ve düşük yanlış pozitiflik oranı, kadınların büyük bir çoğunluğunun ilk trimesterde taramasının tamamlanması, hasta anksiyetesinin azalması ve test memnuniyetinin artması, klinisyen için de 2. trimestere kadar beklemek zorunda kalmamaları ve bu nedenlerle klinisyen memnuniyetinin de artması olarak bildirilmiştir¹⁵⁶.

Sonuç olarak tüm tarama stratejileri içerisinde tespit oranı, yanlış pozitiflik oranı, hasta ve doktor memnuniyeti açısından Wenstrom tarafından en iyi olanı olasıklı tarama (Contingent screening) olarak bildirilmesine rağmen, SURUSS çalışmasında %0,9 yanlış pozitiflik %85 tespit oranı ile en etkin tarama stratejisi entegre tarama olarak bulunmuştur¹⁵.

ACOG'da Ocak 2007 fetal kromozomal anomali taramasını değerlendiren bir bülten yayınlamış, bu bültende bildirilen tarama stratejilerinin etkinlikleri de Tablo 9'da verilmiştir.

TABLO 9: Tarama stratejilerinin etkinlikleri⁸.

Tarama testi	Tespit oranı (%)
İlk trimester	
NT ölçümü	% 64–70
NT, serbest betaHCG, PAPP-A	% 82–87
İkinci trimester	
Üçlü test	% 69
Dörtlü test	% 81
Birinci ve ikinci trimester	
Entegre test (NT+ PAPP-A Dörtlü test)	% 94–96
Serum entegre test(PAPP-A Dörtlü test)	% 85–88
Adım adım ardışık (Stepwise sequential)	% 95
Olasılıklı Ardışık Tarama (Contingent Sequential)	%88–94

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 21.09.2007 tarih ve 2007/04 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Mart 2002-Ağustos 2007 tarihleri arasında 16–18 hafta arasında ikinci trimester taraması için üçlü test yapılan ve genetik ultrasonografi ile amniyosentez ve karyotip analizi yapılmış, 35 yaş ve üzerindeki hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucu elde edilen veriler kullanılmıştır.

Tüm hastalara üçlü test öncesinde ultrasonografi ile biparietal çap (BPD: Biparietal Diameter) ölçümü ve fetal canlılık değerlendirilmesi yapılmıştır. Üçlü test için yapılan serum biyokimyasal analizlerinin tamamı standardizasyon amacıyla aynı laboratuarda (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı) yapılarak beta HCG, uE3 ve AFP için MoM değerleri bulunmuş ve sonuçları PRISCA yazılımı (Typolog software France 1994–2004/ Software for the risk calculation of trisomi 18–21 and neural tube defect) ile değerlendirilerek risk hesabı yapılmıştır. Her hasta için trizomi 21, trizomi 18 ve nöral tüp defektlerine ait kombine risk hesabı yapılmıştır. Bu sonuçlara göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Yüksek riskli grup için eşik değer 1/300 ve altı (1/300; yaklaşık olarak amniyosentez işlemine bağlı sağlıklı fetus kaybı oranı), orta risk için eşik değer 1/300–1/800 arası (1/800; genel olarak toplumda Down Sendromu görülme oranı), düşük risk için eşik değer 1/800 ve üzeri olarak belirlenmiştir.

Genetik ultrasonografi 18-20. gebelik haftaları arasında aynı ultrason operatörü tarafından General Electric Logiq 500 Pro (Milwaukee, USA) ve PHILIPS HD 11 (Bothell, USA) cihazları kullanılarak yapılmış; fetal biyometrik ölçümler ve Tablo 5 ve 6'da bildirilen anöploidi için majör ve minor markerler yönünden detaylı olarak incelenmiştir.

Öte yandan aynı hastalara 16–20. gebelik haftalarında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde tekniği aşağıda tarif edildiği şekilde USG eşliğinde amniyosentez işlemi yapılmıştır. Hastaların tümüne amniyosentez ve olası komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra hasta onamı alınmıştır (Ek 2-3). Hastalar tek tek ultrasonografi odasına alınarak supin pozisyonda önce USG ile fetal kardiyak atım, fetus sayısı, plasenta lokalizasyonu ve amniyotik sıvı miktarı

yönünden değerlendirilmiştir. Amniyosentez yapılacak olan bölge povidin iyot ve steril gazlı bez kullanılarak 2 kez temizlendikten sonra ultrason probu etilen oksit gazı ile steril edilmiş olan kondom ile örtülerek USG eşliğinde işlem gerçekleştirilmiştir. Plasentanın ön duvarda olduğu olgularda ya plasentanın olmadığı alandan veya en ince olduğu alandan 20–22 gauge 12–14 cm uzunluğunda spinal iğneler ile girilerek amniyotik sıvı aspire edilmiştir. Maternal kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektöre alınan ilk 2 ml sıvı atılarak kauçuk piston içermeyen 10 ml'lik enjektörlere gebelik haftasına başına yaklaşık 1 ml amniyon sıvısı alınmıştır. İşlem sonrasında USG ile fetal kardiyak atım değerlendirilmiş, hastalara karşılaşılabilecekleri acil durumlar ve bu durumlarda yapmaları gerekenler anlatılmıştır. Amniyosentez işlemi uygulanan Rh uyumsuzluğu olan gebelere, işlemi takiben ilk 72 saat içerisinde 300 İÜ anti D immunglobulin intramüsküler olarak uygulanmıştır.

Amniyon hücre kültürü, bandlama ve karyotip analizlerinin tümü standardizasyon amacıyla aynı genetik laboratuvarında (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı) yapılmıştır. Her amniyosentez materyali değerlendirilirken 3 ayrı flask medium kullanılmış, 3 ayrı ekim yapılmıştır. Karyotip tayini amacıyla 20 adet ışık mikroskop ve 10 adet bilgisayar aracılığı ile değerlendirme için olmak üzere toplam 30 adet metafaz plağı kullanılmıştır.

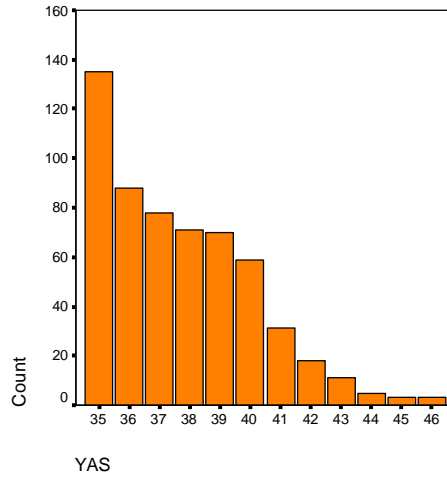
Bu yöntemlerle elde edilen biyokimyasal risk ve genetik USG ile elde düzeltilmiş biyokimyasal riski; rutin amniyosentez ve karyotip analizi sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Bütün istatistiksel analizler SPSS 11,5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Üçlü test parametrelerinin her biri için ve genetik ultrasonografinin anöploidileri ayırtediciliğini (Sensivite, Spesifisite) belirlemek için öncelikle crosstab analizleri yapılmıştır. Daha sonra üçlü test ve genetik ultrasografiyle belirlenen yaşa uyarlanmış risk hesabının birlikte değerlendirilmesi için multivariate logistic regression analizi yapılarak anöloidi saptamadaki etkinliği değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,001$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

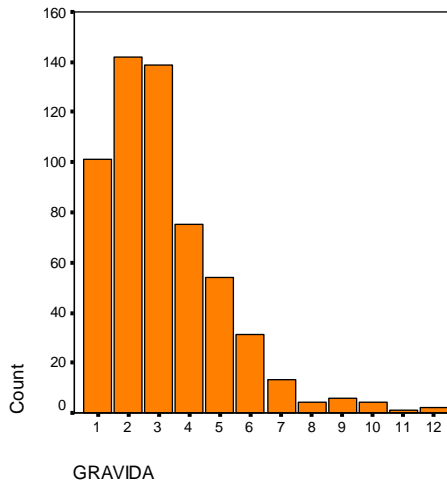
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 21.09.2007 tarih ve 2007/04 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Mart 2002–Ağustos 2007 tarihleri arasında başvuran 35 yaş üzerindeki prenatal tanı amacıyla üçlü test, genetik ultrasonografi ve amniyosentez sonrasında karyotip analizi yapılan 572 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması en genç 35, en yaşlı olanı 46 olmak üzere (medyan) 37,69 olarak bulunmuştur (Grafik 1).



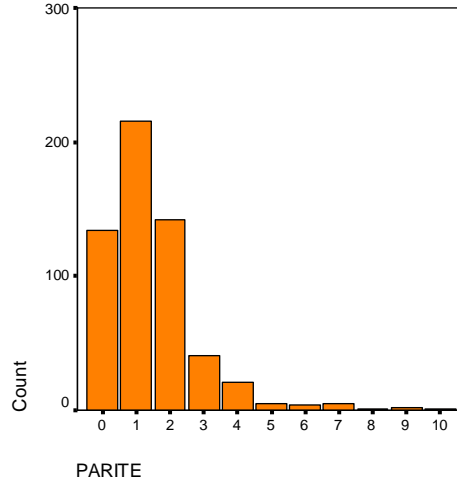
GRAFİK 1: Yaş ortalaması

Ortalama gebelik sayısı 3,16 olup, bir ile oniki arasında değişmektedir (Grafik 2).



GRAFİK 2: Gebelik sayısı

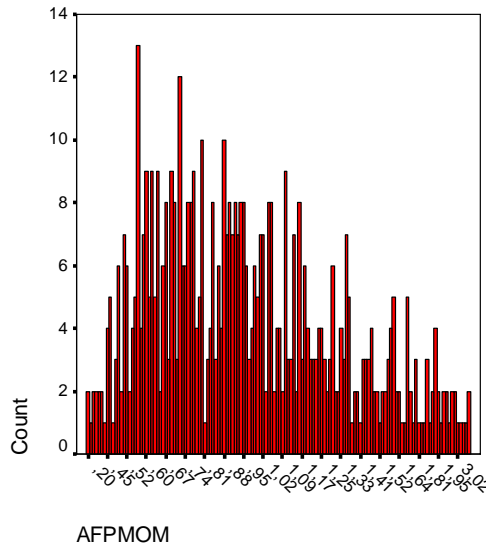
Parite ortalaması 1,45 olup sıfır ile on arasında değişmektedir (Grafik 3).



GRAFİK 3: Parite

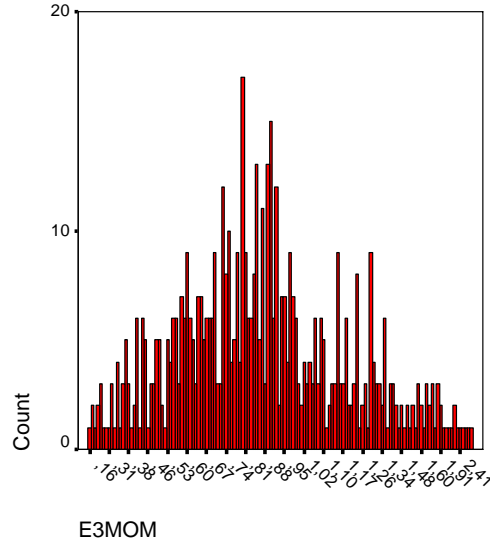
Hastalara en erken 15,3 gebelik haftasında, en geç 23,6 gebelik haftasında, ortalama 18,6 gebelik haftasında amniyosentez yapıldığı saptanmıştır. Amniyosentez yapılan toplam 572 hastanın 26'sında (%4,5) iki kez puncture gerekmiştir. Ondört hastada transplasental geçiş olmuş bir hastada ise işlem sonrasında prematür preterm membran rüptürü gerçekleşmiş ve daha sonra sağlıklı fetusun kaybedilmesiyle sonuçlanmıştır.

Ortalama AFP değeri (mean) 1,02 MoM olarak bulunurken, en düşük değer 0,2 MoM, en yüksek değer 6,9 MoM olarak hesaplanmıştır (Grafik 4).



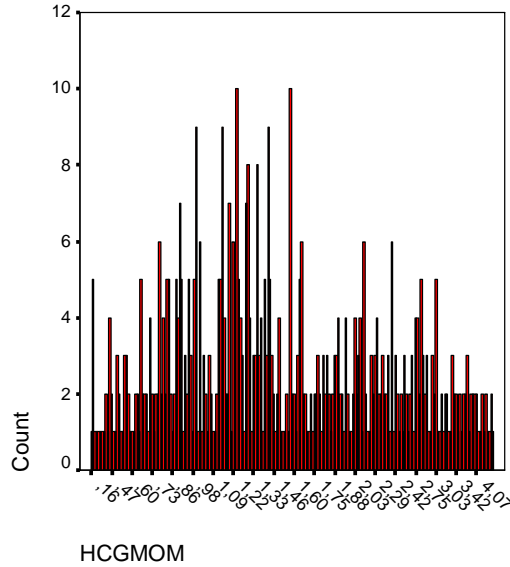
GRAFİK 4: AFP değerleri (MoM)

Ortalama E3 deęeri (mean) 0,89 MoM olarak bulunurken en dūřuk deęer 0,16 MoM, en yūksek deęer 3,29 MoM olarak hesaplanmıřtır (Grafik 5).



GRAFİK 5: E3 değerleri (MoM) grafiği

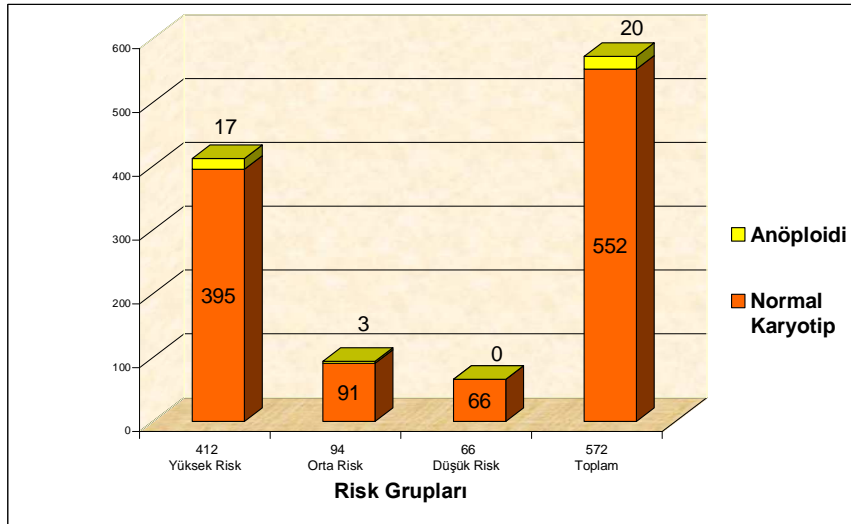
Ortalama HCG deęeri (mean) 1,7 MoM olarak bulunurken en dūřuk deęer 0,16 MoM, en yūksek deęer 24,19 MoM olarak bulunmuřtur (Grafik 6).



GRAFİK 6: HCG değerleri (MoM)

Üçlü test sonuçları değerlendirildiğinde hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Yūksek riskli grup için eřik değer 1/300 ve altı, orta risk için eřik değer 1/300–

1/800 arası, düşük risk için eşik değer 1/800 ve üzeri olarak belirlenmiştir. Toplam 572 hastanın 412'si (%72) trizomi 21 için yüksek riskli olarak bulunmuş, yüksek riskli olarak bulunan 412 hastanın 13'ünde (%3) trizomi 21 tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen tüm trizomi 21 vakaları yüksek riskli gruptadır. Ayrıca söz konusu grupta 1 hastada trizomi 18, 1 hastada trizomi 13, 1 hastada Klinefelter sendromu ve 1 hastada mozaik trizomi 17 saptanmıştır. Çalışmada saptanan toplam 20 anöploid vaka'sının 17'sinin (%85) yine yüksek riskli üçlü test grubunda olduğu tespit edilmiştir. Toplam 572 hastanın 94'ünün (%16,4) orta riskli grupta ve 66'sının (%11,5) düşük riskli grupta olduğu izlenmiştir. Düşük riskli grupta hiç anöploid saptanmazken orta riskli grupta 1 hastada trizomi 5, 1 hastada Klinefelter sendromu, 1 hastada ise mozaik Turner sendromu saptanmıştır. Üçlü test sonuçlarına göre risk grupları ve anöploid vaka lar Grafik 7'de gösterilmiştir.



GRAFİK 7: Üçlü test sonuçlarına göre risk grupları ve anöploid vaka lar.

Tüm hastalara genetik sonogram uygulanarak Tablo 6'da belirtilen minör ve majör bulgular yönünden hastalar ayrıntılı olarak incelenmiştir. Toplam 572 hastanın 12'sinde (%2,1) majör bulgu saptanmıştır. En fazla rastlanılan majör bulgu olan ventrikülomegali 5 hastada tespit edilmiş, 1 hastada kardiyak anomali, 1 hastada omfalosel, 1 hastada yarı damak ve dudak, 1 hastada Dandy-Walker kompleksi, 2 hastada kistik higroma olduğu tespit edilmiştir. Hastalardan birisinde ventrikülomegali, kistik higroma ve IUGR birlikteliği

izlenmiştir. Bu hastanın yapılan amniyosentez ve karyotip analizi sonucunda fetusta trizomi 18 olduğu saptanmıştır. Majör yapısal anomalilerin dağılımı Tablo 10'da görülmektedir.

TABLO 10: Genetik Sonogramda Tespit Edilen Majör Yapısal Anomalilerin Dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Majör yapısal anomali saptanmayan	560	97.9
Ventrikülomegali	5	0.9
Kardiyak anomali	1	0.2
Omfalosele	1	0.2
Yarı damak-dudak	1	0.2
Dandy-Walker kompleksi	1	0.2
Kistik higroma	2	0.3
Ventrikülomegali/ Kistik higroma / IUGR birlikteliği	1	0.2
Toplam	572	100

Majör yapısal anomali saptanan 12 hastanın 7'si üçlü testte yüksek risk saptanan hastalar arasında olduğu görülmüştür. 3 hasta orta risk grubunda, 2 hasta ise düşük risk grubundadır.

Karyotip analizi sonucunda trizomi 21 saptanan 13 hastanın 4'ünde ve trizomi 18 saptanan 1 hastada majör yapısal anomali bulunmuş, toplamda 20 anöploidili hastanın 5'inde (%25) majör yapısal anomali saptanmıştır.

Minör belirteçler toplam 572 hastanın 70'inde (%12,2) saptanmıştır. Minör belirteçlerin dağılımı Tablo 11'de görülmektedir

TABLO 11: Genetik Sonogramda Tespit Edilen Minor Belirteçler ve Dağılımı

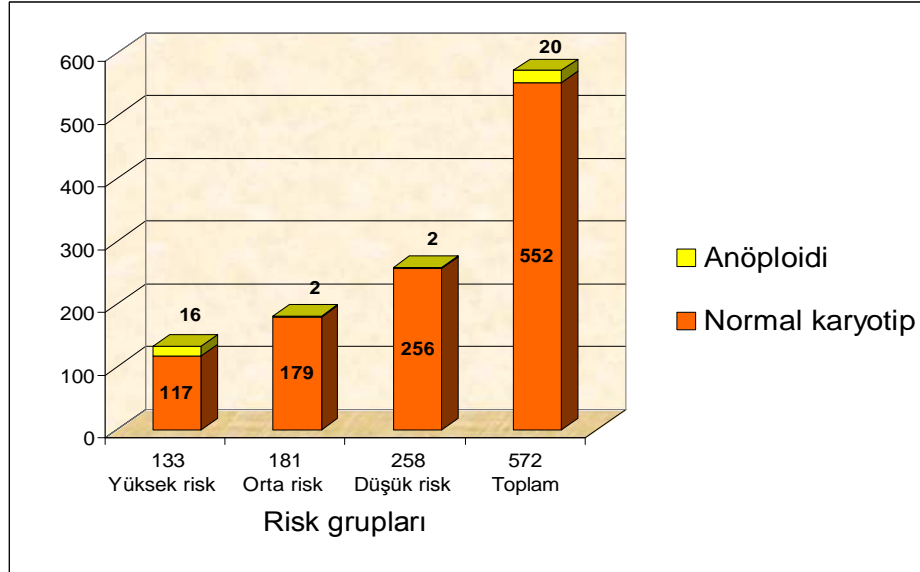
	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Minor belirteç saptanmayan	502	87.7
Ekojenik barsak	19	3.3
Koroid pleksus kisti	18	3.1
Hafif renal pyelektazi	14	2.4
Ense katlantısı kalınlaşması	10	1.7
Ekojenik kardiyak odak	6	1
Ense katlantısı kalınlaşması / Ekojenik barsak birlikte	1	0.2
Hafif renal pyelektazi/ Ekojenik barsak birlikte	1	0.2
Ekojenik intrakardiyak odak/ Hafif renal pyelektazi birlikte	1	0.2
Toplam	572	100

Minör belirteç saptanan 70 hastadan 9'unda trizomi 21, 1'inde mozaik trizomi 17, 1'inde trizomi 18, 1'inde trizomi 13 olmak üzere toplam 12 hastada

anöplodi saptanmıştır. Başka bir deyişle çalışmada tespit edilen 20 anöplodi vakasının 12'sinde (%60) minör belirteç bulunmuştur.

Minör belirteç saptanan 70 hastanın 50'sinin yüksek riskli üçlü test grubunda, 12'sinin orta riskli grupta ve 8'inin düşük riskli grupta olduğu görülmüştür. Çalışmada Down sendromu saptanan 13 hastanın 9'unda (%69) minör belirteçle birlikte yüksek riskli üçlü test sonucu olduğu izlenmiştir.

Yapılan genetik ultrasonografi sonucunda tüm hastalara Tablo 7'de belirtilen olasılık oranları kullanılarak Nicolaidis yöntemine¹²¹ göre yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirmesi (AAURA) yapılmıştır. Yine aynı cut-off değerleri kullanılarak hastalar yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılmıştır. Hastaların 133'ünün yüksek risk grubunda, 181'inin orta risk grubunda ve 258'inin de düşük risk grubunda olduğu bulunmuştur. Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirmesine göre risk grupları ve anöplodili vakalar Grafik 8'de gösterilmiştir.

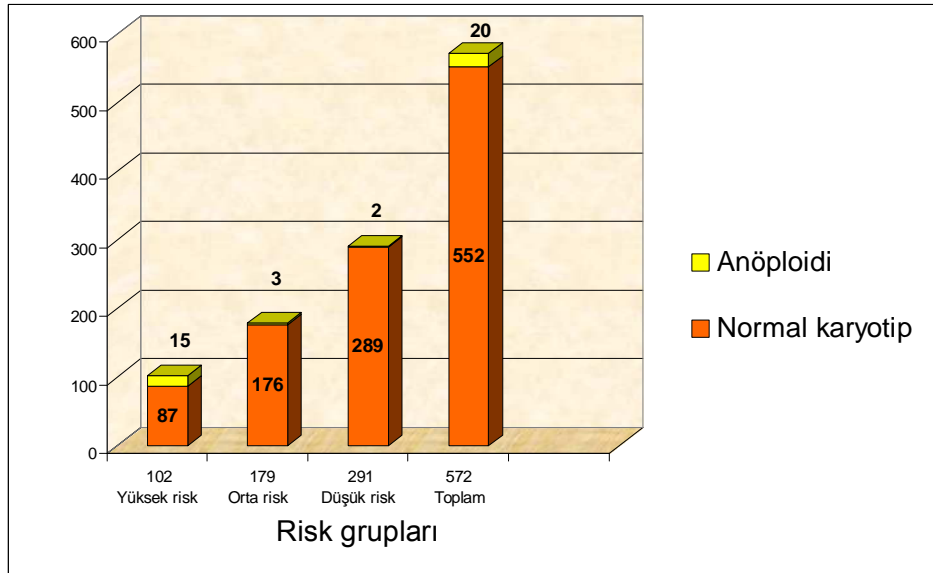


GRAFİK 8: Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirmesine (AAURA) göre risk grupları ve anöplodili vakalar.

Bu değerlendirme sonucunda bazal yaş riski nedeniyle 41 yaş ve üzerindeki hastalar hiçbir ultrasonografik bulgu tespit edilmese bile yüksek riskli grupta yer almışlardır. Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk hesabı ile üçlü test sonuçları karşılaştırıldığında üçlü test sonucuna göre yüksek riskli grupta olan 412 hastanın 175'inin yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk hesabında düşük

risk grubunda, 46'sının orta risk grubunda bulunduğu, toplam 572 hasta içerisinde 161 hastanın risk grubunun değişmediği (37 hasta düşük risk grubunda iken düşük risk, 29 hasta orta risk grubunda iken orta risk, 95 hasta yüksek risk grubunda iken yüksek risk grubunda kaldığı) ve toplam 17 hastada ise risk grubunda artış (8 hastanın düşük riskli iken yüksek risk, 9 hastanın orta riskli iken yüksek riskli gruba dahil olduğu) izlenmiştir. Amniyosentez sonrasında anöploidi saptanan 20 hastanın 16'sının AAURA'ya göre yüksek risk grubunda (11 hasta trizomi 21, 2 hasta Klinefelter sendromu, 1 hasta trizomi 18, 1 hasta trizomi 13, 1 hasta mozaik trizomi 17), 2'sinin orta risk grubunda (1 hasta trizomi 21, 1 hasta mozaik Turner sendromu), 2'sinin düşük risk grubunda (1 hasta trizomi 5, 1 hasta trizomi 21) olduğu bulunmuştur. Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirmesinde düşük risk grubunda bulunup ta anöploidi tespit edilen 2 hastadan birisinde karyotip analizi sonucunda trizomi 5 diğerinde trizomi 21 tespit edilmiştir.

Üçlü test ve yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi birleştirildiğinde her iki değerlendirmede de yüksek riskli grupta yer almış olan hasta sayısı 102 olarak bulunmuş, bunların 15'inde (%14,7) anöploidi tespit edilmiştir. Üçlü test ve AAURA birleştirildiğinde oluşan risk grupları ve anöploidili vakalar Grafik 9'da bildirilmiştir.



GRAFİK 9: Üçlü test ve AAURA birleştirildiğinde oluşan risk grupları ve anöploidili vakalar.

Üçlü test ve yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk hesabında yüksek risk grubunda bulunan hastaların değerlendirilmesi Tablo 12' de verilmiştir.

TABLO 12: Üçlü Test ve AAURA'da Yüksek Risk Bulunan Hastaların Değerlendirilmesi

	Anöploidi tespit edilenler	Karyotipi normal olanlar	Toplam
Üçlü test ve AAURA da yüksek risk grubunda olan hasta sayısı ve yüzdesi	15 (%14,7)	87 (%85,2)	102 (%100)
Üçlü test ve AAURA da yüksek risk grubunda olmayan hasta sayısı ve yüzdesi	5 (%1,1)	465 (%98,9)	470 (%100)
Toplam	20 (%3,5)	552 (%96,5)	572 (%100)

Her iki değerlendirmede orta ve yüksek risk grubuna giren hasta sayısı 281 olarak bulunmuş bunların 18'sinde (% 6,4) anöploidi tespit edilmiştir. Üçlü test ve AAURA'da yüksek ve orta risk bulunan hastaların değerlendirilmesi Tablo 13'te verilmiştir.

TABLO 13: Üçlü Test ve AAURA'da Yüksek ve Orta Risk Bulunan Hastaların Değerlendirilmesi

	Anöploidi tespit edilenler	Karyotipi normal olanlar	Toplam
Üçlü test ve AAURA da orta ve yüksek risk grubunda olan hasta sayısı ve yüzdesi	18 (%6,4)	263 (%93,5)	281 (%100)
Üçlü test ve AAURA da orta ve yüksek risk grubunda olmayan hasta sayısı ve yüzdesi	2 (%0,7)	289 (%99,3)	291 (%100)
Toplam	20 (%3,5)	552 (%96,5)	572 (%100)

Bu değerlendirmelerin sonucunda yüksek ultrasonografik risk ve beraberinde yüksek biyokimyasal risk (üçlü test) taşıyan hastalarda, bu iki tarama metodu birlikteliğinin anöplodileri %75 sensitivite ile saptadığı bulunmuştur. Genetik sonogram ve triple test sonrasında her iki parametre için yüksek risk taşıyan gebelerde anöplodi riskinin, diğer risksiz gruba göre 12,5 kat daha fazla olduğu saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Genetik sonogram ve triple test sonuçları orta veya yüksek riskli grup dahil edildiğinde, anöplodi saptama oranının %90'a yükseldiğini görülmüştür.

Ancak her iki test için yüksek riskli bulunan grupta spesifite %84,2 iken, bu değer orta risk veya yüksek riskli grup incelendiğinde spesifitenin %52'ye düştüğü izlenmiştir. Genetik sonogram ve triple test sonucunda orta veya yüksek riskli hastalarda risksiz gruba göre anöploidi riskinin 6,2 kat arttığı ve yine bu değer de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Her iki grubun sensitivite spesifite ve odds oranları Tablo 14'te bildirilmiştir.

TABLO 14: Sensitivite, Spesifite ve Odds Oranları Tablosu

	Sensitivite	Spesifisite	Odds oranı
Yüksek riskli üçlü test ile yüksek riskli AAURA birlikteliği	%75	%84,2	12,5
Yüksek ve orta riskli üçlü test ile yüksek ve orta riskli AAURA birlikteliği	%90	%52,2	6,2

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde hastada hem genetik sonogram hem de triple test için yüksek risk tespit edilmesinin anöplodilerin noninvaziv olarak saptanmasında daha etkili olduğu bulunmuştur.

Anöploidi tespit edilen 20 hasta incelendiğinde hem üçlü test hem de AAURA ya göre yüksek risk grubunda olan anöploidili hasta sayısının 15 (%75) olduğu, hem üçlü test hem de AAURA'da yüksek ve orta risk grubunda bulunan anöploidili hasta sayısının 18 (%90) olduğu görülmüştür. Kalan 2 hastanın ise birisinin üçlü testte orta risk grubunda, AAURA da ise düşük risk grubunda olduğu izlenmiştir. Bu hastada yapılan amniyosentez ve karyotip analizi sonrasında trizomi 5 tespit edilmiş olup bu anomalide prenatal ultrasonografik bulgu olduğunu bildiren herhangi bir literatür bilgisine ulaşılammıştır. Trizomi 21 saptanan diğer hastanın ise AAURA'da düşük risk grubunda olmasına rağmen üçlü testte yüksek risk grubunda (AFP:1,15 MoM, **uE3: 0.64** MoM, **HCG:3.64** MoM) olduğu bulunmuştur.

Karyotip analizi sonrasında anöploidi saptanan olguların özellikleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007 mali yılı bütçe talimatnamesine göre, üçlü test ücreti 22,00 Yeni Türk Lirası (YTL), ultrasonografi ücreti 15,30 YTL, amniyosentez ücreti 59,40 YTL karyotip analizi 195,80 YTL olarak uygulanmaktadır. Buna göre her bir hasta için üçlü test ve

genetik USG nin toplam maliyeti 37,30 YTL iken amniyosentez ve karyotip analizinin toplam maliyeti 255,20 YTL dir. Çalışmaya dahil edilen 572 hastanın hepsine amniyosentez ve karyotip analizi yapıldığı göz önüne alındığında toplam maliyet 145 974,40 YTL olarak bulunmaktadır.

TABLO 15: Anöplidi Saptanan Olguların Özellikleri

Yaş	G	P	Y	A	Gh	AFP MoM	uE3 Mom	HCG MoM	T18 riski	T21 riski	Minor bulgu*	Majör bulgu**	AAURA	Karyotip
38	4	3	3	0	16	0,65	0,68	2,3	3	1	1	7,11,12	1	T18
36	1	0	0	0	16	0,68	0,76	2,6	3	1	1	9	1	T21
37	2	1	0	1	17,6	0,68	0,86	2,35	3	1	5	0	1	T21
40	2	1	1	0	17,3	1,02	1,3	1,4	3	2	0	0	2	Mozaik Turner
36	3	1	0	1	18	1,15	0,64	3,46	3	1	0	0	3	T21
35	4	2	2	1	19	2,32	0,95	3,85	3	1	5, 6	0	1	T13
41	1	0	0	0	20	0,85	0,97	0,73	3	1	0	0	1	47XXY
37	2	1	1	0	19,2	1,05	1,02	1,48	3	2	0	0	3	T5
37	2	1	1	0	18,4	0,75	0,84	2,1	3	1	4, 6	0	1	T21
44	3	2	2	0	20	0,75	0,65	2,5	3	1	1, 4	0	1	T21
36	3	1	1	1	20,4	0,57	0,75	2,01	3	1	1	0	1	T21
38	6	2	2	3	22	0,59	0,84	1,99	3	1	0	1	1	T21
40	1	0	0	0	17,5	0,85	1,2	1,3	3	1	0	0	2	T21
41	6	4	3	1	19,3	0,75	0,74	2,6	3	1	1	0	1	T21
44	4	2	1	2	19,4	0,74	0,75	2,02	3	1	4	0	1	T21
43	5	4	4	0	18	0,6	0,64	3,56	3	1	1	12	1	T21
43	2	1	0	1	17	0,33	0,5	1,62	1	1	0	12	1	T21
46	7	3	3	3	18,5	0,87	0,85	1,62	3	2	0	0	1	47XYY
41	6	4	3	2	19,3	2,32	0,95	3,85	3	1	5	0	1	Mozaik T17
41	3	2	2	0	18	0,69	0,74	2,3	3	1	4	0	1	T21

Y:Yaşayan çocuk sayısı, G:Gravida, P:Parite, A: Abort, Gh: Gebelik haftası, AAURA: Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi,

Risk değerlendirilmesi; 1. Yüksek risk 2. Orta risk 3. Düşük risk

***Minor bulgular:** 1. Ense katlantısı kalınlaşması 2. Kısa ekstremiteler 3. Klinodaktili 4. Ekojenik barsak 5. Ekojenik intrakardiyak odak 6. Hafif renal piyelektazi 7. Hafif ventrikülomegali 8. Sandal gap 9. Nazal kemik yokluğu 10. Koroid pleksus kisti.

****Majör bulgular:** 1. Kardiyak anomali 2. Omfalosel 3. Yarık damak-dudak 4. Holoprozensefali 5. Duedenal atrezi 6. Mikrosefali 7. IUGR 8. Korpus kallozum agenezisi 9. Dandy-Walker kompleksi 11. Ventrikülomegali 12. Kistik higroma

Şayet bu hastalara üçlü testte yüksek risk ve AAURA'da yüksek risk kriterleri göz önüne alınarak amniyosentez ve karyotip analizi yapılmış olsaydı %75 saptama hızı, %84,2 spesifisite ile toplam 102 hastaya amniyosentez yapılması gerekecek, 470 hasta için amniyosentez işlemine gerek kalmamış olacaktır. Üçlü test ve genetik USG'nin toplam maliyeti; $572 \times 37,30 = 21\,335,60$ YTL, amniyosentez ve karyotip analizi toplam maliyeti; $102 \times 255,20 = 26\,030,40$ YTL, toplam maliyet 47 366 YTL olacaktır.

Üçlü testte yüksek ve orta risk ve AAURA'da yüksek ve orta risk kriterleri göz önüne alınarak amniyosentez ve karyotip analizi yapılmış olsaydı %85 saptama hızı, %52,2 spesifisite ile toplam 281 hastaya amniyosentez yapılması gerekecek, 291 hasta için amniyosentez işlemine gerek kalmamış olacaktır. Üçlü test ve genetik USG'nin toplam maliyeti; $572 \times 37,30 = 21\,335,60$ YTL, amniyosentez ve karyotip analizi toplam maliyeti; $281 \times 255,20 = 25\,775,20$ YTL, toplam maliyet 71 711,20 YTL olacaktır. Maliyet hesapları Tablo 16'da özetlenmiştir.

TABLO 16: Maliyet Hesabı Tablosu

Amniyosentez için referans alınan kriter	Spesifisite	Sensivite	Amniyosentez gereken hasta sayısı	Toplam maliyet (YTL)
İleri maternal yaş (>35)	%100	---	572	145 974,00
Yüksek riskli üçlü test ile yüksek riskli AAURA birlikteliği	%75	%84,2	102	47 110,80
Yüksek ve orta riskli üçlü test ile yüksek ve orta riskli AAURA birlikteliği	%90	%52	281	71 711,20

TARTIŞMA

Gebelikte fetal anöplodi için prenatal tarama 1960'lı yılların ortasında sadece yaşın tarama testi olarak kullanılmasıyla başlamıştır¹⁶⁰. ACOG 1970 ve 1980'lerden sonra 35 yaş ve üzerindeki kadınlara uygulanmak üzere amniyosentezin uygulanmasını önermiştir. Bu yıllarda hasta 35 yaş üzerinde ise tarama pozitif kabul edilip koryon villus örnekleme ya da amniyosentez önerilmekteyken günümüzde de halen, iyi bir tarama stratejisi olmamasına rağmen, maternal yaş amniyosentez önerilmesinde temel endikasyon kriteri olarak kabul edilmektedir⁸. Maternal yaş rutin uygulandığında gebelerin %5'ine amniyosentez önerilmekte ancak Down Sendromu vakalarının sadece %25'i yakalanabilmektedir. Ayrıca yapılan invaziv işleme bağlı normal bir gebeliğin kaybı olasılığı artmakta ve maliyeti yüksek bir uygulama niteliği kazanmaktadır. Bu da bu stratejinin günümüzde neden iyi bir tarama metodu olmadığını göstermektedir¹. Klinisyenler için önemli olan tarama ve tanı testlerinin ayrımını yapabilmektir. Tarama testleri evet veya hayır cevapları vermemekte hastalık için belirli eşik değerler (cut-off) kullanarak artmış riski olanları saptayıp, daha doğru olan tanı testlerinin önerilmesini sağlamaktadır. Tarama testlerini değerlendirmek için saptama hızı (sensitivite) ve yanlış pozitif hız (spesitivite) terimleri kullanır¹⁶¹. Prenatal taramada en yüksek saptama hızına ve en düşük yanlış pozitiflik hızına sahip bir metodun geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca maliyet ve lojistikte göz önünde bulundurulmalıdır¹⁶⁰. Anöplodilerde prenatal tanı testi olarak kullanılan amniyosentezin yöntemine bağlı kayıp riski taşınması ve prenatal takip maliyetini artırması nedeniyle ileri maternal yaşta kadınlara alternatif tarama metodlarının sunulması tüm dünyada giderek artan bir önem kazanmıştır¹⁶². Kadınlarda artmış eğitim düzeyi (Özellikle üniversite sonrası eğitim) bununla beraber ortaya çıkan doğurma yaşının geciktirilmesi, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber 35 yaş üzeri kadınların fertilitite hızlarının iyileştirilmesi, bu gruptaki kadınların maternal popülasyonda yerlerinin %14'lere kadar yükselmesine neden olmuştur. Bu yüzden yüksek sensitivitesi olan noninvaziv bir tarama metodu oldukça cazip ve muhtemelen de sağlıklı fetus için hayat kurtarıcı olacaktır²⁶.

Amerika Birleşik Devletlerinde 1980'lere göre ileri maternal yaşta gebelerin sayısının 3 kat arttığı izlenmiştir. Teorik olarak ABD'de her 7 kadından

birine amniyosentez uygulanması gerekmektedir ve buna rağmen Down sendromlu vakalarının yarısı atlanmaktadır.

Öte yandan 35 yaş üzeri gebeler ikinci trimesterde kombine serum sonuçları ve USG ile birlikte değerlendirildiğinde her 30–50 kadından birine amniyosentez gerektiği bildirilmektedir. Bu çerçevede sınırlarında amniyosentez uygulandığında Down sendromu saptama hızının %85 olduğu izlenmiştir. Robert G. Resta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Down sendromunu saptamada kombine serum ve ultrasonografik taramaları temsil eden likelihood oranları ile sadece maternal yaşın kullanımı karşılaştırıldığında serum ve sonografik taramanın net olarak üstün olduğu göstermişlerdir¹.

Klasik olarak ileri maternal yaştaki kadınlara bakıldığında daha iyi eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeye sahip oldukları görülmektedir. Bu profile sahip hasta sayısının giderek artması nedeniyle bu hastalara ve ailelerine alternatif, noninvaziv yöntemleri sunma ve genetik danışmanlık hizmetlerinin verilmesi gündeme gelmiştir¹.

Son dönemlerde serum tarama ve ultrasonografik markerlerinin beraber kullanımı ile ileri yaştaki kadınlara anöploidi riskinin hesaplanarak seçeneklerin sunulduğu çalışmalar yapılmıştır. Kocun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 1995–1998 yıllarında genetik danışmanlık verilen hastaları karşılaştıklarında 1998 yılında daha az sayıda hastanın amniyosentez istediklerini saptanmıştır. Bu durum danışmanlık hizmetlerinin artması, verilerin hastalar ve doktorlar tarafından daha iyi yorumlanması ve hastalara azalmış risk hesabının sunulmasına bağlanabilir¹⁶³. İleri maternal yaştaki kadınların birçoğunun üçlü tarama testi ve genetik sonogram normal olduğu zaman amniyosentez aleyhinde karar aldığını bildiren yayınlar mevcuttur¹. Ancak ileri maternal yaştaki kadınlarda, normal serum tarama ve normal genetik sonogram birlikteliğinin başarısı konusunda az miktarda bilgi bulunmaktadır⁶.

Bu çalışmada da ileri maternal yaş grubundaki gebelerde ikinci trimester biyokimyasal risk skorlaması ve genetik ultrasonografi ile rutin amniyosentez ve karyotip analizi sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Hastaların hepsine ikinci trimester serum biyokimyasal tarama, genetik ultrasonografi yapıldıktan sonra ultrasonografik bulgulara göre hastalara Nicolaidis ve arkadaşları tarafından bildirilen¹²¹ yöntemle göre risk hesabı yapılmıştır. Bu risk hesabı biyokimyasal riskle birleştirilerek karyotip sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 572 hastanın 412'si (%72) anöploidi için biyokimyasal yönden yüksek riskli bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek risk için sınır 1/300 ve üzeri kabul edilmiştir. Bu değer yaklaşık olarak amniyosentez işlemine bağlı gebelik kaybı oranı ve aynı zamanda amniyosentez önerilmesi için belirlenen eşik değerine (cut-off) karşılık gelmektedir. Yüksek risk sınırı değişik çalışmalarda farklı alınmıştır. Örneğin DeVore ve Romero tarafından 1/190 ve üzeri yüksek riskli olarak kullanılmıştır¹⁶⁴. Bizim yaptığımız çalışmada, yüksek triple test riski taşıyan hastaların %3'ünde yani 13 hastada trizomi 21 saptanmıştır. Literatürde serum tarama metodları ile Down sendromu vakalarının 35 yaş üstünde %89'a kadar saptanabildiği, amniosentezlerin %75'inin gereksiz olduğu bildirilmiştir¹⁶³. Bizim çalışmamızda ise üçlü testin sensitivitesi düşük (%55), spesifitesi ise yüksek (%95,1) olarak bulunmuştur.

Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan (n=47053) SURUSS çalışmasında üçlü testin sensitivitesi %74 bulunurken; bu değer diğer önemli bir çalışma olan FASTER çalışmasında da %70 olarak bulunmuştur^{15,89}. SURUSS çalışmasında entegre test ile %85 saptama hızı ve %0.9 yanlış pozitif hız bulunmuştur. Serum entegre testin en etkili ve güvenilir metod olduğu ve dördü (quadriple) testin ilk kez ikinci trimesterde başvuran kadınlar için en iyi tarama testi olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda, hastalarda inhibin-A değerlendirmesi yapılmamıştır. Yine SURUSS çalışmasında üçlü testin, ikili testin veya NT'nin tek başına uygulanması uygun görülmemiştir¹⁵.

Çalışmıza katılan hastalarda bakılan 2. trimester serum biyokimyasal belirteçlerinden beta HCG'nin, anöploidi saptamada %70 sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve kliniğimizdeki hastalar için beta HCG cut off değerinin 1.625 MoM ve üzeri olduğu saptanmıştır. Wald ve arkadaşları, SURUSS çalışmasında anne yaşı ile birlikte serbest beta HCG'nin Down sendromu tespit oranını %44 olarak bildirmektedir¹⁵. Yine başka bir çalışmada anne yaşı ile birlikte HCG'nin Down sendromu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle %49 olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Çalışmaya dahil olan hastalar için AFP cut off değeri ise 0,87 MoM olarak bulunmuştur. Bu değer kullanıldığında saptama hızının %75 olduğu görülmüştür. Bir çalışmada tarama testi olarak anne yaşı ile birlikte MSAFP kullanıldığında Down sendromu yakalama oranı %6,8 yanlış pozitiflikle %40 olarak bildirilmektedir¹⁰. Bu çalışmada uE3 için ACOG'un Ocak 2007'de

yayınladığı kılavuzda⁸ bildirilen 0,75 MoM cut off değer kullanıldığında uE3'ün anöploidi taramasında %45 sensitivite ve %62,7 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda bulunan ikinci trimester biyokimyasal belirteçlerinden HCG MoM değerinin anöploidi saptama hızının istatistiksel olarak anlamlı, MSAFP MoM ve E3 MoM değerlerinin ise anlamlı olmadığı görülmüştür.

Gebe kadınların tümüne 18–20. gebelik haftalarında ultrasonografik tarama önerilmektedir¹⁶⁰. İkinci trimester genetik sonogramın hedefi fetusta anöploidi markerlarının olup olmadığını saptamak ve bunun sonucunda önceki anöploidi riskini yeniden hesaplamaktır. Fetal anatomik anomalilerin çoğu bu tarama ile saptanabilmektedir. Yapısal anomali tespit edilen hastaların %25'inde kromozomal anomali olduğu gösterilmiştir⁹⁹. Multipl anomali varlığında ise bu oran hızla yükselmektedir¹⁰. Açık nöral tüp defektlerinin çoğu da yine bu şekilde saptanabilir.

Ultrasonografi ile ayrıca normalin varyasyonu olup artmış anöploidi riskini temsil eden minör belirteçlerde saptanabilir. Minör belirteçler tek başına kullanıldığında etkilenmemiş ile anöploidili vakaların ayrımı için etkili değildir, çünkü çok sayıda potansiyel markerın olması yüksek pozitif hıza neden olmaktadır. Hem minör markerlar hemde majör yapısal anomaliler 18–20. gebelik haftalarında ultrasonografi ile taranarak hastanın daha önceki yaşa ve serum taramasına bağlı riski modifiye edilebilir (Kişiye özel risk hesabı). Yapılan ikinci trimester ultrasonografik taramada minör markerlar ve majör yapısal anomaliler olmadığında risk azaltılmasından bahsedilir. Ancak bu sadece üçüncül merkezlerdeki taramalar için geçerlidir. Bu durumda negatif olasılık oranı (LR) eğer merkez tarafından spesifik bir seviye belirlenmediyse sıklıkla 0,5 olarak kullanılır¹⁶⁰. Vintizeleos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sonografik belirteçlerin normal olarak bulunması halinde geri plandaki anöploidi riskinin %60-%83 oranında azaldığı rapor edilmiştir¹¹⁶. Nyberg ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışma ile Bromley ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı çalışmanın ortak verilerine göre 350 trizomi 21'li fetusun % 25,7'sinde ve 9384 kromozomal olarak normal fetusun % 86,5'inde genetik ultrasonda hiçbir majör ve minör defekt bulunmamıştır. Sonuç olarak şayet tanınabilir majör ve minör

defekt yoksa trizomi 21 için negatif olasılık oranını (LR) 0,30 olarak hesaplamışlardır^{113,114}.

Cicero ve arkadaşları tarafından USG ile prenatal anöploidi taramasının erken gebelik haftalarında nazal kemik değerlendirmesi ile yapılabileceği belirtilmiştir^{52,60}. Bu şekilde Down sendromlu vakaların %77'e varan oranlarda saptanabildiği gösterilmiştir¹⁶⁰. Ancak kliniğimizde yapılan bu çalışmada hastalarda erken sonografik değerlendirme yapılmamıştır.

Hastaların tamamına uygulanan genetik sonogram sonrası olguların %2,1'inde major bulgu saptanmıştır. Bu grubu oluşturan 12 hastanın 7'sinde üçlü test riskinin de yüksek olduğunu izlenmiştir. Toplamda 20 anöploidi olgusunun 5'inde (%25) major yapısal anomali saptanmıştır. Minor markerların hastaların 70'inde (%12,2) olduğu görülmüş ve bu 70 hastanın 12'sinde anöploidi izlenmiştir. Başka bir bakış açısıyla anöploidi vakalarının %60'ında minor marker pozitifliği saptanmıştır. Sonuç olarak minor markerın anöploidi vakalarını saptama hızı %60, major markerların saptama hızı ise %25 olarak bulunmuştur. Major markerlarda bulduğumuz bu düşük sensitiviteye rağmen spesifitesinin %98'lere kadar yüksek olduğu izlenmiştir. Çalışmada major ve minor markerlar için tespit edilen sensitivite değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). Vintizeleos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum belirteçleri normal olan 959 ileri maternal yaştaki hastalardan 673'üne genetik sonogram yapılmış, genetik sonogramı normal olan ileri maternal yaştaki hiçbir hastada Down sendromu saptamamışlardır. Down sendromlu 4 vakanın hepsinde de ultrasonografide anormal bulgu bulurken, 3 vakada da en az iki adet anormal ultrasonografik bulgu saptamışlardır⁶.

Kromozomal anomalilerin insidansının bulunan ultrasonografik anormalliklerin toplam sayısı ile orantılı olduğu literatürde gösterilmiştir¹². Bizim yaptığımız çalışmada da hastalara genetik ultrasonografide bulunan majör ve minör belirteçler kullanılarak kişiye özel düzeltilmiş risk hesabı ile yeni risk değerlendirmesi yapılmıştır. Bu amaçla yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi kullanılmıştır.

Yaşa uyarlanmış ultrason risk değerlendirilmesi (AAURA); anne yaşı temel alınarak ultrasonografik belirteçlerin varlığı veya yokluğu ile kombine edilip bireysel, hastaya özel risk hesabı yapılması amacıyla 1998 yılında Nyberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹²⁰. Olasılık oranı (Likelihood ratio: LR)

kullanılarak yapılan AAURA için daha sonraki yıllarda Nicolaidis'in modifiye ettiği negatif ve pozitif beliteçlerin birlikte değerlendirdiği yöntem¹²¹ bu çalışmada uygulanmıştır. Bu değerlendirme sonrasında, 41 yaş ve üzerindeki hastalar için risk azalmasının olmadığı izlenmiştir. Bu da literatürde izlenen 40 yaş üzerine rutin amniosentez önerilmesini desteklemektedir¹⁶⁰.

Çalışmada üçlü teste göre yüksek riskli grupta bulunan hastaların %42'sinin (175 hasta) genetik sonogam sonrası düşük riskli gruba dahil olduğu saptanmıştır. Anöplodi saptanan 20 hastanın %80'inin de AAURA'ya göre yüksek riskli olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda da hastalara yaşa uyarlanmış risk hesabı yapılması sonrasında, sadece genetik sonogramın %80 kadar yüksek oranda saptama hızı olduğu gösterilmiştir^{165,166}.

Genetik sonogram ve serum biyokimyasal belirteçlerinin birlikte değerlendirdiğinde yüksek ultrasonografik risk ve beraberinde yüksek biyokimyasal risk taşıyan hastalarda bu iki tarama metodu birlikteliğinin anöplodileri %75 sensitivite ile saptadığı bulunmuştur. Genetik sonogram ve triple test sonrasında her iki parametre için yüksek risk taşıyan gebelerde anöplodi riskinin diğer risksiz gruba göre 12,5 kat daha fazla olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Genetik sonogram ve üçlü test sonuçları orta veya yüksek riskli grup dahil edildiğinde, anöplodi saptama oranının %90'a yükseldiği ancak her iki test için yüksek riskli bulunan grupta spesifite %84,2 iken bu değer orta risk veya yüksek riskli grup birlikte değerlendirildiğinde spesifitenin %52'ye kadar düştüğü izlenmiştir. Genetik sonogram ve üçlü test sonucunda orta veya yüksek riskli hastalarda risksiz gruba göre anöplodi riskinin 6,2 kat arttığı ve yine bu değer de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). DeVore ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı 35 yaş ve üzerindeki kadınları kapsayan çalışmada hastalarda 3 farklı politika izlenmiştir. Bir grup hastanın tamamına amniosentez, bir grup hastada sadece üçlü teste 1/190'ın üzerinde risk taşıyanlara amniosentez, serum biyokimyasal taraması negatif gelen hastalarda üçüncü bir politika olarak genetik sonogram uygulamışlar ve anormal genetik sonogram bulguları olan hastalara amniyosentez yapmışlardır. Sonuç olarak 2. ve 3. yönetim yaklaşımları arasında saptama hızının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını (%93,2 ve %98,6) izlemişlerdir ve

35 yaş üzeri negatif serum taraması olan kadınlarda genetik sonogramın anöploidi saptama hızını arttırdığını belirtmişlerdir¹⁶⁴.

Vintizeleos ve arkadaşları da benzer şekilde üçlü testi normal olan ileri maternal yaştaki kadınlarla ilgili çalışmada genetik sonogramı da normal olan hiçbir hastada Down sendromu saptamamışlardır. Saptadıkları 4 Down sendromlu vakanın biyokimyasal risklerinin 1/319 ve 1/833 arasında değiştiğini ve hepsinde de genetik sonogramda anormal ultrasonografi bulgusu olduğunu izlemişlerdir. Çalışma sonucunda ileri maternal yaştaki hastalarda normal genetik sonogram ve triple test birlikteliğinin anöploidi riskini çok azalttığını belirtmişlerdir⁶.

Hartnett ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde 1999 yılında yaptığı çalışmada, ileri maternal yaşta olan 16. gebelik haftasındaki 530 000 gebeye sadece yaşa bağımlı kalarak amniyosentez uygulanması halinde %100 saptama oranı birlikte 2 653 tane yonteme bağılı sağılıklı fetus kaybı ile sonuçlanacak iken serum tarama ve genetik sonogram birleştirildiğinde sadece 119 791 gebeye amniosentez uygulanması gerekmiş ve bu da 599 tane yonteme bağılı sağılıklı fetus kaybıyla sonuçlanmıştır. Diğer taraftan her bir Down sendromlu fetüsü saptamadaki maliyet invaziv yontemle 219 109 dolar iken serum tarama ve genetik sonogram beraber değerlendirildiğinde 152 992 dolara düşmüştür⁵. Kliniğimizde U. Dilek ve arkadaşlarının yaptığı 2005 yılında yayınlanan 843 hastayı kapsayan bir çalışmada, her bir kromozom anomalili fetusu saptamak için 21 223 Yeni Türk Lirasına ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Tek başına maternal yaş kullanımının maliyet açısından etkin olmadığı, ayrıca tek başına ileri maternal yaşın kullanımının yüksek yalancı pozitiflik taşıması nedeniyle amniosentez sayısını arttırdığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak ultrasonografik değerlendirme ile beraber biyokimyasal tarama kombinasyonunun maliyet açısından en uygun seçenek olduğunu bildirmişlerdir¹⁶⁷.

Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların tümüne sadece maternal yaşa bağılı kalınarak amniosentez uyguladığımızda toplam maliyetin 145 974,40 YTL olduğu, ancak yüksek riskli triple test ve yüksek riskli USG skorlaması birlikte değerlendirilerek amniosentez ve karyotip analizi yapıldığında bu maliyetin yaklaşık üçte birine 47 366,00 YTL'ye düştüğü tespit edilmiştir.

Üçlü testte yüksek ve orta risk ve USG'de yüksek ve orta risk kriterleri göz önüne alındığında ise toplam 281 hastaya amniyosentez yapılması gerekecek, 291 hasta için amniyosentez işlemine gerek kalmamış olacaktı. Bu yöntemle toplam maliyetin yaklaşık %50 azalarak 71 711,20 YTL olacağı bulunmuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde gebelik yaşının ileri yaşlara kayması ve bu yaşlarda anöplodili bebek doğurma riskinin yaş ile korele olarak artması nedeniyle prenatal tanı önemli hale gelmiştir. Prenatal tanı için halen yaygın olarak kullanılan amniyosentezin invaziv bir girişim oluşu, sağlıklı fetus kaybı riskini beraberinde getirmesi ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle ileri maternal yaş grubunda noninvaziv, sensitivitesi yüksek, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli tarama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur.

İkinci trimesterde yapılan biyokimyasal risk değerlendirmesi (üçlü test) ve genetik ultrasonografinin, amniyosentez ve karyotip analizi ile karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonucunda yüksek ultrasonografik risk ve beraberinde üçlü testte yüksek biyokimyasal risk bulunan hastalarda bu iki tarama metodu birlikteliğinin anöplodileri %75 sensitivite ve %84,2 spesifite ile saptadığı görülmüştür.

Genetik sonogram ve üçlü test sonrasında her iki parametre için yüksek risk taşıyan gebelerde anöplodi riskinin diğer risksiz gruba göre 12,5 kat daha fazla olduğu saptanmış ve bu değer in istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Yapılan maliyet hesaplarında 35 yaş üzerindeki tüm hastalara rutin amniyosentez uygulamak yerine ikinci trimester biyokimyasal tarama testi sonucunda elde edilen riskin genetik ultrasonografi yapılarak tekrar hesaplanması / düzeltilmesinin toplam maliyeti 2/3 oranında azalttığı tespit edilmiştir.

Bu bulguların destekleyici çalışmalar ile güçlendirilmesi gereklidir. Ayrıca yeni sonografik ve biyokimyasal belirteçlerin eklenmesi düzeltilmiş anöplodi riskinin belirlenmesini güçlendirecektir. Gelecekteki çalışmalarda ilk trimester taraması ile ilk trimesterdeki markerların kombinasyonu ve anne kanında fetal hücrelerle gerçekleştirilecek taramalar ümit verici görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Resta RG Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A*, 2005;133:31–6.
2. Hodges RJ, Wallace EM. Testing for Down syndrome in the older woman: a risky business? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005;45:486–8.
3. Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005;29:395–400.
4. Maryland Perinatal Associates erişim; [http:// www.mdperinatal.com](http://www.mdperinatal.com)
5. Hartnett J, Borgida AF, Benn PA, Feldman DM, DeRoche ME, Egan JF, Cost analysis of Down syndrome screening in advanced maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003;13:80–4
6. Vintizeleos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA, Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstetrics and Gynecology*, 2002; 99: 993–995
7. Vintizeleos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet Gynecol*, 2002;99:993-5.
8. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2007;109:217–27.
9. Cuningham FG, Leveno KJ, Bloom SV, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD, Williams Obstetrics 21th ed. New York, Mc Graw Hill Companies 2005.
10. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.baskı, Güneş Kitabevi, 2006:385
11. Wapner RJ, First trimester screening; The BUN study. *Semin Perinat*, 2005;29:236-239,
12. Nicolaidis KH, The 11–13⁺⁶ weeks scan erişim; <http://www.fetalmedicine.com/f-fmf.htm> erişim tarihi: 21.07.2007
13. Speroff L, Fritz M A, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th. Ed., Philadelphia:Lipincott Williams&Wilkins, 2005

14. Wenstrom KD. First Trimester Down Syndrome Screening: Component Analytes and Timing for optimal Performance. *Semin Perinat*, 2005;29:195-202.
15. Wald NJ, Rodeck C, Hacksaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinat*, 2005;29:225-235
16. Watanabe H, Hamada H, Second Trimester Maternal Pregnancy Associated Plasma Protein A and Inhibin Levels in Fetal Trisomies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2002;17:137-41
17. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Horm IGF Res*, 2007;17:10-8.
18. Earlyscreen -First Trimester Screen erişim:
<http://www.genecare.com/21/id/EARLYSCREENFirstTrimesterScreen>
erişim tarihi:21.08.2007
19. Fionnuala M. Breathnach and Fergal D. Malone. Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm?. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007;19:176–182.
20. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, et al. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, 1992;7:123-131
21. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992;304:867-869.
22. Stewart T, Malone F, Ultrasonography screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol*, 1999;23:381-94
23. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*, 1998;352:343-346.
24. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:1005-1021.

25. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001;18:9-17.
26. Sheppard C, Platt LD, Nuchal Translucency And First Trimester Risk Assessment. *Ultrasound Quarterly*, 2007;23:107-116
27. Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, et al. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 112-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl)*. 1998;197:105-124.
28. Von Kaisenberg CS, Prols F, Nicolalides KH, et al. Glycosaminoglycans and proteoglycans in the skin of aneuploid fetuses with increased nuchal translucency. *Hum Reprod*, 2003;18:2544-2561.
29. von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, et al. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol*, 1998;91:319-323.
30. Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12Y13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999;13:238-240.
31. Mol BWJ. Down's syndrome, cardiac anomalies, and nuchal translucency. Fetal heart failure might link nuchal translucency and Down's syndrome. *BMJ*, 1999;318:70-71.
32. Berger A. What is fetal nuchal translucency? *BMJ*, 1999;318:81.
33. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, et al. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997;10:242-246.
34. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, et al. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001;18:610-614.
35. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;26:154-157.
36. Hata T, Inubashiri E, Kanenishi K, et al. Nuchal translucency thickness and fetal cardiac flow velocity in normal fetuses at 11-13 weeks of gestation *Gynecol obstet invest*, 2002;53:209-213

37. Rizzo G, Muscatello A, Angelini E, et al. Abnormal cardiac function in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21:539-542
38. Montenegro N, Matias A, Areias JC, et al. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997;10:265-268.
39. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000; 16:30-36.
40. Huggon IC, Turan O, Allan LD. Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks' gestation in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004;24:390-398.
41. Haak MC, Twisk JWR, Bartelings MM, et al. First trimester fetuses with increased nuchal translucency do not show altered intracardiac flow velocities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;25:246-252.
42. Carvalho JS. The fetal heart or the lymphatic system or..? The quest for the etiology of increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;25:215-220.
43. Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11-14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-twin transfusion syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005;18:79-86.
44. Haak MC, van Vugt JMG. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update*, 2003;9:175-184.
45. Bekker MN, Haak MC, Rekoert-Hollander M, et al. Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;25:239-245.
46. Bekker MN, Twisk JWR, Bartelings MM, et al. Temporal relationship between increased nuchal translucency and enlarged lymphatic sac. *Obstet Gynecol*, 2006;108:846-853
47. Bekker MN, van den Akker NM, Bartelings MM, et al. Nuchal edema and venous-lymphatic phenotype disturbance in human fetuses and mouse embryos with aneuploidy. *J Soc Gynecol Investig*, 2006;13:209-216.

48. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history. *N Engl J Med*, 1983;309:822-825.
49. Cohen MM, Schwartz S, Schwartz MF, et al. Antenatal detection of cystic hygroma. *Obstet Gynecol Surv*, 1989;44:481-490.
50. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*, 1998;352:343-346.
51. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. For the FASTER Trial Research Consortium. First trimester septated cystic hygroma prevalence, natural history and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*, 2005;106:288-294.
52. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, 2001;358:1665-1667.
53. Ortano L, Aiello H, Igarzabal L, et al. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn*, 2002;22:930-932.
54. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;22:36-39.
55. Viora E, Masturzo B, Errante G, et al. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11-14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn*, 2003;23:784-787.
56. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, et al. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency in unselected pregnancies. *Prenat Diagn*, 2003;23:496-500.
57. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. For the FASTER Research Consortium. First trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol*, 2004;104:1222-1228.
58. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, et al. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol*, 2006;194:828-833.
59. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: results and

- estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;25:221-226.
60. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, et al. Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*, 2006;195:109-114.
 61. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21:313-321.
 62. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 2002;21:1387-1394.
 63. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21:15-18.
 64. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn*, 2003;23:306–10.
 65. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn*, 2003;23:921–6.
 66. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;2:380–4.
 67. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;191:45–67.
 68. D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional benefits of first trimester screening. *Semin Perinatol*, 2005;29:405-11.
 69. Spencer K, Souter V, Tul N, Snjders R, Nicolaides KH. A Screening Program for Trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal Nuchal Translucency, Maternal Serum Free β -Human Chorionic Gonadotropin and Pregnancy Associated Plasma Protein-A. *Ultrasound Obstet Gyneacol*, 1999;13:231-7
 70. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 25:221-6.

71. Nicolaides KH, First Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities, *Semin Perinat*, 2005;29:190-194
72. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 1984;148: 886–894
73. Bogart M, Pandian MR, Jones OW: abnormal maternal serum chorionic onadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*,1987;7:623–630
74. Canick J, Knight GJ, Palomaki GE, et al: Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988; 95:330-333
75. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW,et al: maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988;95:334 -341
76. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW,et al: maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988; 297:883-887
77. ACOG Committee Opinion down's syndrome screening . Committee on obstetric practice. *Am Col Obstet Gynecol*, No:141 Aug 1994
78. ACOG Educational Bulletin maternal serum screening *Am Col Obstet Gynecol*, No:228 Sept.1996
79. Milunsky A, The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects in: Milunsky A eds. *Genetic Disorders and The Fetus Plenum Press New York and London*, 1986;16:453-519
80. Milunsky A, Alpert E, The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *J Pediat*, 1974;84:889-93
81. Habib ZA, maternal serum alpha-fetoprotein; it is value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical gynaecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*,1997;61:1
82. Yankowitz J, Williamson RA, abnormalities of alpha fetoprotein and other biochemical tests high risk pregnancy. *London WB Saunders*,153-170 1990

83. Thompson SG, Isager SL, Lange AP, Smoking habits and maternal serum afp levels during the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1983;90:716
84. Cuningham FG, et al, *Williams Obstetrics 22th ed.* Mc Graw Hill Companies 2005
85. Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC, Unexplained elevations of maternal serum AFP. *Obstet Gynecol Survey*, 1990;45: 719
86. Wald NJ, Cuckle HS, AFP and age screening for Down screening. *Am J Human Genetics*, 1988;31:197.
87. Kronquist KE, Dreazen E, Keener SL, et al., Reduced fetal hepatic alpha fetoprotein levels in Down. *Prenat Diagn* 1990;10:739-58
88. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unkojugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol*, 1988;95:330-33
89. Canick JA, McRea AR, Second trimester serum markers. *Semin Perinat*, 2005;29:203-208
90. VanLith JMM, Pratt JJ, Beehuis JR et al. Second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagnosis*, 1992;12:801-806
91. Wald J, Densem J, George L et al. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin a as a serum marker. *Prenat Diagn*, 1996;16:143-153
92. Cuckle HS, Hes RK, Chard T, Davies S, Uriner multiple marker screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*, 1995;15:745.
93. Cole LA, Kirsi MR, Smita MM, et al, Urinary screening tests for Down's syndrome: fresh b-core fragment. *Prenat Diagn*, 1995;19:340.
94. Cole LA, Shahabi S, Oz UA, et al: Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down syndrome screening. *Clin Chem*, 1999;45:2109-2119.
95. Cuckle HS, Shahabi S, Schmi IK, et al: Maternal urine hyperglycosylated hCG in pregnancies with Down syndrome. *Prenat Diagn*, 1999;19:918-920,

96. Pandian R, Cole LA, Palomaki GE: Second-trimester maternal serum invasive trophoblast antigen: a marker for Down syndrome screening. *Clin Chem*, 2004 ,50:1433-1435,
97. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, et al: Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down syndrome during the second trimester. *Clin Chem*, 2004;50:1804-1808,
98. Palomaki GE, Knight GJ, Roberson MM, et al: Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) in second trimester maternal urine as a marker for Down syndrome: preliminary results of an observational study on fresh samples. *Clin Chem*, 2004;50:182-189,
99. Chitty L, Campbell S, Ultrasound screen fetal abnormalities in Brock DJH, Rodeck C, Ferguson-Smith MA. eds. *Prenatal diagnosis and screening*. New York Churchill-Livingstone, 1992: 595-609
100. Raniga S, Desai PD, Parikh H, Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med Gen Med*, 2006; 8:9.
101. Snijders RJM, Nicolaides KH, Assessment of risks in: *Ultrasound Markers for Chromosomal Defects*. Carnforth UK Parteron Publishing. 1996.
102. Cicero S, Saccini C, Rembouskos G, Nicolaides KH, Sonographic markers of aneuploidy a review. *Placenta*, 2003;24: 88-98
103. Nicolaides KH, Salvasen DR, Snijders RJM, Gosden CM, Strawberry shaped skull: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fet Diagn Ther*, 1992;7:132-137
104. Turner GM, Twining P, The Facial profile in the diagnosis of fetal abnormalities. *Clin Radiol*, 1993;47:389-95
105. Nicolaides KH, Salvasen DR, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal fascial defects: associated malformations ad chromosomal abnormalities. *Fet Diagn Ther*, 1993;8:1-9
106. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21:15-18
107. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:1282–1286.

108. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Manony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*, 1993;188:527–531.
109. Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. *Lancet*, 1996;347:85–87.
110. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. *Am J Obstet Gynecol*, 2001;185:1035–1038
111. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Karam AK, Ahner R, Chervenak FA. Factors associated with fetal demise in fetal echogenic bowel. *Am J Obstet Gynecol*, 2001;185:1039–1043.
112. Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol*, 1994;83(5 Pt 1):647–651.
113. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down's syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2001;20:1053-1063
114. Broomley B, Liebermann E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down's syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 2002;21:1087-1096.
115. Nyberg AS, Bromley B, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Can the presumed risk of autosomal trisomy be decreased in fetuses of older women following a normal sonogram? *J Ultrasound Med*, 1995;14:297–302
116. Vintzileos AM, Uzman ER, Smulian JC, Yeo L, William E, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;187:1226–1229.
117. Benacerraf BR, Nyberg D, Bromley B, Frigoletto FD Jr. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med*, 1992;11:449–458.
118. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology*, 1994;193:135–140.
119. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14–20 weeks of

- fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997;10:321–324.
120. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA, Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: Description of method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;12:8-14
 121. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21: 313–321.
 122. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 2007;145C:62–72.
 123. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, Kapur R, Mahony BS, Luthy DA, Hickok D. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: Review of 47 cases. *J Ultrasound Med*, 1993;2:103–113.
 124. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV.. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: Is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med*, 1998;17:327–331.
 125. Devore G. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med*, 2000;19:565–576.
 126. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high risk for Down syndrome. *Semin Perinat*, 2003;27:152–159.
 127. Lehman CD, Nyberg D, Winter TCIII, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA.. Trisomy 13 syndrome: Prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology*, 1995;194:217–222.
 128. Benacerraf BR, Miller WA, Frigoletto FD Jr. Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: Accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;158:404–409.
 129. Schmorl G. Pathologisch-anatomische untersuchungen uber puerperaleklampsie. Leipzig: Vogel, 1893.
 130. Covone AE, Mutton D, Johnson PM, Adinolfi M. Trophoblast cells in peripheral blood from pregnant women. *Lancet*, 1984; 2:841–3.
 131. Bertero MT, Camaschella C, Serra A, Bergui L, Caligaris-Cappio F. Circulating 'trophoblast' cells in pregnancy have maternal genetic markers. *Prenat Diagn*, 1988;8:585–90.

132. Henderson KG, Shaw TE, Barrett IJ, Telenius AH, Wilson RD, Kalousek DK. Distribution of mosaicism in human placentae. *Hum Genet*, 1996;97:650–4.
133. Goldberg JD, Wohlferd MM. Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;176:1349–52.
134. Purwosunu Y, Sekizawa A, Koide K, Okazaki S, Farina A, Okai T. Clinical potential for noninvasive prenatal diagnosis through detection of fetal cells in maternal blood. *Taiwanese J Obstet Gynecol*, 2006;45:10–20
135. Hsieh TT, Pao CC, Hor JJ, Kao SM. Presence of fetal cells in maternal circulation after delivery. *Hum Genet*, 1993;92:204–5.
136. Ciaranfi A, Curchod A, Odartchenko N. Post-partum survival of fetal lymphocytes in the maternal blood. *Schweiz Med Wochenschr*, 1977;107:134–8.
137. Liou JD, Hsieh TT, Pao CC. Presence of cells of fetal origin in maternal circulation of pregnant women. *Ann NY Acad Sci*, 1994;731:237–41.
138. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 705–8.
139. Ganshirt D, Garritsen H, Miny P, Holzgreve W. Fetal cells in maternal circulation throughout gestation. *Lancet*, 1994;343:1038–9.
140. Price JO, Elias S, Wachtel SS, et al. Prenatal diagnosis with fetal cells isolated from maternal blood by multiparameter flow cytometry. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165:1731–7.
141. Ganshirt-Ahlert D, Pohlschmidt M, Gal A, Miny P, Horst J, Holzgreve W. Ratio of fetal to maternal DNA is less than 1 in 5000 at different gestational ages in maternal blood. *Clin Genet*, 1990;38:38–43.
142. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet*, 1997;61:822–9.
143. De Graaf IM, Jakobs ME, Leschot NJ, Ravkin I, Goldbard S, Hoovers JM. Enrichment, identification and analysis of fetal cells from maternal blood: evaluation of a prenatal diagnosis system. *Prenat Diagn*, 1999;19:648–52.

144. Christiansen M, Spencer K, Laigaard J, Cowans NJ, Larsen SO, Wewer UM. ADAM 12 as a second-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*, 2007;27:611-5.
145. Shi Z, Xu W, Loechel F, Wewer UM, Murphy LJ. ADAM 12, a disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3. *J Biol Chem*, 2000;275: 18574–18580.
146. Loechel F, Fox JW, Murphy G, Albrechtsen R, Wewer UM.. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000;278: 511–515.
147. Laigaard J, Christiansen M, Frohlich C, Pedersen BN, Ottesen B, Wewer UM. The level of ADAM12-S in maternal serum is an early first-trimester marker of fetal trisomy 18. *Prenat Diagn*, 2005;25: 45–46.
148. Laigaard J, Sorensen T, Placing S, et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005;106: 144–149.
149. Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C, et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for down syndrome. *Prenat Diagn*, 2003;23:1086–1091.
150. Laigaard J, Cuckle H, Wewer UM, Christiansen M. Maternal serum ADAM12 levels in down's and Edwards' syndrome pregnancies at 9–12 weeks gestation. *Prenat Diagn*, 2006;26: 689–691.
151. Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, et al.. ADAM 12 as a first trimester maternal serum marker in screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*, 2006;26: 973–979.
152. Sasagawa M, Yamazaki T, Endo M, Kanazawa K, Takeuchi S, Immunohistochemical localization of HLA antigens and placental proteins (alpha hCG, beta hCG CTP, hPL and SP1 in villous and extravillous trophoblast in normal human pregnancy: a distinctive pathway of differentiation of extravillous trophoblast. *Placenta*, 1987;8:515–528.
153. Fujimoto S, Hamasaki K, Ueda H, Kagawa H.. Immunoelectron microscope observations on secretion of human placental lactogen (hPL) in the human chorionic villi. *Anat Rec*, 1986;216: 68–72.

154. Frenedo JL, Vidaud M, Guibourdenche J, et al. Defect of villous cytotrophoblast differentiation into syncytiotrophoblast in Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85: 3700–3707.
155. Christiansen M, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome *Prenat Diagn*, 2007; 27: 1–5.
156. Wenstrom KD, Evaluation of Down syndrome strategies, *Semin Perinatol*, 2005;29: 219–224
157. Platt RW, Grene N, Johnson A, et al, Sequential pathways of testing after first trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol*, 2004;104:661- 666
158. Herman A, Drazen E, Tovbin J, et al. Comparison between disclosure and nondisclosure approaches for trisomy 21 tests. *Hum Reprod*, 2002;17: 1358–1362
159. Wright D, Bradbury I, Benn P et al, Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non disclosure sequential screening, *Prenat Diagn*, 2004;24:762–766
160. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007;29:146-161
161. Stanley S.Grant, RN, MSN .options for Down syndrome screening: what will women choose?American Collage of Nurse-Midwives. *J Midwifery & Women's Health*, 2005;50:211-218
162. Smith- Bindman R., Chu P, Goldberg JD,second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*, 2007;27:535-544
163. Kocun CC, Harrigan JT, Canterino JC, Changing trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;182;1018-20
164. DeVore GR, Roberto Romero et al. An options for women of advanced maternal age with negative triple marker maternal serum screening results. *Am Inst of Ult in Med*, 2003;22:1191-99
165. Rojen DJD, Kedar I,Amiel A et al. A negative second trimester triple test and absence of spesifik ultrasonografic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by %60. *Prenatal diagnosis*, 2002;22:59-63

166. Vintzileos AM, Guzman ER, Sumulian JC et al. Choice of second trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol*, 1997;171:392-99
167. Dilek TUK, Pata Ö, Yazıcı G ve ark. 2000-2005 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz genetik amniyosentez işlemlerinin sonuçları, verim ve maliyet analizi. *J Turkish German Gynecol Assoc*, 2005;6:285-289
168. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: Principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol*, 2003;189:56
169. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH, Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: A review of three years of prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol*, 2003;110:281-6

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plazma Protein-A
sb-HCG	: Serbest Beta Human Koryonik Gonadotropin
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Luteinizan Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
IGF-BP	: Insulin Like Growth Factor Binding protein (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein)
SURUSS	: Serum Urine and Ultrasound Screening Study
BUN	: The Multicenter Biochemistry, Ultrasound and Nuchal Translucency
FASTER	: First And Second Trimester Evaluation of Risk
NT	: Nuchal Translucency (Ense Saydamlığı)
FMF	: Fetal Medicine Foundation
NTQR	: Nuchal Translucency Quality Review
CRL	: Crown Rumb Length (Baş-Popo mesafesi)
CVS	: Koryon Villus Örneklemesi
AFP	: Alfa Feto Protein
uE3	: Unkonjuge Estriol
MSAFP	: Maternal Serum Alfa Fetoprotein
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
h-HCG	: Hiperglikozile Human Koryonik Gonadotropin
ITA	: İnvaziv Trofoblastik Antijen
NF	: Nuchal Fold Thickness (Ense Katlantısı Kalınlaşması)
IUGR	: Intra Uterin Growth Restriction (İntra Uterin Büyüme Kısıtlanması)
ISS	: Index Scoring System (İndeks skorumlama sistemi)
AAURA	: Age-Adjusted Ultrasound Risk Assessment (Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirilmesi)
LR	: Likelihood Ratio (Olasılık oranı)

DNA	: Deoksiribonukleik Asit
NRBCs	: Nucleated Red Blood Cells (Çekirdekli eritrositler)
FACS	: Flourescence Activating Cell Sorting
MACS	: Magnetic Cell Sorting
FISH	: Flourescence In Situ Hybridisation
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ADAM 12	: A Disintegrin And Metalloproteaz 12-S
HPL	: Human Plasental Laktojen
proMBP	: Proform Eozinofil Majör Basic Protein
SP-1	: Pregnancy Spesific Glikoprotein-1

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

	Sayfa No
ŞEKİL 1 (Olasılıklı tarama -Contingent Screening).....	39
GRAFİK 1 (Yaş ortalaması).....	43
GRAFİK 2 (Gebelik sayısı).....	43
GRAFİK 3 (Parite grafiği).....	44
GRAFİK 4 (AFP değerleri MoM).....	44
GRAFİK 5 (E3 değerleri MoM).....	45
GRAFİK 6 (HCG değerleri MoM).....	45
GRAFİK 7 (Üçlü test sonuçlarına göre risk grupları ve anöploidili vakalar)	46
GRAFİK 8 (Yaşa uyarlanmış ultrasonografik risk değerlendirmesine göre risk grupları ve anöploidili vakalar).....	48
GRAFİK 9 (Üçlü test ve AAURA birleştirildiğinde oluşan risk grupları ve anöploidili vakalar).....	49

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
TABLO 1 (Öploid fetuslarda artmış ense kalınlığı ile ilişkili fetal anormallikler).....	14
TABLO 2 (Kombine ilk trimester tarama prospektif çalışma sonuçları) ...	18
TABLO 3 (Anormal MSAFP konsantrasyonları ile ilgili durumlar).....	22
TABLO 4 (İkinci trimester tarama test performansları).....	22
TABLO 5 (Sık görülen kromozomal defektlere ait ultrasonografik anormallikler).....	24
TABLO 6 (Anöplodidinin majör yapısal anomalileri ve minör (soft) belirteçleri).....	25
TABLO 7 (Nicolaidides metodu LR oranları).....	32
TABLO 8 (Nyberg LR oranları).....	32
TABLO 9 (Tarama stratejilerinin etkinlikleri).....	40
TABLO 10 (Genetik sonogramda tespit edilen majör yapısal anomalilerin dağılımı).....	47
TABLO 11 (Genetik sonogramda tespit edilen minor belirteçler ve dağılımı).....	47
TABLO 12 (Üçlü test ve AAURA da yüksek risk bulunan hastaların değerlendirilmesi).....	50
TABLO 13 (Üçlü test ve AAURA'da yüksek ve orta risk bulunan hastaların değerlendirilmesi).....	50
TABLO 14 (Sensitivite, Spesifite ve Odds oranları tablosu).....	51
TABLO 15 (Anöploidi saptanan olguların özellikleri).....	52
TABLO 16 (Maliyet hesabı).....	53

EK -1: İNVAZİV PRENATAL TANI İŞLEM FORMU

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI
İNVAZİV PRENATAL TANI İŞLEM FORMU

Adı Soyadı : Telefon:
Kan grubu :
Yaşı :
SAT :
Anomalili bebek :
öyküsü :

Obstetrik öykü:

G: P: A: K: Y:

1. TRİMESTER TARAMASI

	<u>DEĞER</u>	<u>MoM</u>		
PAPP-A	:		Yaşa göre risk	:
Free β -HCG	:		Biyokimyasal risk	:
NT	:			

2. TRİMESTER TARAMASI



	<u>DEĞER</u>	<u>MoM</u>		
AFP	:		Yaşa göre risk	:
uE3	:		Biyokimyasal risk	:
HCG	:		Kombine risk	:
			NTD riski	:
			T18 riski	:

ANORMAL USG BULGULARI



- 1.
- 2.
- 3.

İNVAZİV İŞLEM ENDİKASYONU :
YAPILAN İNVAZİV İŞLEM :
İNVAZİV İŞLEM TARİHİ :
İŞLEMİ YAPAN DOKTOR :
PUNCTURE SAYISI :
KOMPLİKASYON :
TRANSPLASENTAL GEÇİŞ :

EK-2: PRENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU
ÖN YÜZÜ

<p style="text-align: center;"> T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D</p> <p style="text-align: center;">İNVAZİV ANTENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU</p> <p style="text-align: right;"></p>	<p>A-Amniyosentez Amniyosentez işlemi 16-20 gebelik haftaları arasında, tarama testleri ile yüksek trizomi riski saptanan hastalarda genetik tanı amacıyla yapılır. İşlem ultrasonografi eşliğinde, uzun spinal iğneler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yolla bebeğin yaralanma riski en aza indirilmiştir. Alınan sıvıda tanı amacıyla genetik laboratuvarında, bebeğe ait hücreler, hücre kültürü adı verilen özel bir teknikte üretilir. Bebeğe ait hücrelerin üretilmesini takiben, tanı amacıyla hücrelerdeki kromozom adı verilen yapılar sayılarak bebeğin genetik yapısı ile ilgili temel bilgiler (kromozom sayısı, majör yapısal değişiklikler) elde edilir. Hücre kültürlerinde üreme ve daha sonraki değerlendirme 2-3 haftalık bir süre içerisinde gerçekleştirir. Yüze 1 oranında uygun kültür koşullarına rağmen hücre kültürlerinde üreme olmayabilir. Hücre kültürlerinin tanı için yetersiz olduğu halde idd veya ileri tetkik gerektiren durumlarda, kesin tanı için kordosentez(Bebeğin göbek kordonundan kan örneği alınması) işlemi gerekli olabilir. Amniyosentez işlemine bağlı olarak 1 gebelik kaybı riski vardır. İşlem sonrasında kanama, enfeksiyon, su gelmesi gibi komplikasyonlar izlenebilir. Böyle durumlarda hasta en kısa sürede işlemin yapıldığı merkeze veya uzaktan ise gerekli bakımı sağlayabilecek kadın hastalıkları ve doğum servisi olan bir hastaneye başvurulmalıdır.</p>	<p>B. Kordosentez Kordosentez işlemi, 22.gebelik haftasından sonra, tarama testleri ile yüksek trizomi riski saptanan hastalarda genetik tanı, Rh uyumsuzluğunda bebeğe kan transfüzyonu, metabolik kalıtsal hastalıkların tanısı amacıyla yapılır. İşlem ultrasonografi eşliğinde, uzun spinal iğneler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu iğne ile göbek kordonundaki damarlara girilerek bebeğe ait kan örneği alınır. Bu yöntemle bebeğin yaralanma riski en aza indirilmiştir. Alınan kanda, genetik tanı amacıyla genetik laboratuvarında, bebeğe ait hücreler, hücre kültürü adı verilen özel bir teknikte üretilir. Bebeğe ait hücrelerin üretilmesini takiben, tanı amacıyla hücrelerdeki kromozom adı verilen yapılar sayılarak bebeğin genetik yapısı ile ilgili temel bilgiler (kromozom sayısı, majör yapısal değişiklikler) elde edilir. Hücre kültürlerinde üreme ve daha sonra kromozom değerlendirmesinden 48 saat ile 5 gün arasında sonuç alınabilir. Ayrıca kromozomların değerlendirilmesi dışında metabolik hastalıkların tanısı dahil bebeğin kan örneğinde araştırılabilir lecek birçok hastalığın tanısı, göbek kordonundan alınan kan aracılığı ile konulabilir. Kordosentez işlemine bağlı olarak %2,5 gebelik kaybı riski vardır. İşlem sonrasında kanama, enfeksiyon, su gelmesi gibi komplikasyonlar izlenebilir. Böyle durumlarda hasta en kısa sürede işlemin yapıldığı merkeze veya uzaktan ise gerekli bakımı sağlayabilir lecek kadın hastalıkları ve doğum servisi olan bir hastaneye başvurulmalıdır.</p>
--	--	---

EK-3 : İNVAZİV ANTENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU ARKA YÜZÜ

<p style="text-align: center;"> T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D İNVAZİV ANTENATAL TANI İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU </p>	<p>C-Koryon villus örnekleme Koryon villus örnekleme işlemi 9-14. gebelik haftaları arasında genetik tanı amacıyla yapılır İşlem ultrasonografi eşliğinde, uzun spinal iğneler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yolla bebeğin yaralanma riski en aza indirilmiştir. İşlem ile bebeğin eşinden alınan küçük parçada bulunan hücreler, hücre kültürü adı verilen özel bir teknikte üretilir. Ayrıca bu hücrelerden direkt değerlendirme yapılarak hızlı sonuç alınabilir. Bebeğe ait hücrelerin üretilmesini takiben, tanı amacıyla hücrelerdeki kromozom adı verilen yapılar sayılarak bebeğin genetik yapısı ile ilgili temel bilgiler (kromozom sayısı, majör yapısal değişiklikler) elde edilir. Ayrıca metabolik hastalıklar, orak hücreli anemi, Akdeniz anemisi gibi bazı kan hastalıklarının erken tanısı riskli gebeliklerde bu işlem ile alınan ömekte özel genetik inceleme testleri ile konulabilir. Hücre kültürünün tanı için yetersiz olduğu hallerde veya ileri tetkik gerektiren durumlarda, kesin tanı için amniyosentez veya kordosentez(Bebeğin göbek kordonundan kan örneği alınması) işlemi gerekli olabilir. Koryon villus örnekleme işlemine bağlı olarak %2 gebelik kaybı riski vardır. İşlem sonrasında kanama, enfeksiyon, düşük gibi komplikasyonlar izlenebilir. Böyle durumlarda hasta en kısa sürede işlemin yapıldığı merkezimize veya uzakta ise gerekli bakımı sağlayabilecek kadın hastalıkları ve doğum servisi olan bir hastaneye başvurmaktadır.</p> <p>İnvaziv Antenatal Tanı İşlemi Endikasyonu: a- İlk trimester tarama testi: NT: ... mm Kombine risk: 1/... b- İkinci trimester tarama testi: Yaşa göre risk: 1/... Kombine risk: 1/... c- Ultrasonografik Anatomi Tarama Sonuçları: Majör Anomali: Minör Anomali: Düzeltilmiş Risk: Endikasyon: DOKTORUM TARAFINDANİŞLEMİ VE BU İŞLEMİ BAĞLI OLARAK ORTA YA ÇIKARILACAK RİSKLER HAKKINDA BİLGİ VERİLDİ.İŞLEMİNİ KABUL EDİYORUM. Tarih: .../.../2000 Adı-Soyadı: İmza: DOKTORUM TARAFINDAN NEDENİ İLE ÖNERİLEN, İŞLEMİNİ, YAPTIRMAMAM DURUMUNDA KARŞILAŞACAĞIM RİSKLERİ ANLATILMASINA RAĞMEN KABUL ETMİYORUM. Tarih: .../.../2000 Adı-Soyadı: İmza:</p>
---	--