



T. C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**11 - 13+6 GEBELİK HAFTASINDA YAPILAN AYRINTILI
ULTRASONOGRAFİNİN VE KOMBİNE TESTİN, GEBELİK
SONUÇLARI VE ANÖPLOİDİ TARAMASINDA TANISAL
BELİRLEYİCİLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin TERTEMİZ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU

HATAY – 2012

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**11 - 13+6 GEBELİK HAFTASINDA YAPILAN AYRINTILI
ULTRASONOGRAFİNİN VE KOMBİNE TESTİN, GEBELİK
SONUÇLARI VE ANÖPLOİDİ TARAMASINDA TANISAL
BELİRLEYİCİLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin TERTEMİZ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**11 - 13+6 GEBELİK HAFTASINDA YAPILAN AYRINTILI
ULTRASONOGRAFİNİN VE KOMBİNE TESTİN, GEBELİK
SONUÇLARI VE ANÖPLOİDİ TARAMASINDA TANISAL
BELİRLEYİCİLİĞİ**

Dr.Selin TERTEMİZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ali BALOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Yrd. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Muhyittin TEMİZ

2. Yrd. Dr. Arif GÜNGÖREN

3. Yrd. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU

I. İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
III. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
IV. KISALTMA VE SİMGELER	ix
V. TEŞEKKÜR.....	xi
VI. ÖZET	xii
VII. ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 İlk Trimester Tarama Testleri.....	6
2.1.1 Biyokimyasal Testler.....	6
2.1.2 Serbest β hCG.....	7
2.1.3 PAPP-A	8
2.2 Birinci Trimester Ultrasonografi	10
2.2.1 Nükal Translüsensi (NT)	11
2.2.2 Nasal Bone Taraması (NB).....	18
2.2.3 Baş-Popo Mesafesi (CRL).....	22
2.2.4 Frontamaksiller Facial Açığı (FMA)	23
2.2.5 Duktus Venosus (DV).....	23
2.2.6 Trikuspid Regurjitasyonu (TR).....	27
2.2.7 İntrakranial Translucency (IT)	29
2.2.8 Uterin Arter Renkli Doppleri.....	30
2.3 Biyokimyasal ve Sonografik Bulguların Kombinasyonu	33

2.4. Prenatal Tanı Yöntemleri.....	34
2.4.1 CVS (Chorionic villus sampling)	34
2.4.2. Amniyosentez(A/S)	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.2 Çalışmaya Alınmama Kriterleri	36
3.3 Kombine Test	37
3.4 Ultrasonografik Değerlendirme.....	37
3.5 İstatiksel İncelemeler	38
4. BULGULAR	39
4.1 Demografik Özellikler	39
4.2 Kombine Test Bulguları	41
4.3 İnvaziv Testler	44
4.4 Birinci Gruptaki Ayrıntılı Ultrasonografi Bulguları.....	46
4.5 Uterin Arter Doppler Bulguları.....	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR	64
8.ÖZGEÇMİŞ.....	78

II. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Trizomi 21 taramasında kullanılan değişik metotlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması	3
Tablo 2: Anne yaşı ve birinci trimester serum f-βhCG PAPP-A Kombinasyonunun Trizomi 21 saptama hızları	10
Tablo 3: Artmış Nukal Translüsensi'ye Eşlik Eden Anomaliler.....	14
Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri	40
Tablo 5: Doğum şekli ve cinsiyetlerin gruplara göre değerlendirmesi	40
Tablo 6: Doğum haftalarının gruplara göre dağılımı	41
Tablo 7: NT değerleri ortalaması	41
Tablo 8: Kombine test esnasında maternal kandan bakılan PAPP-A Mom Değerleri.....	42
Tablo 9: PAPP-A Mom değeri ile IUGR arasındaki ilişki.....	42
Tablo 10: PAPP-A Mom – abortus ilişkisi	43
Tablo11: Kombine Test Risklerinin Gruplara Göre Dağılımı	44
Tablo 12: Kombine Test Sonucuna Göre Gruplar Arası İnvaziv Gişim Önerilen ve Yapılan Hasta Sayıları.....	45
Tablo13: Prenatal Tanı İçin Yapılan İnvaziv işlemler	45

III. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Normal NT ve Artmış NT	13
Şekil 2: NazalKemik Değerlendirilmesi	20
Şekil 3: Ultrases Demetinin Nazal Kemik Longitudinal Aksıyla Oluşturduğu Açıların Şematik Görünümü	20
Şekil 4: NB Ölçümünde, Burun cildi, Burun kemiği ve Burun Ucu Görünümleri	
Şekil 5: NB Varlığıve NB Yokluğu	21
Şekil 6: Fetus Nötral Pozisyondaiken CRL Ölçümü	22
Şekil 7: Frontomaksiller Fasiyal Açı Ölçümü	23
Şekil 8: Umbilikal Venin, Duktus Venosusa Boşalışı (Aliasing Fenomeni)	25
Şekil 9: Normal Bir Trifazik Duktus Venosus Dalga Formu ve Reverse A dalgası	25
Şekil 10: Triküspid Kapağın Değerlendirilmesi	28
Şekil 11: İntrakranial Translucency	29
Şekil 12: İntrakranial Translucency Yokluğu	30
Şekil 13: Trimesterlere Göre Uterin Arter Akımı	33

KISALTMA VE SİMGELER

AFP	Alfa Feto Protein
A/S	Amniyosentez
AY	Anne Yaşı
CRL	Baş-Popo Mesafesi
DV	Duktus Venosus
E3	Estriol
f β-hCG	Serbest β -human Chorionic Gonadotropin
FMA	Frontomaksiller Açığı
FMF	Fetal Medicine Foundation
FSH	Folikül Stimülant Hormon
HT	Hipertansiyon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktör Bağlayıcı Protein
IT	İntrakranial Translüsensi
IUGR	İntrauterine Gelişme Geriliği
LH	Luteinizan Hormon
MoM	Multiple of Median
NB	Nasal Kemik
NT	Nükal Translüsensi
NTD	Nöral Tüp Defekti

PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A
PE	Preeklampsi
PI	Pulsatilite İndeksi
PIH	Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SAT	Son Adet Tarihi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TR	Triküspid Regurjitasyonu
TR 21	Trisomi 21
USG	Ultrasonografi
YO	Yakalama Oranları
S/D	Sistol / Diastol
CVS	Chorionic Villus Sampling

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen; sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali Baloğlu, sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Yrd. Doç. Dr. Arif Güngören, Yrd. Doç. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu ve Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk Şilfeler'e;

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu'na;

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cahit Özer'e ve Yrd. Doç. Dr. Seçil Arıca'ya;

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma özellikle de Dr. Burak Ün, Dr. Atilla Karateke, Dr. Hanifi Şahin ve Dr. Ahmet Beyazıt'a;

Birlikte yorulduğumuz ve ekip çalışmasının tadına vardığımız kliniğimizin tüm hemşirelerine özellikle de Özlem Albayrak ve Serap Uyanık'a ve personeline;

Tüm hayatım boyunca desteklerini, sevgilerini ve ilgilerini hiç esirgemeyen sevgili aileme;

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreci benimle paylaşan ve destek olan sevgili eşim Ümit Tertemiz'e ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Selin Tertemiz

VI. ÖZET

Giriş ve Amaç: 11-13+6 gebe popülasyonunda, ense kalınlığı, burun kemiği, frontomaksiller açığı, intrakranial translüsenesi, triküspit kaçacağı, duktus venosus doppler bulguları, kombine test sonuçları ve uterin arter doppler ölçüm bulgularının; gebelik sonuçları ve anöploidi taramasında tanısal belirleyiciliğinin saptanması.

Gereç ve Yöntem: Obstetri polikliniğimizde değerlendirilen, kombine test ve rutin ultrasonografisi yapılan 174 gebe çalışmaya alınmıştır. Üç hastaya çalışma sonunda ulaşılamamıştır. Toplam 171 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 103'üne kombine test ile birlikte ayrıntılı ultrasonografi ve uterin arter doppleri, 68 hastaya da kombine test ve rutin ultrasonografi uygulanmıştır. Anöploidi ve kötü gebelik sonuçlarını öngörmede sayılan yöntemlerin etkinliği saptanmaya çalışılmıştır.

Bulgular: İnvaziv testin önerilmesi, testin kabul edilip edilmemesi ve kromozomal anomalilerin saptanması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Maternal serum PAPP-a MOM değeri 0,49 altında olan olgular ile IUGR ve erken doğum yapan olgular arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sağ ve sol uterin arter PI değeri cut off olarak 2,35 alındığında IUGR ve erken doğum arasında ilişki saptanmamıştır. Uterin arter PI değerleri ile hipertansiyon (HT) ve preeklampsi (PE) varlığı açısından korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Düşük riskli hastalarda ayrıntılı ultrasonografi (USG) sırasında bakılan belirteçlerin tanısal değeri artırmadığı ve invaziv test oranını azaltmadığı saptanmıştır. İnvaziv test oranlarını azaltmak için bu belirteçlere yüksek riskli grupta bakılabileceği söylenebilir. Maternal serum PAPP-A Mom düzeylerinin düşük saptanması kötü gebelik sonuçlarının öngörülebilirliği açısından önemli bir belirteç olabilir. Düşük riskli hasta popülasyonunun da uterin arter PI değerinin IUGR, PE ve HT öngörülebilirliği açısından tek başına anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. PI değerinin maternal hikaye ve biyokimyasal belirteçlerle kombine kullanımı değerli olarak gözükmektedir.

Anahtar sözcükler: İlk trimester taraması, PAPP-A, Uterin arter doppleri, Duktus venosus, İntrakranial translucency

VII. ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to detect of diagnostic determinants for aneuploidy screening and obstetric outcomes with nuchal translucency, nasal bone, frontomaksiller angle, intracranial translucency, tricuspid regurgitation and ductus venosus doppler findings, combined test results and the findings of uterine artery Doppler measurement in 11-13+6 w pregnant women

Materials and Methods: Study was planned for 174 pregnant women who were evaluated with combined test and routine ultrasonography in our obstetrics outpatient clinic. End of the study we didn't achieve for three patient. In total, 171 patient were included in the study. Uterine artery doppler and combined test with detailed ultrasonography were done for 103 patient of them and combined test and routine ultrasonography were done for 68 patient. It was aimed to determine efficiency of aforementioned methods in prediction of aneuploidy, and adverse pregnancy outcomes.

Results: There was no significant differences in terms of detection of chromosomal abnormalities, suggesting invasive test and whether or not accept the test between groups. It was determined a significant relationship between patients who had maternal serum PAPP-A MoM value under of 0,49 and IUGR and patients who delivered early. There was no relationship between early delivery and IUGR when the cut off is received 2,35 for right and left uterine artery PI value. There was no correlation relationship between uterine artery PI values and HT and presence of PE.

Conclusion: Evaluating of markers with the detailed ultrasonography, doesn't decrease invasive testing rate and not increase the diagnostic value in low - risk patients. Detection of low levels of maternal serum PAPP-A Mom can be an important marker for predictability of bad obstetrics outcomes. The value of uterine artery PI isn't a significant marker for predictability of IUGR, PE, and HT in low risk patients. Using of value of uterine artery PI with combination of biochemical markers and maternal history, seems to be a precious for preeclampsia.

Key words: First trimester screening, pregnancy associated plasma protein-A, Uterine artery doppler, Duktus venosus, Intrakranial translucency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital anomalili bebekler hem aile, hem de toplum açısından çeşitli problemler yaşanmasına neden olmaktadır. Eski çağlarda nedeni henüz anlaşılammış olan birçok anomali, doğaüstü kötü güçlerin etkisi olarak yorumlanmış ve tedavisi düşünülmemiştir. Son yıllardaki bilimsel gelişim ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, fetus hakkında daha intrauterin dönemdeyken ayrıntılı bilgi edinmeyi, gerektiğinde intrauterin tedaviyi de beraberinde getirmiştir.

Anomaliler açısından yüksek risk barındıran gebelikleri belirlemek için yapılan tarama testleri, genetik ve doğum hekimlerinin her zaman ilgisini çekmiştir. Bunlar arasında ilklerden sayılabilecek bir tarama testi olan maternal serum Alfa Feto Protein (AFP), 1970'lerin sonunda 2.trimester tarama testi olarak açık nöral tüp defektlerini (NTD) saptamak için kullanılmaya başlanmıştır. Seksenli yılların başlarında 35 yaş altı gebelerde trisomi 21(TR 21)'li gebelikleri saptamada değerli bir marker olduğu görülmüştür. Yıllar içinde oluşan gelişmelere paralel olarak, tarama zamanlaması ile ilgili birçok değişiklikler olmuş ve tarama testlerinin ilk trimestere kaydırılması eğilimi oluşmuştur (1).

Kromozomal anomalilerin tespiti için 2. trimester yerine ilk trimesterde tarama yapmanın birçok avantajları bulunmaktadır. Birinci trimester ultrasonografi (USG) taramaları, malformasyonların daha erken tanınıp gebelik terminasyonu gereken durumlarda daha az invaziv girişimlerin yapılmasını mümkün kılması yanında, özellikle 2. trimester için riskli sayılabilecek grubun ortaya çıkarılabilmesi açısından önemini korumaktadır. Günümüzde genetik bozuklukların prenatal dönemde tanınması ve saptanan patolojinin türüne göre gerekli önlemlerin alınması maternal ve fetal tıp biliminin temel amaçlarından biri haline gelmiştir.

Son 20 yıl içinde sonografide gerek teknik özellik, gerekse kullanan hekimlerin bilgi ve eğitimindeki sistematik yaklaşımlar sayesinde yaşanan ilerlemeler pek çok anomalinin erken dönemde tanınmasını mümkün kılmıştır. İlk olarak triple testin kullanıma girmesiyle %70' lere varan oranda Down Sendromu tespit oranı elde edilmiştir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı % 5 yalancı pozitiflik nedeniyle bir Down Sendromlu vakayı tespit edebilmek için 60 tane amniyosentez yapılmasını gerektirmesidir (2).

Kesin prenatal tanı için şart olan amniyosentezinde (A/S) % 0.5 – 1 oranında gebelik kaybına yol açabildiği göz önünde bulundurulduğunda bu girişimin hasta ve hekim açısından getirdiği sorumluluk açık olarak görülmektedir (2). Tüm bu sebepler fetal anomalilerin 2. trimesterden daha erken saptanabilmesi için perinatolog ve doğum hekimlerini stimüle etmiştir (1).

Langdon Down, 1886 yılında trisomi 21'li olguların derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan, en yaygın olarak görülen bulguları; “ciltleri vücutları için çok geniş, burunları küçük, yüzleri ise düz” olarak tarif etmiştir. Down sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan USG de artmış nukal translusensi (NT) olarak saptanabileceği 1990'lı yıllarda fark edilmiştir. Anne yaşı ve 11-13+6 hafta arasında ölçülen NT kalınlığının birleştirilmesi etkin bir trisomi 21 tarama metodu olup, % 5 invaziv test oranı ile, trisomili gebeliklerin % 75'ini tanınabilir kılmıştır. Bunlara, 11-13. haftalarda anne serumunda serbest β -human chorionic gonadotropin (f β -hCG) ve pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı % 85-90'a çıkmıştır. 2001 yılında, TR 21'li fetüslerin % 60-70'inde nasal kemiğin (NB) 11-13. haftalardaki ultrason muayenesinde görülmediği bildirilmiştir (3). NB muayenesinin birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı % 95'in üzerine çıkmıştır (Tablo-1) (3).

Artmış NT kalınlığı, trisomi 21 taraması yanı sıra, diğer kromozom defektlerinin büyük kısmının tanınmasında, major kalp ve büyük arter anomalilerinin ve pek çok nadir genetik sendromun belirlenmesinde de önemli rol oynar. Fetusun yaşayıp yaşamadığının belirlenmesi, gebelik büyüklüğünün kesin olarak

hesaplanması, major fetal anomalilerin erken tanısı ve çoğul gebeliğin teşhisi 11–13+6. hafta arasında yapılan ultrason muayenesinin diğer faydalarıdır (3).

Tablo-1. Trisomi 21 taramasında kullanılan değişik metodlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması

	YO (%)
Anne yaşı (AY)	30
AY ve 15–18. Haftalarda maternal serum biyokimyası	50–70
AY ve 11–13+6. haftalarda NT	70–80
AY, NT ve 11–13+6. haftalarda maternal serum f β -hCG ve PAPP-A	85–90
AY, NT ve 11–13+6.haftada fetal NB	90
AY, NT, NB ve 11–13+6.haftalarda maternal serum f β -hCG ve PAPP-A	95

Son yıllarda birinci trimesterde NT ölçümüne ek olarak Duktus Venosus (DV) akım çalışmalarının da eklenmesinin mantıklı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yakın zamandaki fizyolojik veriler duktus venozusdaki şantın erken gebelikte termden daha fazla öneme sahip olduğunu göstermiştir. 10-14. haftada özellikle atriyum kontraksiyonu boyunca ters akımın görülmesi kromozomal anomaliler ve kardiyak malformasyonların teşhisi yönünden değerlidir (4, 5). Anormal DV akımı saptananların % 59-93'ünde kromozom veya kalp anomalisi saptanmıştır (6). Birinci trimester taramasına DV akım çalışması da eklenerek testin güvenilirliği artırılabilir.

Ters a dalgası öploid fetüslerin sadece % 3.2'sinde, Trisomi 21, 18, 13 ve Turner sendromunda ise sırasıyla % 66.4, 58.3, 55 ve 75 oranında gözlenmiştir (7).

Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda aneuploidili fetuslarda triküspid regürjitasyonu (TR) görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. TR'u öploid fetusların sadece % 0.9'unda, Trisomi 21, 18 ve 13 lü fetusların ise sırasıyla % 55.7, 33.3 ve 30'unda ve Turner sendromluların % 37.5'inde saptanabilmektedir. Triküspid regürjitasyonun kombine test ile birlikte kullanılmasıyla % 3 yalancı pozitiflik ile birlikte Trisomi 21 için % 91, Trisomi 18, 13 ve Turner sendromu için ise % 100'e yakın saptama oranlarına ulaşmamız sağlanmıştır. Triküspid akımının değerlendirilmesi ilk trimester tarama testinin performansını geliştirmiştir (8).

Her ne kadar standart ilk trimester kombine test biyokimyası ile tarama yaklaşımı ve NT ölçümü, kabul edilebilir bir performans sunuyor olsa da bu testlere ultrason belirteçleri (NB, TR ve DV) eklenmesi ile yalancı pozitiflik oranı % 4.8 den % 3.4'e düşecektir. Bu da gereksiz invaziv testte giden ve buna bağlı komplikasyonlar gelişen grubun sayısını azaltacaktır (9) .

İlk trimesterde yapılan bu ayrıntılı değerlendirmeye, kombine test ve ultrasonografi ile tüm fetal anomalilerin en az % 50-60'ı saptanabilmekte, ancak spina bifida bu yöntemlerle net olarak değerlendirilememektedir. Son yıllarda ortaya konulan, dördüncü ventrikülün ultrasonografik görünümü olan 'intrakranial translucency'(IT) deki artmanın veya bu aralığın saptanamamasının açık spina bifida erken tanısı açısından başarı oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (10).

Anöploidiyi araştırmak amaçlı yapılan bu testler aynı zamanda konjenital malformasyonlar, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum, preeklampsi ve erken gebelik kayıplarını öngörebilmek açısından da faydalı bulunmuştur (11). Maternal serum PAPP-A düzeylerinin, preeklampsi ve/veya IUGR ile komplike olan gebeliklerde rölatif olarak düşük olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte bu gebelik komplikasyonlarının taranması için PAPP-A'nın sensitivitesi beklendiği ölçüde yüksek bulunamamıştır (12-18). İkinci trimesterde (22-24. haftalar arasında) uterin arterlerin doppler incelemesinin preeklampsi ve IUGR öngörüsünde yararlı bir

tarama metodu olduğu kanıtlanmıştır ve özellikle erken başlangıçlı ağır hastalığın saptanmasında duyarlı olduğu görülmektedir (19).

Birinci trimester uterin arter doppler değerleri ile yapılan bazı çalışmalar artmış direnç indeksleriyle daha sonra ortaya çıkan preklampsi ve IUGR arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (20-23). İkinci trimester uterin arter doppler ölçümleri sonucu risk grubunda olan hastalarda, medikal tedavi sonucu preeklampsi ve IUGR'nin önlenemediği görülmüştür. Bu başarısızlığın sebebinin gebeliğin bu haftalarında trofoblastik invazyonun artık tamamlanmış olması olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı çalışmalar daha çok gebeliğin erken dönemlerinde riskli gebelerin tesbit edilip önleyici tedavinin başlanmasına odaklanmıştır (24).

Uterin arter pulsatilite indeksi (PI), 11-14 gebelik haftasında 95. persentilin üzerinde olduğunda; ağır preeklampsinin önceden belirlenmesi açısından sensitivitesi % 27, spesifitesi % 95; sadece 32. gebelik haftasından önce doğum yapan hastalar göz önüne alındığında ise sensitivitesi % 60 ve spesifitesi ise % 95 olarak bildirmiştir (22).

Çalışmamızın amacı, 11 – 13+6 haftalar arasında başvuran gebelere kombine test ile birlikte, fetal NB, NT, DV, TR, Frontomaksiller açığı (FMA), IT ve maternal bilateral uterin arter doppler değerlendirmeleri yapılmasının, sadece kombine test ve rutin USG yapılan grupla karşılaştırılarak, gebelik sonuçları üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

2.1.1 Biyokimyasal Testler

İlk kez Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) çalışma grubu 1997 yılında, 15-22. gebelik haftalarında Down Sendromu taramasında kullanılan spesifik serum markerları kadar etkin olabilecek, ilk trimester serum markerlarından söz etmişlerdir. İlk trimesterde kullanılan serum markerlarından en iyi bilinenleri PAPP-A ve f- β hCG'dir. PAPP-A ve f- β hCG'nin 9-11. gebelik haftalarında Down Sendromu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle, % 60'dır. Bu oran yaklaşık olarak ikinci trimester üçlü tarama testiyle aynıdır (25).

Cuckle'ın yaptığı meta-analizde β -hCG ve AFP testleri kullanılarak, ikinci trimesterde Down Sendromu yakalama oranı % 62 olarak bildirilmektedir (26). Bu iki parametreye E3 (Estriol) eklendiğinde sensitivite oranının % 65'e çıktığı, İnhibin A eklendiğinde ise oranın % 72'lere ulaştığı bildirilmektedir. İlk trimester taramasında kullanılan PAPP-A ve f- β hCG gibi serum markerlarına NT ölçümü de eklendiğinde en az üçlü test kadar değerli olduğu bildirilmektedir (25).

Trisomi 21'li fetüslerin anne serum f- β hCG seviyeleri, ilk trimesterde kromozomları normal olan fetüslere kıyasla daha yüksek, PAPP-A seviyesi ise daha düşüktür. Tek başına AY kullanıldığında Down Sendromu saptama oranı % 30 iken; AY, NT, PAPP-A ve f- β hCG kombinasyonu ile yapılan ilk trimester taramasında kromozomal anomaliyi tespit hassasiyeti % 90'a ulaşmaktadır (12). NT taramasının

Down Sendromu dışında Trisomi 13, Trisomi 18, Turner Sendromu ve diğer seks kromozom anomalilerinin saptanmasında da etkin olduğu bildirilmiştir. AY ve NT ile tarama yapıldığı takdirde, % 5 yanlış pozitiflik oranı ile Trisomi 21’li fetüslerin % 80’i saptanabilmektedir (3, 25).

2.1.2 Serbest β -hCG

Hemen tüm insan dokuları tarafından yapılan, karbonhidrat yan zincirlerinin bulunduğu bir glikoprotein hormondur. Plasenta bu proteini glikozilleyerek yarılanma ömrünü uzatmaktadır. HCG’nin alfa ve beta olmak üzere iki subüniti vardır. Alfa subüniti Folikül stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH)’ın alfa subünitleriyle aynı olup, hepsi için tek bir alfa subünit geni vardır. Alfa subünit, bütün hücrelerde yapılırken beta subünit sadece belirli hücrelerde yapılabilmektedir. β -hCG geni hem sitotrofoblastlar, hem de sinsityotrofoblastlardan salgılanmaktadır. Tekrarlayan düşükler ve açıklanamayan infertilite olgularında β -hCG gen transkripsiyonunda mutasyonlar saptanmıştır (27).

HCG’nin gebelik esnasında bilinen en önemli fonksiyonu, luteo-plasental görev değişimi olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal stimulasyonu sağlamaktır. Gebelik varlığında, beklenen adet tarihinde anne kanında 100 IU/l seviyesinde bulunmaktadır. 8-10. gebelik haftalarında 100.000 IU/l olan maksimum düzeyine ulaşmaktadır. 18-20. haftalarda seviyesi 10.000-20.000 IU/l’ye düşmektedir. İkinci trimesterde neden hCG düzeyinin düştüğü tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (27).

Gebelik haftasının ilerlemesiyle beraber f- β hCG molekülleri anne serumunda artmaktadır. Anne serumunda hem hCG, hem de çıplak hCG, serbest hCG subünitleri ve hCG fragmanları tespit edilebilmektedir. β -hCG’nin sadece % 1’den azı serbest formda bulunmaktadır. Böbreklerde metabolize olan β -hCG’nin son yıkım ürünü β -core-hCG’dir. HCG yerine, serbest beta subünitinin ölçümü daha uygun ve ucuz bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir (27).

Down sendromundan etkilenmiş fetuslarda ilk trimesterde de ikinci trimesterde olduğu gibi f- β hCG, kromozomal olarak normal olan fetuslara kıyasla yüksek saptanmaktadır. Gebelik yaşı, annenin kilosu, çoğul gebelik, ırk ve diabet

varlığı hormon düzeylerini etkiler. Bu nedenle gerçek düzeyler değil, gebelik haftalarına göre MoM (multiples of median = ortalamanın katları) değerleri kullanılır. Trisomi 21 bulunmayan gebeliklerde f-βhCG değeri 1.0 MoM alındığında, trisomi 21’li gebeliklerde ortalama olarak 1.9 MoM değeri tespit edilmektedir (1). Total β-hCG’de ise bu fark izlenmemektedir. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde total β-hCG 1.5 MoM’dan daha düşüktür. Serbest βhCG trisomi 21 ve 18 için en spesifik ve sensitif markerdir ve bu nedenle hem birinci hem de ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan tek markerdir (1,9). Down sendromlu gebeliklerin birinci trimester anne serum serbest β-hCG ortalama MoM değeri 1.98 olarak bildirilmekte, trisomi 18’de ise serbest β-hCG belirgin olarak düşmektedir (0.18 MoM) (1, 25, 27).

2.1.3 PAPP-A

PAPP-A, trofoblast hücreleri tarafından üretilen, maternal serumda tespit edilebilen ve insülin benzeri büyüme fakör bağlayıcı protein (IGFBP), özellikle IGFBP-4 üzerinde etkisi olan bir glikoprotein proteazdır. Biyofonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), IGFBP’lerden salındıktan sonra trofoblastların desiduaya invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolünde rol oynar. Gebeliğin ilk yarısında PAPP-A kan düzeyi sürekli artmaktadır. Yine de 14. gebelik haftasına kadar amniotik sıvıda tespit edilememektedir (28). Kültüre trofoblastta glukoz ve aminoasit tutulumunu kontrol ederek fetal büyümenin düzenlenmesini sağlar ve düşük PAPP-A ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin altında bunun yattığı düşünülmektedir (29).

Trisomi 21’li gebelerde ise PAPP-A, sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. Trisomi 21 ile normal gebeliklerdeki bu fark gebelik haftasının ilerlemesiyle azalmaktadır. İlk kez Wald’ın 1992 yılında ilk trimesterde bakılan PAPP-A’nın Down Sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle başlayan çalışmalar sonrasında normal populasyonun ortalaması 1 MoM olarak alındığında Down Sendromlu gebeliklerde 0.35-0.44 MoM arasında değerlerin bulunduğu bildirilmektedir (1, 26, 27).

Trisomi 18'de de Down Sendromlu gebeliklerde olduđu gibi PAPP-A normal deđerinden dűşüktür. Trisomi 18 için belirlenen PAPP-A deđeri 0.32 MoM olarak bildirilmektedir.

PAPP-A tek başına kullanıldığında Trisomi 21 saptama oranı % 40 iken, anne yaşı ile birlikte kullanıldığında bu oran % 50'ye çıkmaktadır (26, 27). İkinci trimester anne serumu PAPP-A düzeyleri çalışıldığında 14. gebelik haftasından sonra Down Sendromlu gebeliklerle normal gebelikler arasında fark olmadığı saptanmıştır. 14.gebelik haftasından sonra anne serum PAPP-A düzeyleri 0.96 MoM gibi normal düzeye çok yakın bir değerdedir. Bu nedenle PAPP-A'nın kromozomal anomalileri taramada kullanımını birinci trimester ile sınırlı kalmaktadır (26, 27).

PAPP-A'nın tek başına Down Sendromu yakalama oranı % 52.2 iken, serbest β -hCG için bu oran % 41,8'dir. Bu iki parametre kombine kullanıldığında saptama oranı % 64'e çıkmaktadır (Tablo-2). Bu iki serum markerı son derece değerlidir, çünkü bunlara E₃ ve AFP'nin eklenmesinin Down Sendromu saptama oranına katkısı sadece % 6'dır.

Avgidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30564 gebe kadında trisomi 21 risk tespiti için maternal yaş, fetal NT, anne serum f- β hCG ve PAPP-A seviyesi kullanıldığında, kromozomal anomali tespit edilen 330 fetusun 196'sında trisomi 21 saptanmıştır. Bu kombine kullanımla trisomi 21 için % 93.4, diğer kromozomal anomaliler için % 88.8'lik tespit oranına ulaşılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, birinci trimester maternal serum biyokimyasal testleri ve NT'nin kombine kullanımının trisomi taramasındaki önemini göstermektedir (12).

Tablo-2. Anne yaşı ve birinci trimester serum f-βhCG, PAPP-A kombinasyonunun Trisomi 21 saptama hızları.

Çalışma	Trisomi 21	Gebelik Haftası	Tanı Oranı %
Krantz,1996	22	10hf-13hf	63
Wald,1996	77	8hf-14hf	62
Berry,1997	47	9hf-14hf	55
Orlandi,1997	11	9hf-14hf	61
Haddow,1998	48	9hf-15hf	60
Wheeler&Sinosich,1998	17	9hf-12hf	67
De Graff,1999	37	10hf-14hf	55
Spencer,1999	210	10hf-14hf	67
Tsukerman,1999	31	8hf-13hf	69

Serum PAPP-A düzeyi ile plasenta ağırlığı ve doğum ağırlığı arasında da doğru orantı, gebenin kilosu ile ters orantı vardır (15, 30).

Yapılan çalışmalarda kromozom anomalisi olan fetüsler çıkarıldığında ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri gebelik komplikasyonları ile de ilişkili bulunmuştur. İlk trimester PAPP-A yüksekliği ise bazı çalışmalarda preeklampsi ile ilişkili bulunurken, pek çok çalışmada gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmamıştır (31, 32).

2.2 BİRİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ

Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından biridir. Bugüne kadar bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle tarama ve tanısal amaçlı ultrasonografi kullanımını gelişmiş toplumlarda % 70'lere ulaştırmaktadır. Ancak ultrasonografinin tanısal değerinin en deneyimli ellerde bile % 100'e ulaşamadığı unutulmamalıdır.

İlk trimester ultrasonografisi gebeliğin 11-13 hafta 6 günleri arasında, yüksek rezolüsyonlu USG cihazları ile yapılmaktadır. Bu büyüklükteki bir fetusta, major anomalilerin yaklaşık olarak % 35'inin tanısı konabilmektedir. Bu dönemde yapılan

ultrasonografi incelemesi ile gebelik haftası tayini; baş-popo mesafesi (CRL)'nin ölçümü, NT, FMA ölçümü yapıp, NB varlığı tespit edilebilir.

Major anomali taraması olarak; akrania, anensefali, kistik higroma, omfalosel, kalpte ekojenik odak, 4 boşluk varlığı, piyelektazi, megasistis, ekstremitte anomalileri tespit edilebilir.

Doppler ultrasonografi ile kalp atımlarının varlığı, kalp atım sayısı (vuru/dakika), DV akım paterni, TR'nun olup olmadığı, umblikal arter (tek umblikal arter varlığı) değerlendirilebilmektedir. Ayrıca plasentanın yapısı da (molar değişim) ilk trimester ultrasonografisinde değerlendirilebilir.

Son yıllarda intrakranial translüsensi olarak adlandırılan 4. Ventrikül de ilk trimester ultasonografisinde saptanabilmektedir ve spina bifida değerlendirilmesi açısından yardımcı sonografik marker olarak kullanılması ile ilgili çalışmalarda devam etmektedir.

2.2.1 Nukal Translüsensi (NT)

Ense kalınlaşması veya artmış nukal kalınlık kavramı, Dr. Langdon Down tarafından 1866'da gözlenen ve tarif edilen Down Sendromunda çocukların enselerinin gövdelerine göre daha kalın olması görüşü ve Fraser ve Mitchel'in 1876'da bu durumun ileri anne yaşıyla ilgili olduğunu bildirmeleri sonrasında, ancak 20. yüzyılın sonlarına doğru sonografik teknolojilerdeki gelişmeler sonrasında klinik değerlendirmeye alınmıştır. Bu durum, ilk olarak Benacarref ve arkadaşları tarafından 1985 yılında ikinci trimester sonografisinde trisomi 21 bulunan fetüslerde sonografide artmış ense kalınlığı kavramını gündeme getirmelerinden sonra popülerite kazanmaya başlamış ve 1990'lı yılların başlarında bir tarama yöntemi olarak 10-14. gebelik haftaları arasında anne yaşının fetal NT ölçümü ile kombine kullanıldığı çalışmalar başlatılmıştır (2, 25).

Fetüslerde ensede kalınlaşmanın gebeliğin ilk üç ayında sonografik olarak tespit edilebildiği artık klinik pratikte kabul edilmektedir (2, 25, 33).

10-14. gebelik haftaları arasında sonografik NT ölçümünün rutin hale getirilmesi için yapılan çalışmalar özellikle trisomili fetüslerin saptanmasına yönelik

bazı bulguları ortaya çıkarmıştır. Maternal serumda PAPP-A ve f-βhCG ölçümü ile yapılan ilk trimester taramasıyla % 63 civarında Down Sendromu tespit oranı elde edilirken, NT ile serum testlerinin kombine edilmesi sonucunda Down Sendromu tespit oranları , % 5 yalancı pozitiflikle, % 80-90'lara ulaşmaktadır.

Artan NT ile otozomal trisomiler arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve Nicolaides tarafından bu yöntemin 11-14. gebelik haftaları arasında bir tarama testi olarak kullanılmasını önermesi ve uygulamasıyla klinik pratikte yerini almıştır (34).

NT nin 3.5 mm'nin üzerinde saptandığı durumlarda serum f-βhCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmemektedir. 3.5mm'nin üzerinde bir NT değerinin saptanması mutlaka bir tanısal test (amniosentez, CVS) yapılmasını gerekli kılmaktadır (1).

2.2.1.2. Nukal Translüsensi Ölçümünün Tekniği ve Kuralları

Gebeliğin ilk trimesterinde terim olarak NT kullanılmaktadır, çünkü ikinci trimesterde bu durum genellikle düzelmekte, bazı vakalarda ise nukal ödem veya nukal kistik higromaya dönüşmektedir. 11-14. gebelik haftasında saptanan NT'deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında, fetal kardiyak anomali ve diğer genetik hastalıkların bir ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

NT'nin tekniğine uygun olarak ölçülmesi son derece önemlidir. Bu nedenle NT ölçümünde standardizasyonun sağlanabilmesi için Fetal Medicine Foundation (FMF) tarafından belirtilen aşağıdaki şartlar genel kabul görmektedir;

1- Ölçüm transabdominal veya transvaginal ultrasonografi ile yapılabilir. % 95 olguda transabdominal ultrason ile ölçülebilir, sadece % 5 olguda transvaginal ultrasonla ölçüm gerekmektedir. Ultrason cihazının mutlaka 'cine' özelliğine sahip olması ve kaliperler ile 0.1mm'lik ölçümler yapılabilmesi gerekmektedir. 0,1 mm'lik ölçümün yapılabilmesi teknik olarak ölçümün doğruluk payını % 20 artırmakta ve ölçümü daha kolay hale getirmektedir.

2- Ölçüm 11 hafta ile 13 hafta 6 günlük gebelik haftalarında yapılmalıdır. CRL 45-84 mm arasında olmalıdır. CRL arttıkça-gebelik yaşı ilerledikçe, NT'nin de arttığı unutulmamalıdır.

3- Fetüsün iyi bir sagittal görüntüsü elde edilmelidir. Fetüs nötral pozisyonda olmalıdır. Fetüsün hiperekstansiyonu, ölçülen değerin büyük bulunmasına; hiperfleksiyonu ise değerin olduğundan küçük bulunmasına neden olmaktadır.

4- Görüntü ekranın en az 3/4'ünü (% 75) kaplayacak şekilde büyütülmelidir.

5- Fetal cilt ile amniotik membran birbirinden iyi ayırt edilmelidir. Erken gebelik haftalarında fetal cilt ile amniotik membran çok sık birbiriyle karışabilmektedir. Spontan fetal hareketler beklenerek veya hastanın karnına ultrason probuyla yapılan hafif, kısa süreli baskılarla fetüsün amniondan uzaklaştığı anda ölçüm yapılmalıdır.

6- Ölçüm esnasında umbilikal kordun boyun etrafında (nukal kord) olmamasına dikkat edilmelidir. Aksi halde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir.

7- Kaliperler ile içten içe olacak şekilde ve genişliğin en fazla olduğu yerden ölçüm yapılmalıdır.

8- Her gebeye en az 10 dak'lık bir zaman ayrılmalı, üç ölçüm yapılarak, en büyük ölçüm kullanılmalıdır (35, 36).



Şekil 1: A: Normal NT, B: Artmış NT (FMF)

2.2.1.2 Artmış Nukal Translüsensi'ye Eşlik Eden Anomaliler

Kromozomal yapıları normal olup, 11-14. gebelik haftalarında yapılan taramada NT artışı (şekil 1-B) saptanan fetuslerde iskelet sistemi displazisi, genetik hastalıklar veya kardiyak anomaliler gibi çok değişik birçok anomalilerle karşılanmaktadır (tablo 3).

Tablo 3: Artmış Nukal Translüsensi'ye Eşlik Eden Anomaliler

1) Kardiyak defektler	16) Jarho-Levin Sendromu
2) Diafragma hernisi	17) Meckel-Gruber Sendromu
3) Omfalosel	18) Spinal Musküler Distrofi
4) Akondrogezi tip 2	19) Trigonosefali C Sendromu
5) Akondroplazi	20) Zellweger Sendromu
6) Asfiktik torasik distrofi	21) Tanatoforik Displazi
7) Hidroletal sendrom	22) Smith-Lemni-Opitz Sendromu
8) Fetal akinezi deformasyon Sekansı	23) Kısa Kosta-Polidaktili Sendromu
9) GM-1 Gangliosidoz	24) Roberts Sendromu
10) Body-Stalk anomalisi	25) Nance-Sweeney Sendromu
11) Fryn Sendromu	26) Noonan Sendromu
12) Beckwith-Wiedeman Sendromu	27) Pearlman Sendromu
13) Kampomelik displazi	28) Joubert Sendromu
14) Bloomstrand Osteokondrodizplazisi	29) Elektrodaktili-Ektodermal displazi-yarı damak sendromu
15) Osteogenesis İmperfekta tip-2	

Fetüste saptanan anomali sayısı arttıkça, kromozomal anomali riski de artmaktadır. Bu nedenle bir anomali saptandığında buna eşlik edebilen diğer anomaliler de dikkatle aranmalıdır. Bu olgularda saptanabilen anensefali, holoprozonsefali, yüz yarıkları, mikrosefali, gastroşizis, renal anomaliler, kardiyak anomaliler, barsak obstrüksiyonları ve spina bifida gibi bazı malformasyonların oranları genel popülasyondaki ile farklı olmayabilir. Fakat majör kardiyak anomaliler, diyafragmatik hernisi, omfalosel, body stalk anomalileri, fetal akinezi sendromları

gibi bazı anomalilerin prevalansı genel popülasyondakinden yüksektir. Bu nedenle NT artışı olan gebeler dikkatli bir takibe alınmalıdır. Bununla birlikte, ailelere NT'deki her artışın fetal bir anomaliyle birlikte olmadığı bildirilmelidir.

Gebelik prognozunun kötü olma ihtimali ise NT kalınlığına paralel olarak artar. Ancak, NT kalınlığına 95–99. persantil arasında olan olgularda, major anomalisiz bir bebek sahibi olma şansının % 90'ın üzerinde olması ebeveynler için yeterli olabilir. NT'nin 3.5-4.4 mm olduğu fetuslarda bu şans yaklaşık % 70, 4.5-5.4 mm'de % 50, 5.5-6.4 mm'de % 30 ve 6.5 mm ve üzerinde olduğu olgularda ise % 15 dir (3).

2.2.1.3 Nukal Translüsensi Artışı Fizyopatolojisinde Olası Mekanizmalar

2.2.1.3.1 Kalp Yetmezliği

Kalpdeki anatomik yapısal bozukluklar, hipoproteinemi, anemi veya yer kaplayıcı lezyonlara sekonder kalp yetmezliği bu gruba girmektedir. Trisomi 21 ve 18'de aortik isthmustaki daralmaya bağlı asendan aortadaki rölatif genişleme, gövdenin üst kısmına giden kan akımının artmasıyla ödem gelişimine yol açabilmektedir.

Baş ve boyunda venöz göllenme, amniyon yırtılma silsilesinde olduğu gibi tüm fetal vücudun sıkışması, ya da diafragmatik herni ve dar torakslı iskelet displazilerinde olduğu gibi üst mediasteninin sıkışması sonucu ortaya çıkar. Ancak, osteogenezis imperfektada olduğu gibi, bazı iskelet displazilerinde, ekstraselüler matriks kompozisyonundaki değişiklikler ek veya farklı bir mekanizma ile NT kalınlığını artırabilir (3).

2.2.1.3.2. Ekstraselüler matriks kompozisyonunda değişiklik

Ekstraselüler matriksde yer alan pek çok proteinin genetik kodu 21, 18 ve 13. kromozomlar üzerindedir. Kromozomal olarak anormal olan fetuslarda yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, ekstraselüler matriksin, gen düzeyindeki etkilenmeye bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (37). Kollojen metabolizmasındaki değişiklik ile ilgili genetik sendromlarda (akondrogenezis tip II, Nance–Sweeney

sendromu, osteogenezis imperfekta tip II), fibroblast büyüme reseptörü anomalilerinde (akondroplazi, tanatoforik displazi gibi) veya peroksizom biogenez faktör reseptörü anomalilerinde (Zellweger sendromu gibi) fetal NT'nin artma nedeni ekstarselüler matriks kompozisyonundaki değişiklikler olabilir (3).

2.2.1.3.3 Lenfatik drenajda yetersizlik

Venöz sistemle olan bağlantıda gelişme geriliği veya primer olarak anormal genişleme, ya da lenfatik kanalların proliferasyonu sırasında lenfatik ve venöz sistem arasındaki normal akımın etkilenmesi, juguler lenfatik keselerde genişlemeye yol açar. Bu genişlemeler, NT artışını açıklayacak olası mekanizmalardan biridir. Turner sendromlu olguların ense bölgelerinden alınan dokularda yapılan immuno-histokimyasal çalışmalarda dermisin üst tabakasındaki lenfatik damarların hipoplastik olduğu gösterilmiştir (37). Noonan sendromu ve konjenital lenfödem gibi, NT'si artmış ancak kromozomal analiz sonucu normal bulunan olgulardaki lenfatik boşalım yetersizliğinin nedeni, hipoplastik veya aplastik lenfatik damarlardır. Fetal akinezi deformasyon silsilesi, myotink distrofi ve spinal kaslar atrofisi gibi konjenital nöromusküler bozukluklarda NT artışının sebebi ise, fetal hareketlerde azalmaya bağlı ortaya çıkan lenfatik drenaj yetersizliği olabilir.

2.2.1.3.4 Fetal anemi

Fetal anemi hiperdinamik dolaşım ile birlikte görülür. Fetustaki hemoglobin eksikliği 7 g/dl'nin altına indiğinde fetal hidrops gelişir (38). Bu, immün ve nonimmün fetal hidropsun her ikisi için de geçerlidir. Kırmızı hücre izoimmunizasyonunda ciddi fetal anemi 16. hafta öncesinde gerçekleşmez. Çünkü antikor kaplı eritrositlerin yıkımı, fetal retikuloendotelial sistem henüz gelişmediği için oluşamaz. Sonuç olarak, kırmızı hücre izoimmunizasyonu NT artışı ile birlikte değildir. Buna karşın, genetik nedenli fetal anemilerde (α -talasemi, Blackfan-Diamond anemisi, konjenital eritropoietik porfiri, diseritropoietik anemi, Fankoni anemisi) ve olası konjenital enfeksiyona bağlı ortaya çıkan anemide NT artmış olabilir (3).

2.2.1.3.5 Fetal hipoproteinemi

Hipoproteinemi, immun ve non immun hidrops fetalisin her ikisinde patofizyolojisinde yer alır (39). Konjenital nefrotik sendrom ve yaygın mesangial sklerosisde, proteinüriye bağlı hipoproteinemi, birinci trimesterde fetal NT artışının altında yatan mekanizma olabilir (3).

2.2.1.3.6 Fetal enfeksiyon

İkinci ve üçüncü trimestirdeki sebebi bilinmeyen fetal hidropslu olguların % 10'unda maternal enfeksiyon bulgusu vardır ve bu olgularda fetus da enfektedir. NT'si artmış, karyotipi normal olan gebeliklerde, annelerin sadece %1.5'inde yakın dönemde fetal enfeksiyon bulgusu vardır ve fetuslar nadiren enfektedir (40).

Bu bulgular, NT'si artmış gebeliklerde TORCH grubu enfeksiyonların prevalansının normal gebeliklerden daha fazla olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, maternal enfeksiyonlu olgularda NT'nin artmış olması, bu organizmalarla fetal enfeksiyon geliştiğini göstermez. Bu nedenle, NT'si artmış normal kromozomlu olgularda 2. veya 3. trimesterde ense ödemi veya tüm vücudu saran hidrops olmadığı sürece maternal enfeksiyonu araştırmak gerekli değildir (3).

NT artışı ile birlikte olabilen tek enfeksiyon Parvovirüs B19 enfeksiyonudur. Bu olgularda NT'nin artma sebebi, miyokardial disfonksiyon veya hemopoez supresyonuna bağlı oluşan fetal anemi olabilir (3).

2.2.1.4. NT Artışının Kalp Anomalileriyle İlişkisi

Kalp ve büyük arterlerin majör anomalilerinde NT artışı saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, NT'si artmış bulunan ve kromozomal olarak normal olan fetüslerde kalp ve büyük arterlere ait anomalilerin ve majör kardiak anomalilerin prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Büyük arterlerin ve kalbin majör anomalilerinin her tipinde NT artışı saptanabilmesine karşın, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi kalbin sol tarafını ilgilendiren anomalilerin artmış NT ile daha yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Tüm kardiak anomalilerin % 40'ı NT > % 99 persantil olan olgularda; % 56'sı NT > % 95 persantil olan olgularda saptanmaktadır (41).

Artmış NT saptanan fetüslerde normal kromozom varlığında kardiyak anomali sıklığında ve dolayısıyla fetal ekokardiografi ihtiyacında artma olduğu bildirilmiştir (42). NT artışının, fetal ekokardiografi için bir endikasyon oluşturduğu kabul edilmektedir.

2.2.1.5 Nukal Translüsensi Ölçümü Sırasında Karşılaşılabilen Diğer

Nukal Anomaliler

Prenatal tarama programları kapsamında yoğun olarak kullanılmaya başlanan NT ölçümünde fetal boyun bölgesindeki patolojilerin de daha sık saptanması söz konusudur. Nukal kistik higromalar, antenatal dönemde saptanan en sık boyun anomalileridir (43). Bunun haricinde meningoel-ensefalosel, Meckel Gruber Sendromu, servikal teratom, lenfanjiom ve hemanjiomlar saptanabilen diğer boyun anomalileridir.

2.2.2 Nasal Kemik (NB) Taraması

Ultrasonografik olarak ilk trimesterde fetüsün burun kemiğinin olup olmadığının gözlenmesine dayanmaktadır. NT ölçümünde olduğu gibi tecrübe gerektirir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, Trisomi 21 taramasında burun kemik incelemesinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve invazif test ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (44).

Gebeliğin 9-24 haftaları arasında radyografik ve histolojik olarak yapılan araştırmada ilk kemikleşme noktaları CRL 42 mm iken görüldüğü belirlenmiştir. Vomer kemikleri fonksiyonel matriksten gelişerek, önceleri U şeklinde görülürken, daha sonra gebelik ilerledikçe birleşmekte ve V şekline dönüşmektedir (45).

2001 yılında NB'un prenatal sonografik değerlendirme tekniği tanımlanmış ve trisomi 21'li fetusların % 60-70'inde nazal kemiğin yokluğu, % 30- 35'inde ise hipoplazisi bulunduğu bildirilmiştir. Henüz rutin bir tarama testi olarak kullanılmayan bu tarama yöntemi, birinci trimesterde fetüsün nazal kemiğinin olup olmadığının gözlenmesine dayanmaktadır. Nazal kemiğin yokluğunun nedeni ise hipoplazi veya gecikmiş ossifikasyona bağlanmaktadır (46).

Küçük burun trisomi 21’li bireylerde sık görülen klinik durumdur. Radyolojik, histomorfolojik ve ultrasonografik kanıta dayalı çalışmalar, trisomi 21’li bireylerde nazal kemik anormalliklerinin kromozomal olarak normal bireylere göre anlamlı derecede sık olduğunu göstermiştir. Nazal kemik yokluğu ya da kısa nazal kemik olarak görülen bu anormallikler ultrasonografi ile prenatal olarak tanınabilir (47, 48).

Normal fetuslarda ise NB izlenmeme oranları, etnik kökene göre de farklılıklar gösterir. Prefumo ve arkadaşlarının 3992 fetusu dâhil ederek yaptığı prospektif bir çalışmada NB izlenmeme prevalansları; anneleri Afrika kökenli olan fetuslarda % 5.8, Asya kökenli olanlarda % 3.4 ve beyaz ırkta % 2.6 olarak bildirilmiştir (49).

Ayrıca önemli diğer bir bulgu ise NB izlenmeme oranının fetal CRL artışı ile azalıp, NT kalınlığı arttıkça artıyor olmasıdır. Kromozomal olarak normal fetuslarda NB izlenmeme oranının fetal CRL artışı ile azalmıştır (47, 50, 51).

Zoppi ve arkadaşlarının 5.332 fetus ile yaptıkları çalışmada, olguların % 99’unda nazal kemik ölçümü yapılmış, NB izlenmeme oranları ise; normal fetuslarda % 0.6, trisomi 21’li fetuslarda % 70, trisomi 18’li fetuslarda % 80, Turner sendromlu fetuslarda % 66 olarak bulunmuştur (52).

Sonuç olarak, nazal kemiğin yokluğu trisomi 21 için önemli bir belirteçtir. Trisomi 21 taramasında olasılık oranı belirlenirken bu faktörün de göz önüne alınması gereklidir (53).

Nazal kemik muayenesi 11-13+6 hafta taramasında; anne yaşı, gebelik haftası, NT ve biyokimyasal testlerle kombine edildiğinde trisomi 21 için yakalama oranı % 95’in üzerine çıkmaktadır (36).

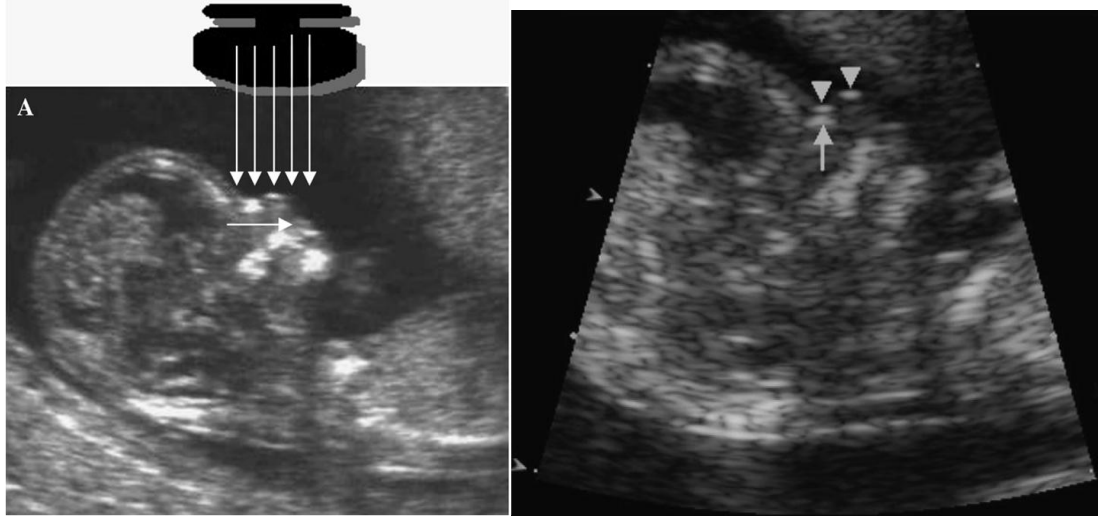
2.2.2.1 Nazal Kemik Ölçümü

11- 13+6 Gebelik haftalarındaki NB ölçümlerinde standardizasyon için, bilinmesi ve dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır;

1. Ekrandaki görüntü sadece fetal baş ve üst toraksı içermelidir.

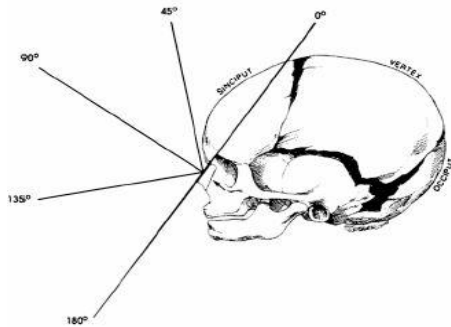
2. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalıdır.

3. Fetal yüz transduserine bakmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır (Şekil 2) (47).



Şekil 2: Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon (Sonek JD, et al Nasal bone assessment in prenatal screening for 2005).

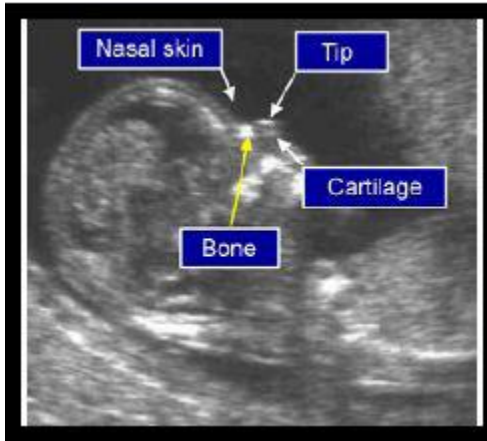
Görüntüleme NB'un uzun aksına paralel yapıldığında vizualizasyonları oldukça kolayken, pozisyon verilemediğinde izlenmeleri zor ya da imkânsız olabilir. Basitçe NB varlığını tespit etmek için transduser yüzeyi, nazal kemiğin longitudinal aksına paralel olmalıdır; bu durumda ultrases demeti doku ile 90 derece açı oluşturur (Şekil 3). Bu açı 0 ya da 180 derece ise NB değerlendirilemez. İkinci trimesterde ise hafif oblik (45 ya da 135 derece) açılardırma ile NB sınırları daha net ayırt edilebilir (47).



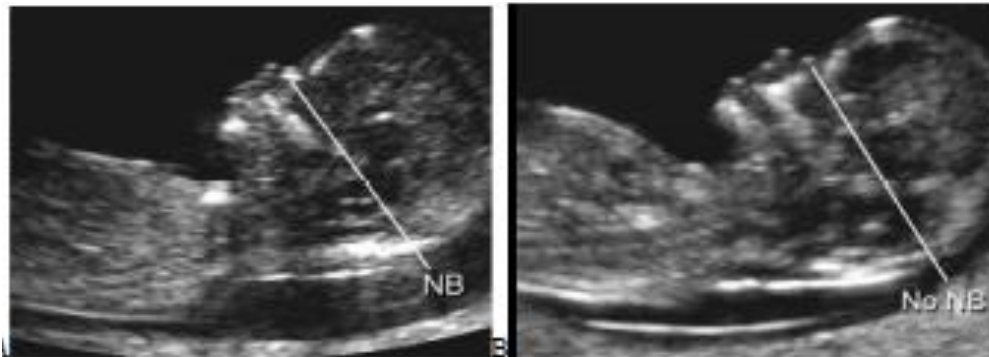
Şekil 3: Ultrases demetinin nazal kemik longitudinal aksıyla oluşturduğu açıların şematik görünümü (Sonek JD, et al Nasal bone assessment in prenatal screening for 2005).

4. NB üzerindeki cilt, özellikle ilk trimester ve erken ikinci trimesterde tamamen ekojen izlenir. Bu nedenle burnun ultrason görünümü 3 farklı ekojen çizgi şeklinde olmalıdır; Üstteki ekojen çizgi cilde ait, onun altında kalan daha kalın ve daha ekojenik olan çizgi ise nazal kemiğin görüntüsüdür. Bu iki çizgi “eşittir”işaretine benzer. Üçüncü ekojen çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı seviyededir ve burnun ucuna aittir (Şekil 4). Eşittir işareti bulgusunda alt çizginin olmaması nazal kemiğin yokluğunu gösterir (şekil 5). Alttaki çizgi ince görünüyorsa, üstteki çizgiden daha az ekojenik ise nazal kemik ossifiye olmamıştır ve bu durum nazal kemiğin yokluğu olarak sınıflandırılır (54).

5. NB, gebeliğin 11- 12. haftalarında sonografik olarak izlenmemişse, 1hafta içinde değerlendirmenin tekrarlanması önerilir (47).



Şekil 4: NK ölçümünde, burun cildi, burun kemiği ve burun ucu görüntüleri (Sonek JD, et al Nasal bone assessment in prenatal screening for 2005)

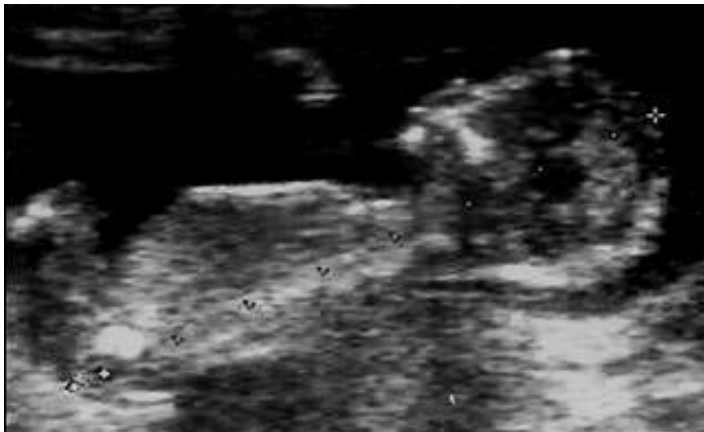


Şekil 5 (A, B): (A) NB varlığını gösteren ‘eşittir’ işareti izleniyor. (B) ‘eşittir’ işaretinin alt parçası izlemekte olup NB yokluğu söz konusudur. (Fong KW, et al Detection of Fetal Structural Abnormalities with US during Early Pregnancy. RadioGraphics 2004)

2.2.3 Baş-popo mesafesi (CRL)

CRL değerlendirmesi, 11-13+6 gebelik haftalarında fetus nötral pozisyondayken, mid-sagittal düzlemde baş ile popo arası mesafe ölçülerek yapılır (şekil 6). Son adet tarihine (SAT) göre beklenen ve CRL ölçümüne göre belirlenen gebelik haftalarının karşılaştırılmasıyla fetusta büyüme geriliğinin varlığı araştırılabilir. Ancak gebelerin yaklaşık % 10-45'inde SAT'ın net bilinmemesi, ilk trimesterde anöploidi taramasında CRL kullanımını zorlaştırır ve gebelik haftasının USG ile belirlenmesi gereğini doğurur. Trisomi 13 ve 18'li fetuslar'ın CRL'si gestasyonel dönemde büyümenin geri kalmasına bağlı olarak beklenenden daha küçük bulunur. Bu durum trisomi 21 ve seks kromozomu anomalilerinde izlenmez.

Bunlarda genellikle 1. ve 2. trimesterde büyüme normal şekilde seyreder. Behado-Singh ve arkadaşları 144 aneuploid fetusla yaptıkları bir çalışmada trisomi 18 ve 13'lü fetuslarda kontrol grubu ile kıyaslandığında CRL'nin belirgin şekilde kısa olduğunu buldular. Onikinci gestasyonel haftadan küçük CRL değerlerinde, beklenen ve tespit edilen CRL değerleri arasında 14 mm ya da daha fazla fark olması aneuploidi riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada, aneuploid fetuslarda % 71 oranında CRL değeri beklenenden kısa tespit edilirken, kontrol grubunda bu oran % 20,7 olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan Kuhn ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada, sadece trisomi 18'li fetuslarda CRL değerlerinde belirgin şekilde kısalık tespit etmişlerdir (55, 56).



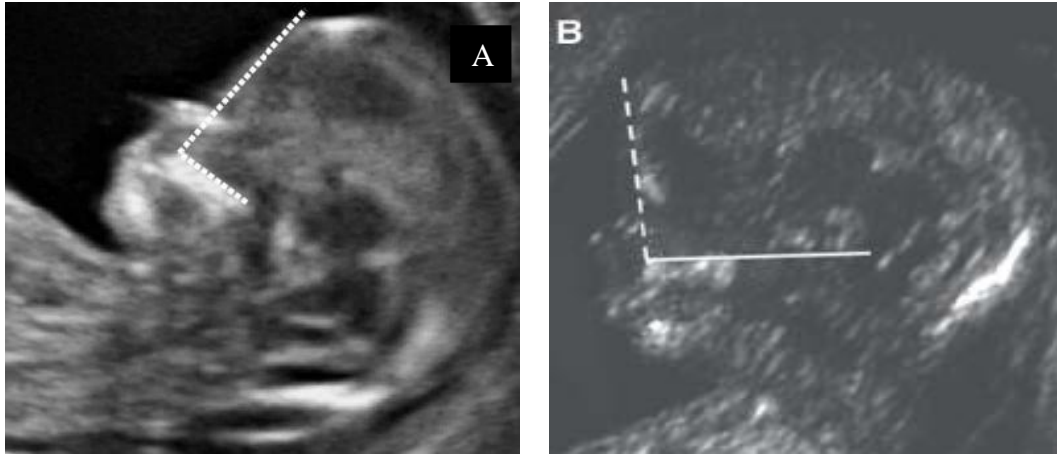
şekil 6: Fetus nötral pozisyondayken CRL ölçümü (FMF 2004)

2.2.4 Frontomaksiller Fasiyal Açı (FMA)

Fetal baş sagittal kesitinde nazal kemik, vomer, palatinum ve frontal kemik belirlenir. Palatinum uzun ekseninde çekilen bir çizgi ile palatinum ön kenarından frontal kemiğe çekilen bir çizgi arasındaki açı frontomaksiller fasiyal açı olarak adlandırılır ilk trimester de platinum ve vomer tek bir hiperekojen dikdörtgen yapı olarak görülür (Şekil 7).

Tam orta hat kesiti alınmalı palatinum üst kenarına paralel bir hattan açı ölçümü yapılmasına dikkat edilmelidir. Midline plandan küçük bir kayma burun ucunun görülememesine ve maksillanın zygomatic çıkıntısını görmemize ve sonuçta yanlış ölçüm yapmamıza neden olur.

Normal fetuslarda ortalama 83.9 derece, 95. persantil 88.5 derece olarak bildirilmiştir. Trisomi 21'li fetuslarda ortalama açı 89.4 derece ve açının 95. persantilin üzerinde olma sıklığı % 65.2 olarak verilmiştir (57)



Şekil 7: Frontomaksiller fasiyal açı A. Euploid fetusta B. Trisomi 21'li fetusta

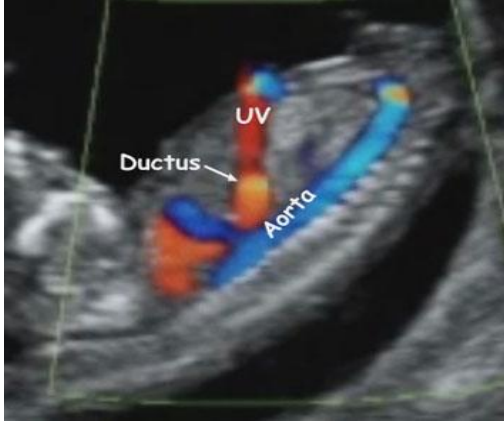
2.2.5. Duktus Venosus (DV)

Duktus venosus, umbilikal venden gelen oksijenden zengin kanın kalbe ulaşmasını, foramen ovale yoluyla sol atriuma geçtikten sonra koroner ve serebral dolaşıma gitmesini sağlayan özel bir şanttır. Duktus venosus, tüm prekardial venler arasında fetal myokardial hemodinami ve fonksiyonu hakkında en iyi ve en güvenilir, kolay tekrarlanabilir doppler akım spektrumlarını vermektedir (58). Diğer

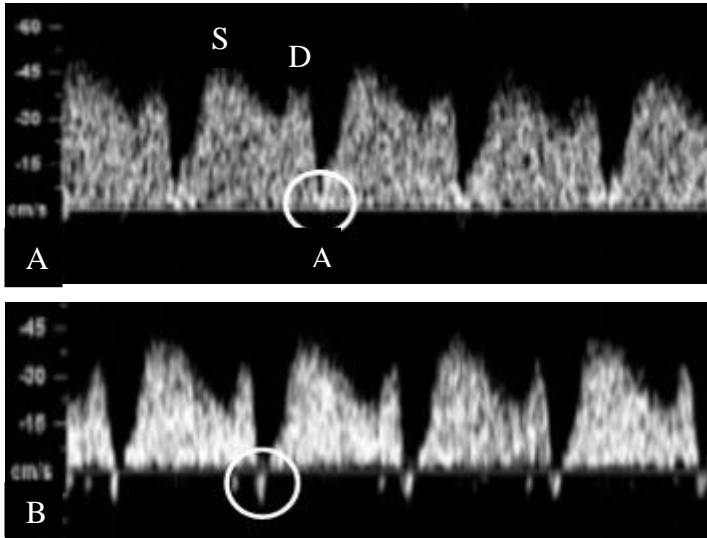
venler ile karşılaştırıldığında DV'nin en önemli özelliği tanı koydurucu potansiyele sahip olan tek ven olmasıdır. Diğer venler kapiller sistem ile bağlantıda iken, DV tek geniş ven olan Umblikal ven (UV) ile bağlantılıdır.

Doppler sinyallerinin en hızlı ve en kolay, fetusun dorsoposterior pozisyonda olduğu durumda saptandığı bilinmektedir. Venöz damar sistemi hakkında hızlı bir oryantasyonun sağlanabilmesi için, öncelikle v.umblikalisin intrahepatik akım yolunun bulunması gereklidir. Optimal ayarlama ya median sagittal düzlemde ya da fetal abdomenin eğik transversal kesitinde yapılmaktadır (59-62). İntrahepatik v.umblikalisin uzantısında duktus venosusun başlangıcı saptanmaktadır. Çapı nadiren 2mm'yi aşmakta ve seyri boyunca huni şeklinde bir genişleme ile maksimal uzunluğu 20 mm olarak saptanmaktadır (62).

Renk kodlaması yardımı ile v.umblikalis ile duktus venosus arasındaki kan akım hızları belirgin olarak ortaya konmaktadır. Duktus venosus, içindeki 3-4 kat hızlı kan akım hızları ile 'Aliasing etkisi' (Şekil-8) olarak da bilinen renk dönüşümüne neden olmaktadır. Akım sinyallerinin kaydı için doppler penceresi (sample volume), direkt olarak duktus venosusun başlangıç noktasına (renk dönüşümünün olduğu nokta) yerleştirilir (59, 61). Doppler penceresi bu sırada sadece damarı örtecek genişlikte tutulmalı, aksi halde yakın komşuluktaki hepatik venler ve v.umblikalise ait akımlar artefaktlara neden olmaktadır. Huni şeklindeki yapısı nedeniyle duktus venosusun akım hızı, başlangıç noktasında bitiş noktasına göre daha yüksektir. Optimal bir akım eğrisinin elde edilmesi için doppler açısının 30 derecenin altında tutulması önerilmektedir (63).



Şekil 8 : Fetal abdominal median sagittal kesi Umbilikal venin, Duktus venosusa(sarı) boşalışı. Renk değişimi (Aliasing fenomeni) buradaki en yüksek hızlı bölgeyi yansıtmaktadır.



Şekil:9 (A) Normal bir trifazik duktus venosus dalga formu. (B) Reverse A dalgası izlenmekte

2.2.5.1 Akım Eğrileri ve Endeksleri

Doppler sonografi tecrübesi yeterli araştırmacılar, vakaların % 94'ünde duktus venosusa ait doppler sinyallerini net olarak ortaya koyabilmektedir (59). Duktus venosusun normal doppler akım eğrisi kalp siklusu sırasında devamlı trifazik bir ileri akım göstermektedir. Duktus venosustaki akım hızları venöz sistemdeki en hızlı akım olarak bilinmekte ve 'streamlining effect'den sorumlu tutulmaktadır. Arteriyel damar sistemindeki incelemelere analog olarak, duktus venosustaki akım hızlarının gestasyonel yaş, fetal kalp frekansı, fetal solunum ve vücut hareketlerine

bağımlı olduğu bilinmektedir (61). 18. ve 40. gebelik haftalarında maksimum akım hızı ortalamaları 65cm/s'den 75cm/s'ye çıkmaktadır (61). Solunum hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak inspirasyon sırasında duktus venosustaki kan akım hızı normalin 2-3 katına çıkabilmektedir.

Eğrinin değerlendirmesinde ventriküler sistol sırasında maksimal akım hızları (S), ventriküler erken diastol(D) ve ventriküler geç diastol (atrial kontraksiyon A) kullanılmaktadır (Şekil 9). Bu fazlar hemodinamik olarak zamansal hızlı değişim gösteren umblikal ven ve sağ atrium arasındaki basınç gradiyentlerini yansıtmaktadır. Duktus venosus ile sağ atrium arasındaki en büyük basınç gradiyenti, ventriküler sistol esnasında oluşmaktadır. Bu atrioventriküler (AV) kapakların bombeleşmesi nedeniyle olmakta, bu da ileri akımla atrial doluluğu sonuçlanmaktadır. Bunu takip eden erken diastolde AV kapakların açılmasıyla ventriküllerin pasif doluluğu oluşmaktadır. Bu faz bifazik atrioventriküler akım profilindeki 'e' dalgasına karşılık gelmektedir. Atrial kontraksiyon sırasında (zamansal olarak bu dönem atrioventriküler akım profilindeki 'a' dalgasına karşılık gelmektedir), foramen ovale kapanır ve arta kalan atrial kan hacmi aktif olarak sağ ventriküle pompalanır. Bu şekilde enddiastolik sağ ventriküler ve santral venöz basınç ortaya çıkmaktadır.

2.2.5.2 Gebelik Seyri Sırasında Fizyolojik ve Patolojik Değişiklikler

Artan gebelik haftası, plasental direncin azalması ile plasental olgunlaşma sonucunda enddiastolik ventriküler basınçta bir azalmaya neden olmaktadır. Bu özellikle venöz pulsatilite veya preload endekslerinde azalma ile saptanmakta ve esas olarak atrial kontraksiyonlar sırasında akım hızlarındaki artış ile açıklanmaktadır.

Preload endekslerindeki yükseliş, kalpteki yükselmiş enddiastolik ventriküler basıncı göstermektedir. Ağır dolaşım santralizasyonunda (örneğin kronik nutritif plasental yetmezlik veya hipovolemi nedeniyle) hipoksiyle myokardial yetmezlik oluşmakta ve fetusun sağ kalbinde santral venöz basınç yükselmesi saptanmaktadır. Bu durumda duktus venosusta atrial kontraksiyon sırasında maksimal akım hızları azalmakta hatta reverse akıma neden olabilmektedir (64-68)(Şekil-9). Kardiak total iflas ve dekompanzasyon kendini sinüs bradikardisi yanında sistolik ve erken

diastolik antegrad akımın azalması, retrograd geç diastolik akım hızlarının artışı ile göstermektedir. Kromozomal defekt, kalp anomalileri ve gebelik prognozunun kötü olduğu olgularda 10 - 13hafta 6 gün arasında anormal duktal akım gözlenir (5, 69). Euploid fetusların % 3 ünde, trisomi 21 lilerin % 65 inde, trisomi 13- 18 lilerin % 55'inde, Turner sendromularının % 75'inde reverse a dalgası tespit edilmiştir. İlk trimester tarama testi ile kombine edildiğinde de %2.5'luk yanlış pozitiflik oranı ile trisomileri % 96 saptama oranına sahiptir (7).

Duktal akım muayenesi, zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir incelemedir. Öğrenme eğrisi 80 vaka ile olabilmektedir. Ancak ilk trimesterde DV'da görülen reverse a dalgası veya a dalgasının yokluğu fetal aneuploidileri, kardiyak defektleri ve fetal ölümleri saptamaya yardımcı olduğu için ilerde ilk trimester taramasına rutin girebileceği ön görülebilir.

2.2.6 Trikuspid Regurjitasyonu (TR)

2.2.6.1 Fonksiyonel Fizyolojik Triküspidal Kapak Regurjitasyonları

AV kapakların regürjitasyonları, fetal kan dolaşımının özelliklerinden dolayı ağırlıklı olarak triküspidal kapak mekanizması ile ilgilidir. Sağ kalp dominansı ve triküspidal kapak mekanizmasının yapısal özelliklerinin yanı sıra, yüksek ventriküler afterload gestasyonel yaştan bağımsız olarak tüm fetusların % 6-7'sinde fonksiyonel triküspidal kapak regürjitasyonu oluşumunu açıklamakta (70, 71), ancak neredeyse hiçbir zaman fonksiyonel mitral kapak regürjitasyonu oluşmamaktadır. Bu 'fizyolojik' triküspidal regürjitasyonlar genelde geçici olarak ortaya çıkmakta, erken orta sistolde ve nispeten küçük hacimde ve 2,00 m/sn'den daha yüksek hızlara sahip transient fizyolojik triküspidal kapak regürjitasyonları da gözlenebilmektedir.

2.2.6.2 Patolojik Triküspidal Regurjitasyonlar

2.2.6.2.1 Kalp Kapaklarının Anomalileri

Ağır triküspidal regürjitasyonlara, kapak mekanizmasının triküspidal kapak displazisi ve Ebstein anomalisiyle ilgili bozukluklarda rastlanmaktadır. Bunlar

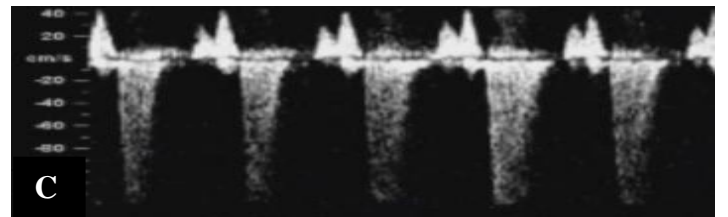
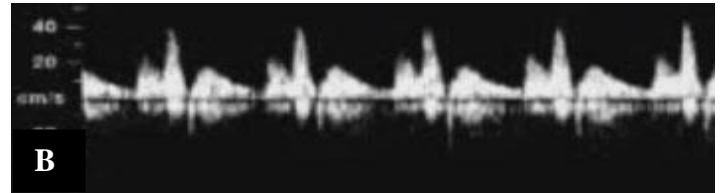
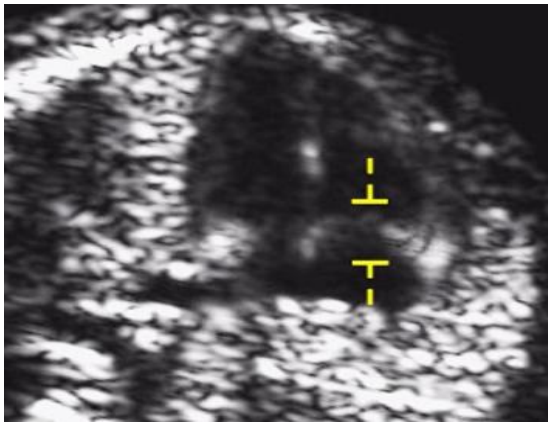
inutero sağ atriumda şiddetli dilatasyona, hatta bazı olgularda da hidrops fetalis ile sonuçlanan venöz basınç yükselmesine yol açabilmektedir.

2.2.6.2.1.2 Kapak halkası dilatasyonları

Kapak halkası dilatasyonları, artık fizyolojik olarak nitelendirilemeyen sekonder fonksiyonel triküspidal kapak regürjitasyonlarına yol açmaktadır. Bu durum, dışa akım obstrüksiyonları nedeniyle ventrikülün aşırı hacim veya basınç yükselmesinde ortaya çıkmaktadır. Nitekim hafif tip triküspidal kapak regürjitasyonları, sol kalbin akım obstrüksiyonlarında ve sonucunda oluşan sağ ventriküler ve arterio-venöz fizyolojik şantlarındaki hacim yüklenmesi nedeniyle meydana gelmektedir. Duktus arteriosus konstriksiyonu gibi çoğu zaman ilaçlarla indüklenen (70) seyrek olarak da spontan olarak çıkan (72) dışa akım obstrüksiyonları ve intakt interventriküler septum varlığında ağır pulmoner obstrüksiyon veya absent-pulmonary-valve sendromu sekonder olarak triküspidal regürjitasyonlara yol açabilmektedir.

Triküspid kapak kanın sağ ventriküle dolmasını sağlamaktadır. Kalbin dolumu sırasında kan kapaktan geçer ve de sağ ventriküle dolar, kalbin kasılması sırasında ise normalde kapak kapanarak kanın geri dönüşünü engeller. Eğer kapakta herhangi bir nedenle kaçak meydana gelirse kapaktan geriye doğru kanın bir jet akımı oluşur ve de buna triküspid regürjitasyonu denir (şekil 10 C).

Triküspid regürjitasyonu Down sendromu görülme riskini arttırmaktadır ve bir kombine ilk trimester tarama testi sonucunda elde edilen risk değerini değiştirmek için kullanılabilir.



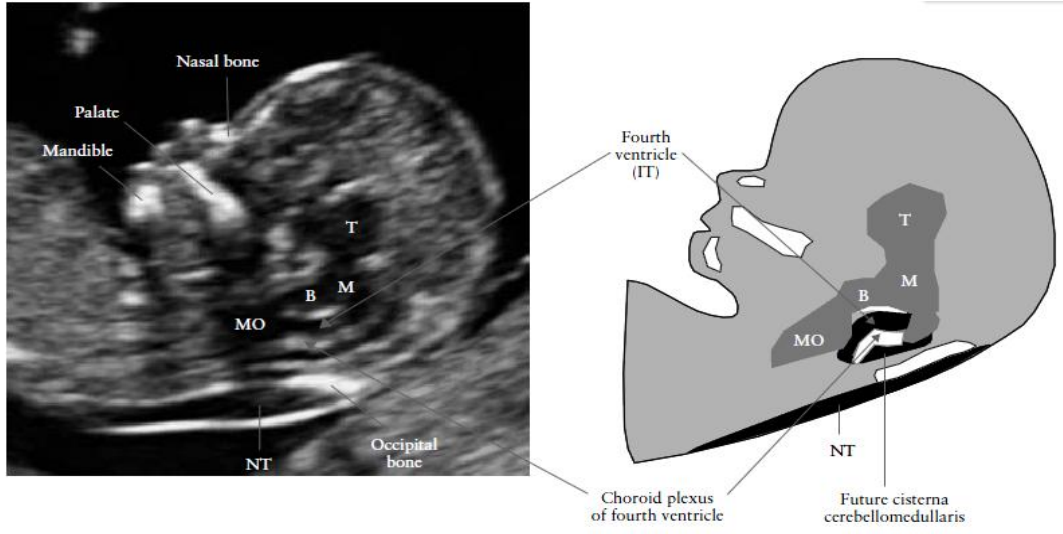
Şekil 10: A) triküspid kapak, B) normal triküspid akım, C) triküspid regurjitasyonu (FMF 2004).

2.2.7 İntrakranial Translüsensi (IT)

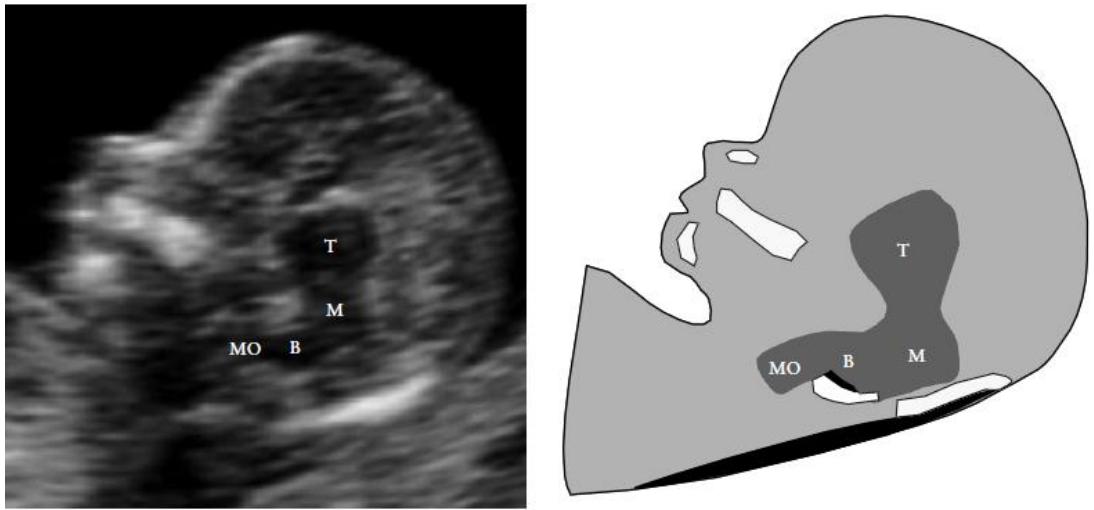
İlk trimester tarama testlerinin hiçbirisi açık nöral tüp defektlerinin saptanmasına yönelik fikir verici değildir, dolayısı ile ilk trimester tarama testlerinin negatif olması, açık nöral tüp defektlerini ekarte etmemektedir. Ancak son yıllarda yaşanan gelişmeler İntrakranial translucency olarak adlandırılan dördüncü ventrikül ölçümünün yapılması ile NTD hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir (şekil 11). Normal fetuslarda IT, fetal NT ile paralellik gösterir. Açık spina bifidası olan olgularda IT görülmeyebilir (şekil 12) (73). Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda kromozom anomalili ve Dandy walker malformasyonlu fetuslarda IT değerleri artmış olarak saptanmıştır (74, 75).

2.2.7.1 İntrakranial translucency ölçme tekniği

1. Fetal NT ve NB'un değerlendirildiği aynı midsagital görüntüde beyin sapı ve 4. Ventrikül ' IT' kolaylıkla ölçülebilir.
2. Önde beyin sapı, arkada koriod pleksusun olduğu ve NT'ye paralel olan görüntü IT olarak değerlendirilir.
3. Ventrikül ve ociput arasındaki ince translucent görüntü ise cisterna cerebellomedullarisin geliyeceği yerdir.



Şekil 11: İntrakranial translucency: T:talamus, M:Midbrain, B:beyin sapı, MO: medulla oblongata (62)



Şekil 12. Dördüncü ventrikülün komprese olduğu ve translucency nin izlenmediği açık spina bifida olgusu (62)

2.2.8 Uterin Arter Renkli Doppleri

2.2.8.1 Gebelikte Sırasında Maternal Damarlarda Doppler Sonografik Fizyoloji Uteroplental kanlanma

Uterusun kanlanması, büyük ölçüde Arteria (Aa). İliaca interna'dan çıkan iki Aa. Uterina aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bunun yanında, kanın hemodinamik

açından küçük ve önemsiz bir kısımda, anastomozlar ve aorta abdominalisten dallanan overyan damarlar üzerinden uterusu uzanmaktadır. Her iki temel damar (Aa. Uterina), myometriyum içinde her iki yanda 10-15 arkadian damara ayrılmaktadır. Bunlar uterusun çevresini dairesel biçimde sarmakta ve ön orta hatta anastomozlar oluşturmaktadır. Sirküler olarak ilerleyen bu damarlardan radial damarlar derinlere ilerlemektedir. Radial damarlardan, bazal endometriumu ve spiral arterleri besleyen bazal arterler çıkmaktadır. Kan, helezonik kıvrımlı spiral arterler üzerinden plasentaya ulaşmakta ve desidua bazalisin spiral arterlerinin geniş ağızlarından intervillöz alana akmaktadır.

Gebelik sırasında Aa. uterinanın orjinal çapı üç katına, Aa. Arcuatanın çapı on katına ve spiral arterlerinki ise otuz katına kadar çıkmaktadır. Bu sayede, gebeliğin sonunda intervillöz alanda yaklaşık 600 ml/dk'lık bir kan akımı gerçekleşmektedir. Sistemik kan basıncı Aa. Arkuata'ya kadar devam etmekte, sonra spiral arterlerin başlangıcına kadar bir basınç redüksiyonu olmakta, bunun sonucunda da intervillöz alanda (perfüzyon basıncı 15-20 mmHg) yukarıda anılan küçük basınç farkı geriye kalmaktadır. Bu bilgilerden, uterin damarlarda yapılan Doppler sonografinin, sadece Aa. arkuata'nın damar yatağı seviyesine kadar anlamlı sonuçları olacağı anlaşılmaktadır.

Her iki uterin damar arasındaki çok sayıdaki anastomoz nedeniyle, plasenta her iki damar sistemi tarafından beslenmektedir. Plasentanın lokalizasyonuna göre, her iki Aa. Uterina tarafından farklı sayıda kotiledon beslenmekte, bu da doppler ölçümü sırasında saptanan taraflar arasındaki farklılığın nedenini açıklamaktadır.

Aa. Uterina bütün uteroplental dolaşımın perfüzyonunu yansıtmaktadır. Terminal akım alanının aşırı büyüklüğü, perifer damar direncinde düşmeye neden olmakta, bu da diastolik akım hızının artmasına yol açmaktadır. Bunun nedeni, diğer etmenlerin yanında, progesteron etkisiyle olan vazodilatasyon ve intervillöz alanın oluşmasıdır.

Patolojik gebe seyrinde (hipertansiyon, preeklampsi), uterin dolaşımında vazokontrüksiyon nedeniyle yüksek Sistol/Diastol (S/D) oranı saptanabilmekte veya kollaterallerin oluşumu yetersiz kalabilmektedir (taraflar arasındaki farklılık). Notch

(postsistolik çentik), fizyolojik olarak en fazla 24. gebelik haftasına kadar gösterilebilmektedir. Bir gebelik komplikasyonunun ortaya çıkması söz konusu olduğunda, bu notch persiste kalmaktadır (76).

2.2.8.2 Erken Gebelikte Uterin Arter Renkli Doppler Sonografi ile Preeklampsi ve Uteroplental Yetmezliğin Taranması:

Modern tıbbın çalışmaları azalmış uterin perfüzyonla ilgili erken tanı ve önleyici klinik yaklaşıma yönelmektedir. Bu düşünce, klinisyenleri gebeliğin uteroplental kanlanmayı gebeliğin erken döneminde incelemeye yönlendirmektedir. Temel sorun, Doppler sonografinin, normal kanlanmanın gelişimi ile azalmış perfüzyonun gebeliğin daha ilk yarısında tesbit edilebilmesine uygun olup olmadığı, ayrıca, uterin perfüzyonun yetersiz gelişimine ait Doppler sonografik bulgunun gerçekten gebeliğin indüklediği hipertansiyon (PIH) veya IUGR ile korele olup olmadığıdır (76).

Gebeliğin ilk yarısında masif perfüzyon artışının ilk koşulu, Brosens ve arkadaşları tarafından açıklanan spiral arterlerdeki morfolojik değişikliklerdir (77) . Trofoblastik hücrelerin spiral arterlerin muskuloelastik katmanlarına invazyonu sonucu, bu arterler intervillöz alana ilerlerken geniş, esnek olmayan, huni biçimli borular şeklinde dilate olarak işlev görürler. Bu değişiklikler postmenstrüel 14.-20. gebelik haftaları arasında oluşmakta, gecikmiş olgunlaşmada da en geç 24. Gebelik haftasında tamamlanmaktadır.

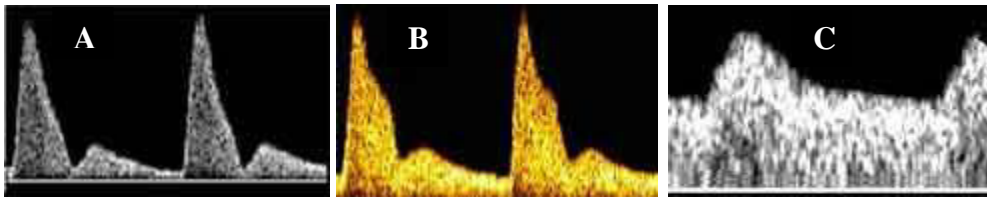
Birinci trimesterdeki kanlanma değişiklikleri çok zor sınıflandırılabilir. Hustin ve Schaaps, histeroskopik, radyolojik ve morfolojik araştırmalarla, 12. gebelik haftasına kadar intervillöz alanda hiçbir kan dolaşımı olmadığını göstermiştir (78). Bu araştırmacılar bu durumdan yola çıkarak, birinci trimesterde maternal kanla koryonik villüsler arasında bir temasın bulunmadığını ve plasentanın maternal alandan bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır. Yine aynı araştırmacılar, iki ayrı period belirlemişlerdir; bunların birincisinde implantasyon, organogenez ve plasantasyon oluşmakta, ikincisi ise birinci trimesterin sonunda intervillöz alanın aktif materyal kanlanması ile başlamaktadır.

Bu bulgulara dayandırılarak birinci trimesterdeki uterin kanlanmanın, kısmen maternal serumdaki östrojen konsantrasyonu tarafından kontrol edildiği kabul edilmektedir. Bu yargıya, uterin kanlanmanın periyodik değişikliklerinin östradiol konsantrasyonuna korele olması, uterin arter muskuler hücrelerinde östrojen reseptörlerinin bulunduğu kanıtlanması ve hayvan deneylerinde trofoblast invazyonundan önce uterin damarların son bölümlerinde dilatasyonun belirlenmesinden varılmaktadır (76).

2.2.8.3 Uterin Arter Doppler Spektrumunun Normal Gelişimi:

Uterin arter Doppler spektrumu, erken gebelikten gebeliğin ikinci trimesterindeki tamamlanmış trofoblast invazyonuna (sekonder trofoblastik invazyon) kadar karakteristik değişiklikler göstermektedir (şekil 13).

Gebeliğin başlangıcında akım spektrumu perioovulatar alınan sinyallerden belirgin bir farklılık göstermemekle beraber çok farklı spektrumlarda oluşturabilmektedir. Tipik olarak; sivri uçlu, ince sistolik "tepeli" ve düşük maksimal kaymalı dik bir sistolik yükselme ve düşme saptanmaktadır. Sistolik düşme fakültatif olarak bir "çentik", yani sistolik "notch" gösterebilir. Kalp siklüsünün diastolik fazında düzenli ve zayıf bir frekans kayması olur ve bunun eğrisi artan gestasyonel yaşla birlikte sistolik "tepe" ye göre karakteristik bir değişiklik gösterir. Dik düşen sistol, birinci trimester sonunda, ilk haftalarda bir geri akıma dönüşebilen düzenli bir erken diastolik frekans derinliği (notch) ile son bulur. Frekans derinliği, birinci trimesterdeki kalp siklüsünün diastolik fazında en yüksek hızları gösteren bir diastolik tepe tarafından izlenir. End diastolik frekans kayması birinci trimesterde zayıftır, ender olarak sıfır ve negatif akım bulunur. Erken gebelikte saptanan bu normal karakteristikler, ileri gestasyonel yaşlardaki patolojilerde doppler spektrumunun yorumlanmasında fayda sağlamaktadır.



Şekil 13 : A) 1. Trimesterde normal uterin arter akımı B) Erken 2. Trimesterde normal uterin arter akımı C) Geç 2. Trimester - erken 3. Trimester uterin arter akımı (Nicoladies Doppler in Obstetric)

2.3 BİYOKİMYASAL VE SONOGRAFİK BULGULARIN KOMBİNASYONU

PAPP-A'nın tek başına Down sendromu yakalama oranı % 52.2 iken, f-βhCG'nin yakalama oranı % 41.8 düzeyindedir. Bu iki parametre birlikte kullanıldığında ise Down sendromu yakalama oranı % 64'e çıkmaktadır. 11-13. haftalarda f-βhCG ve PAPP-A analizine anne yaşı ve NT eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı % 85-90'a çıkmaktadır. Birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına burun kemik (NB) muayenesinin eklenmesi ile testin duyarlılığı % 95'in üzerine çıkarılmıştır. Son yıllarda kromozomal anormallikleri saptama oranını yükseltmek ve yalancı pozitiflik oranını düşürmek için kombine testte, yine ilk trimesterde bakılan TR ve DV değerlendirilmesinin eklenmesi ile % 3.4 yalancı pozitiflik oranı ile saptama oranı neredeyse % 100'e kadar yükselmiştir (9). Birinci trimester tarama testleri için optimal zamanlama, f-βhCG ve PAPP-A ile biyokimyasal taramanın 9. hafta ile 13 hafta 6 gün arası, ultrasonografi için ise 11. Hafta ile 13 hafta 6 günler arasında yapılması önerilmektedir.

2.4 PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

İnvaziv prenatal tanı yöntemleri kromozomal anomalilerin tanısında oldukça yaygın uygulanmaktadır. Amniotik sıvıdaki fetal hücrelerin veya koryonik villus dokularının incelenmesi prenatal tanıda kesin sonuç sağlayan iki yöntemdir.

2.4.1 Chorionic villus sampling (CVS)

11-13+6 gebelik haftaları arası uygulanır. Koryon frondosum aktif mitotik villus hücreleri içerdiğinden alınacak biyopsinin hedefidir. Proliferatif sitotrofoblastlar mitotik olarak aktiftirler ve gerektiğinde 24 saat gibi bir zamanda direkt, hızlı karyotipleme olanağı verirler. Mezenkimal öz ise doku kültürü için değerlendirilip yine kromozomal tanı için kaynak olabilmektedir (79).

Yapılan CVS'de kromozom anomalileri saptanması durumunda gebeliğin sonlandırılması anne için daha güvenli olan erken gebelik döneminde

gerçekleştirilebilmektedir. Anne ölüm hızının gebeliğin orta dönemlerindeki terminasyonlara göre 7/100.000 oranında azalmasına neden olmaktadır (80).

Koryon villus biyopsisi ve amniyotik hücre analizlerinin her ikisi de kromozomal yapı, enzim düzeyleri ve DNA yapısı hakkında aynı bilgiyi vermektedir (81). CVS öncesinde detaylı bir ultrasonografi ile gebelik haftası, uterin anatomi, koryon morfolojisi ve pozisyonu, fetus sayısı, fetal durum ve anatomi, olası aneuploidi belirteçleri belirlenmelidir (82).

2.4.2 Amniyosentez (A/S)

Amniyon sıvısı 16-20. gebelik haftaları arasında 300 ± 100 ml'lik bir miktara ulaşır. Amniyon sıvısı, amniyon zarındaki hücreler, desidial hücreler ve fetusun kendisinden salgılanan (başta fetal idrar) sıvılardan oluşur. Amniyon sıvısındaki bu zengin içerik onu biyokimyasal, endokrinolojik, hematolojik, sitolojik ve genetik çalışmalar için cazip kılar. Prenatal tanı amaçlı kullanılan invaziv girişimlerin en eskisi olup, en sık kullanılan ve morbiditesi en az olan yöntemdir. Yüz yıldır kullanılmaktadır. İlk olarak 19.yüzyılda polihidramniyos tedavisinde, sonraları amniyografi ve gebeliğin elektif sonlandırılması sırasında kullanılmıştır (83). Genetik amniyosentez ise yaklaşık 30 yıldır kullanımdadır. Fuch ve Riis 1956'da amniyosentez ile elde edilen hücrelerde seks kromatinlerinin analizi ile ilk prenatal cinsiyet tanısını bildirdirmişlerdir. Steele Breg'in amniyotik sıvı hücrelerinin kültürlerinden başarılı bir şekilde insan karyotipi belirlenmesini bildirdiği 1966 yılında, insan sitogenetiği yepyeni bir alan olarak ortaya çıkmıştır (84). Bir yıl sonra bir kromozomal anormalliğe ait ilk prenatal tanı bildirilmiştir. Trisomi 21 tanısı ilk olarak 1968 de Valenti'nin grubu tarafından konulmuştur.

Standart genetik amniyosentez; genellikle transabdominal yoldan 15. gebelik haftasından sonra, sık olarak 16-18. gebelik haftaları arasında yapılır. 20. haftaya kadar da uygulanabilmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza, 01.05.2011 - 5.10.2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine ilk trimester tarama testi için başvuran, son adet tarihine (SAT) göre 11-13 hafta 6 günlük tekil gebeliği olan, 174 hasta dâhil edimiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba kombine tarama testi (AY+NT+NB+maternal kanda PAPP-A+f-βhCG) ile birlikte ayrıntılı USG muayenesi (DV,TR,FMA,IT,Uterin Arter Doppleri) diğer gruba ise sadece kombine tarama testi ve rutin USG muayenesi yapılmıştır. Hastaların yaşları, özgeçmişleri, test anındaki kiloları, obstetrik öyküleri, TA bilgileri kaydedilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, hastalara detaylı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam alınarak yapılmıştır. Daha sonra hastalar kombine test sonuçlarıyla birlikte tekrar değerlendirilmiş 1/250 ve üzeri riski bulunan hastalara A/S (amniosentez) veya CVS önerilmiştir. CVS veya A/S'i kabul eden hastaların genetik raporları kaydedilmiştir. Ardından hastalar doğumdan sonra aranılarak; kaçınıcı haftada hangi yöntemle doğum yaptığı, bebek doğum ağırlığı, bebeğin durumu, annenin gebelik süresince hipertansiyon (HT), Preeklampsi, Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) geçirip geçirmediği soruları yöneltilmiştir. Üç hastaya gebelik sonrasında ulaşılamamış, 171 adet hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri;

1. Çoğul gebelikler
2. Doğum sonrasında ulaşılamayan gebeler

3.3 Kombine Test

Tüm hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Biyokimyasal belirteçlerin ölçümü için Beckman Coulter Unicel Dxi 800 cihazında Access f-βhCG, Access PAPPA kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. İlk trimester ikili testi PAPP-A ve serbest β-hCG ölçümleri Multiples of Median (MoM) değerleri olarak kaydedildi. Sonraki aşamada kişi, PRISCA- Antenatal Risk Değerlendirme Programı kullanılarak analiz edildi ve kişiye özel ilk trimester antenatal riskler hesaplandı. Bu verilere dayanarak, biyokimyasal trisomi 21 riski, yaş riski, Nuchal Translucency (NT) ölçümüyle birlikte biyokimyasal değişkenlerle kombine edilmiş risk (tarama riski), trisomi 18 için NT ölçümü ve biyokimyasal değişkenlerle kombine edilmiş riskler elde edildi. 1/250 ve üzeri riski bulunan gebelere CVS veya amniyosentez ile girişimsel fetal karyotip tayinileri tanı yöntemi olarak önerildi. 1/250 – 1/1000 arası riskleri olan hastalara ayrıntılı genetik danışma verilerek isteyenlere CVS veya A/S uygulandı.

3.4 Ultrasonografik Değerlendirme

Çalışmamıza dahil olan gebelere, TOSHIBA XARIO marka PVT-375 BT ultrasonografi cihazı ve 3,5 Mhz transabdominal prob kullanılarak, 11-13+6 hafta detaylı ultrasonografi, renkli doppler yardımıyla, ductus venosus ve uterin arter doppler incelemeleri yapılmıştır. Ductus venosus dalga analizinde diastolik akım yokluğu veya ters diastolik akım varlığı anormal kabul edilmiş ve uterin arter dalga analizinde pulsatilite indeksleri her iki uterin arter için ölçülerek kaydedilmiştir. Fetal batın ön duvarı ve spinal kolumnun bütünlüğünün değerlendirilmesi, kardiyak ve diğer konjenital anomaliler açısından tarama da yapılmıştır. Yapılan ultrasonografik ölçümler şunlardır;

CRL 45-84 mm arasında midsagittal planda fetusların;

- NT ölçümü yapıldı.
- NB varlığı yokluğu kaydedildi.
- FMA ölçüldü.
- IT ölçüm değerleri veya yokluğu kaydedildi.

- Transvers planda TR varlığı, yokluğu araştırıldı.

- Ductus venosus ölçümü yapıldı; Fetus dorsoposterior verteks pozisyonunda iken, Vena umbilicalis, ductus venosus ve vena cava inferior görülerek, ductus venosusun vena cava inferiora döküldüğü en yakın yerden, 60 dereceden küçük doppler açısı ve düşük filtre (50Hz) kullanılarak ölçümler yapıldı.

-Uterin arter doppleri yapıldı; Baş tarafı hafifçe yükseltilmiş düz muayene masasında, ultrason probu karın alt lateral kadranına yerleştirilerek ve mediale açılarak, uterin arterlerin internal iliak arterden çıkışı ve eksternal iliak arterle çaprazlaştığı yerin 1 cm mediali tespit edip doppler örneklem penceresi buraya yerleştirildi.

Tüm yapılan değerlendirmeler sonucunda ayrıntılı ultasonografi ve ilk trimester tarama testleri ile aneuploidili ve yapısal anomalili fetuslar erken gebelik haftalarında tanınmaya çalışılıp tanısal invaziv girişim oranı azaltılması amaçlanmıştır. Ayrıca maternal uterin arter doppler PI indeksi ve PAPP-A Mom düzeyleri ile maternal komplikasyonlar açısından tanısal belirleyiciliğin saptanması amaçlanmıştır.

3.5 İstatiksel İncelemeler

Veri analizi için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16 for Windows’ istatistik programı kullanılmıştır. Grupların ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında “Chi-square test” kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında “Pearson Correlation Analysis” uygulanmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Independent-samples-t-testi) ile yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 16,90-42,90 arasında değişen 171 gebe alındı. Tüm hastaların ortalama yaş değerleri $28,7 \pm 5,8$ olarak bulundu. Ayrıntılı ultrasonografi yapılan birinci gruptaki 103 (% 60,2) hastanın yaş aralığı 17,5-41,0 ve ortalama yaş değerleri $28,6 \pm 5,8$ olarak tespit edildi. Sadece kombine test yapılan ikinci gruptaki 68 (% 39,8) hastanın yaş aralığı 16,90-42,90 ve ortalama yaş değerleri $28,9 \pm 5,7$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tüm hastaların CRL değer aralığı 45.1-79.3 mm ve ortalama değerleri $60,8 \pm 9,0$ olarak bulundu. Birinci grupta ortalama CRL $61,0 \pm 8,6$, ikinci grupta ortalama CRL değer aralığı $59,0 \pm 8,6$ olarak bulundu.

Hastaların gravidaları 1-11 arasında idi ve ortalama $2,64 \pm 1,67$ olarak bulundu. 1. grupta ortalama değer $2,87 \pm 1,19$, 2.grupta $2,30 \pm 1,16$ olarak tespit edildi.

Kombine testin yapıldığı andaki anne kiloları 40-97 arasında ve ortalama $63,6 \pm 11,6$ kg idi. Birinci grupta kilo ortalaması $63,6 \pm 11,6$, ikinci grupta $65,4 \pm 11,7$ kg olarak tespit edildi.

Hastaların ilk muayeneleri sırasında bakılan kan basınç değerleri, sistolik 90-150 mmHg arasında, ortalama $104,8 \pm 14,8$ ve diastolik 50-90 mmHg, ortalama $66,02 \pm 9,36$ idi. Birinci grupta sistolik $101,3 \pm 13,7$, diastolik $64,4 \pm 8,2$, ikinci grupta sistolik $110,1 \pm 14,9$ ve diastolik $68,3 \pm 10,4$ mmHg olarak ölçüldü. Her iki grupta üçer hastaya hipertansiyon (PIH) tanısı kondu.

Tüm demografik parametrelere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$)

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar	1.GRUP (Kombine test + Detaylı USG) 103 hasta (% 60,2)	2. GRUP (Kombine test + Rutin USG) 68 hasta (% 39,8)
Yaş (ort.±SD)	28,7±5,8	28,6±5,8	28.9±5,7
CRL (ort.±SD)	60.8 ± 9,0	61,0 ± 8,6	59,0 ± 8,6
Gravida (ort.±SD)	2.64 ± 1.67	2,87 ± 1.19	2,30 ± 1,16
Kilo (ort.±SD)	63,6 ± 11,6	62,4± 11,4	65,4± 11,7
TA			
Sistolik (ort.±SD)	104,8±14,8	101,3 ± 13,7	110,1±14,9
Diastolik (ort.±SD)	66,02 ± 9,36	64,4 ± 8,2	68,3 ± 10,4

Doğum şekilleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Sezaryen oranlarının yüksekliğinin, hastanemize daha çok yüksek riskli ve mükerrer sezaryen geçirmiş hastaların refere edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Tablo 5 : Doğum şekli ve cinsiyetlerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Tüm hasta populasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
Doğum şekli				
Sezeryan	88 (% 51,5)	45 (% 56,3)	43(% 63,2)	> 0,05
Normal	83 (% 48,5)	58 (% 69,9)	25 (% 36.8)	
Cinsiyet				
Kız	87 (%50,9)	53 (% 51,5)	34(% 50)	> 0,05
Erkek	84 (%49,1)	50 (% 48,5)	34 (% 50)	

Bebek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Doğum ve abort esnasındaki fetus kiloları 100 gr ile 4500 gr arasında idi. Ortalama 3005 gr olarak belirlendi. Birinci grupta ortalama ağırlık $3,0081 \pm 0,91$,

ikinci grupta ise ortalama $3,0015 \pm 0,91$ gr tespit edildi. İki grup arasında bebek kiloları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tüm hastalarda doğum haftaları 20 hafta ile 41 hafta arasında değişmekte idi ortalama doğum haftası $38,1 \pm 2,6$ idi. Birinci grupta doğum haftaları ortalama $37,8 \pm 3,3$ ve 2. Grupta ortalama $38,4 \pm 1,13$ olarak tespit edildi. İki grup arasında doğum haftaları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi $p > 0,05$.

Tablo 6: Doğum haftalarının gruplara göre dağılımı

	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
Ortalama doğum haftaları	$38,1 \pm 2,6$	$37,8 \pm 3,3$	$38,4 \pm 1,13$	$> 0,05$

Tüm hasta grubunda abort eden hasta sayısı 13 (% 7,6) idi. 1.grupta abort eden hasta sayısı 8 (% 7,8), 2. Grupta 5 (% 7,4) olarak tespit edildi. İki grup arasında abort sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0,05$).

4.2 Kombine Test Bulguları

Hastaların fetal NT ölçümleri 0,60 – 6,8 arasında ortalama değer $1,39 \pm 0,66$ idi. Gruplar arasında ise NT ölçümlerinin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. NT değerleri ile abortus olguları, ek anomali saptanan olgular, İnvaziv test önerilen, invaziv test yapılan hastalar, IUGR lı olgular, PE, HT arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 7: Ortalama NT değerleri

	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
NT	$1,39 \pm 0,66$	$1,38 \pm 0,50$	$1,40 \pm 0,75$	$> 0,05$

NB 171 hastada değerlendirildi ancak 1 hastada NB yokluğu tespit edildi. 1 Hasta olduğu için gruplar karşılaştırılmadı. Hastaya yapılan invaziv test sonucunda bu olguda kromozomal anomali saptanmadı.

Tablo 8: Kombine test esnasında maternal kandan bakılan PAPP-A Mom değerleri

	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
PAPP-A ortalama Mom değerleri	0,99 ± 0,58	0,95 ± 0,60	1,06 ± 0,55	> 0,05

Tüm hasta popülasyonunda PAPP-A Mom değeri 0,20 - 4,62 arasında idi ortalama 0,99±0,58 değerleri tespit edildi. 2 grup arasında ise PAPP-A Mom değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05).

Tablo 9: PAPP-A Mom değeri ile IUGR arasındaki ilişki

	PAPP-A Mom değerleri <0,49	PAPP-A Mom değerleri >0,49	Total
IUGR'lı olmayan hasta grubu	26	132	158
IUGR'lı olan hasta grubu	6 (% 18,7)	7 (% 5)	13
Total	32	139	171

PAPP-A Mom değerleri 0,49 MoM üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldıklarında, 171 hastanın 32'sinin (% 18,7) Mom değeri 0,49'un altında, 139 hastanın (% 81,3) ise üzerinde idi. PAPP-A değerleri 0,49'un altında olan 32 hastanın altısında (% 18,7), üzerinde olan 139 hastanın ise yedisinde (%5) IUGR tespit edildi. Buna göre PAPP-A Mom değeri 0,49 altında olan olgular ile IUGR'lı olgular arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (p=0,008).

Aynı zamanda PAPP-A Mom değeri 0,49 altında olan olgularda erken doğum riski istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi (p=0,045).

Bebek kilosu ile PAPP-A Mom düzeyi arasında pearson korelasyon analizi uygulandı. Doğum kilosu ve PAPP-A değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,252, p=0,001).

Çalışmamızda hastalardan 13'ü düşük yaptı. PAPP-A düzeyi 0,49 Mom altında olan 32 olgunun beşinde (% 15,6), 0,49 Mom üstünde olan 139 olgunun sekizinde (% 5,8) abortus izlendi. Abortus oranları PAPP-A değeri 0,49 Mom'dan küçük olan grupta daha yüksek görünmekle birlikte bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 10: PAPP-A Mom – abortus ilişkisi

	PAPP-A < 0,49 Mom	PAPP-A > 0,49 Mom	Total
Abort eden olgular	5 (% 15,6)	8 (% 5,8)	13
Abort etmeyen olgular	27 (% 84,4)	131 (% 94,72)	158
Total	32	139	171

Tarama riskinin minimum değeri 1/50000, maksimum değeri 1/30 idi ve ortalama tarama riski değeri 1/21292±19664 olarak hesaplandı. 1/250 altı ve üstü olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Birinci grupta (n=103) tarama riski 1/250'nin üstünde çıkan 10 kişi vardı. Kontrol grubunda (n=68) tarama riski 1/250'nin üstünde çıkan iki kişi vardı. Tarama riskine göre kontrol ve denek grupları arasında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2,875$, df:1, p=0,127).

Yaş riski değerleri minimum 1/50000, maksimum 1/50 arasında ve ortalama 1307 ± 3856 idi. Yaş riski 1/250 altı ve üstü olmak üzere iki grup oluşturuldu. Birinci grupta tarama riski 1/250'nin üstünde çıkan 15 kişi vardı. Kontrol grubunda tarama riski 1/250'nin üstünde çıkan 7 kişi vardı. Yaş riskine göre kontrol ve denek grupları arasında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0,666$, df:1, p=0,414).

Tablo 11: Kombine test risklerinin gruplara göre dağılımı

	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	p değeri
Tarama riski	121292 ± 19664	22374 ± 18816	20577 ± 20264	> 0,05
Yaş riski	1307 ± 3856	1513 ± 4935	994 ± 441	> 0,05
Biyokimyasal risk	1288 ± 2958	1780 ± 3650	898 ± 441	> 0,05

Biyokimyasal risk değeri minimum 1 /50000 maximum değeri 1 /30 arasında ve ortalama 1/1288±2958 olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Biyokimyasal riski 1/250 altı ve üstü olmak üzere iki grup oluşturuldu. Tüm hasta popülasyonundan 53 kişide biyokimyasal risk hesaplanmıştı. birinci grupta tarama riski 1/250'in üstünde çıkan 17 /30 kişi vardı. Kontrol grubunda tarama riski 1/250'in üstünde çıkan 6 /23 kişi vardı. Biyokimyasal riskine göre gruplar arasında anlamlı fark vardı. ($\chi^2=4,956$, df:1, $p=0,026$).

4.3 İnvaziv Testler

Yapılan değerlendirmeler sonucunda 171 hastanın 25'ine (% 14,6) invaziv testlerden biri (A/S veya CVS) uygulanmıştır. Bunlardan 19 hasta (% 76) ilk gruptan, 6 hasta (% 24) ise ikinci gruptandır. İnvaziv test uygulamaları açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Birinci gruptan dört hastaya tarama testleri normal olmasına rağmen invaziv testlerden biri önerilmiştir. Bu hastalardan ikisinde ebebeynlerin orak hücreli anemi taşıyıcılığı olması nedeni ile CVS, bir hastaya fetusta megasistitis, bir hastaya da rubella Ig M (+)'liği nedeni ile A/S uygulanmıştır. Kromozomal bir bozukluk tespit edilmemiştir.

Kombine test sonuçlarına göre 1/250 ve üzerinde toplam 49 hastaya (% 28,7) invaziv girişim önerilmiştir. Bunların 34'ünün birinci gruptan (% 69,4), 15'inin ise

ikinci gruptan (%28,6) olduğu görülmüştür. 21 hasta (% 42,9) hasta kombine test sonucuna göre invaziv bir işlemi kabul etmiştir. Birinci gruptan 15 (% 44,1), ikinci gruptan 6 hasta (% 40) hasta girişimi kabul etmiştir. İnvaziv testin önerilmesi, testin kabul edilip edilmemesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Kombine Test Sonucuna Göre Gruplar Arası İnvaziv Girişim Önerilen ve Yapılan Hasta Sayıları

	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
Kombine test sonucuna göre invaziv işlem önerilen hasta sayısı	49 (% 28,6)	34 (% 33)	15 (% 22)	> 0,05
Kombine test sonucuna göre invaziv işlem yapılan hasta sayısı	21 (% 12,2)	15 (% 14,5)	6 (% 8,8)	> 0,05

Tablo13: Prenatal Tanı İçin Yapılan İnvaziv işlemler

Yapılan işlem	Tüm hasta popülasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
CVS	7	6 (% 5,8)	1 (% 1,47)	> 0,05
A/S	14	9 (% 8,7)	5 (% 7,35)	> 0,05
Ek risk faktörlerine göre invaziv işlem uygulanan hasta sayısı	2 CVS	2 CVS		
	2 A/S	2 A/S		
Total Yapılan işlem	25	19	6	

İnvaziv girişim yapılan 25 hastanın 9'una (% 36) CVS, 16'sına (% 64) A/S uygulanmıştır. Totalde birinci grupta CVS yapılan hasta sayısı 8 (% 1,5) iken A/S yapılan hasta sayısı 11 (% 10,7)'dir. İkinci grupta ise bir hastaya CVS (% 7,8), 5 hastaya A/S (% 7,4) uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.4 Birinci Gruptaki Ayrıntılı Ultrasonografi Bulguları

Tüm olgulara baktığımızda NT ile CRL arasında pozitif korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,320$, $p=0,0001$). Birinci grupta NT ile IT arasında ($r=0,344$, $p=0,0001$), NT ile FMA arasında pozitif korelasyon ilişkisi vardı ($r:0,225$ $p:0,02$).

IT değeri minimum 0,40, maximum 2,80 ve ortalama $1,74 \pm 0,41$ idi. CRL ile IT arasında pozitif korelasyon ilişkisi tespit edildi ($r=0,309$, $p=0,002$). IT ile IUGR, erken doğum, ek anomali arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. PAPP-A Mom sınır değeri 0,49 alındığında yine IT arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). IT ile invaziv test yapılması ($p=0,45$) ve abortus olguları arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0,15$).

DV açısından bakıldığında yalnızca üç hastada ters a dalgası ya da hiperpulsatilitate tespit edildi. Bunlarda birinde A/S sonucunda Down sendromu tespit edildi. 1 hasta CVS için geldiğinde intrauterin mort fetus (IUMF) olarak tespit edildi. 1 hasta ise 37. haftada erken membran rüptürü (EMR) oldu, sonrasında sezeryan (C/S) ile sağlıklı erkek bebek doğurdu.

TR ise sadece yukarıda bahsedilen Down sendromlu fetusta ve IUMF olan hastada saptandı.

FMA, 71° - 101° arasında ortalama değerleri $86,2 \pm 4,89$ idi. Kombine test riskleri, invaziv test önerileri ve yapılması açısından aralarında korelasyon ilişkisi tespit edilmedi.

4.5 Uterin Arter Doppler Bulguları

Sol uterin arter PI'i ve sağ uterin arter PI'i arasında pozitif korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,346$, $p=0,0001$).

Sağ ve sol uterin arter PI değerleri ile HT ve Preeklampsi varlığı arasında korelasyon analizine göre ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sağ ve sol uterin arter PI değeri 2,35 cut off alındığında, PI ve IUGR, PI ve erken doğum riski arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sol uterin arter PI değeri cut off 2,35 alındığında, PI değeri, abortus ve PAPP-A Mom değerleri ile arasında ilişki tespit edilmedi ($P>0,05$). Sağ uterin arter PI 2,35 üzerinde olan hastalarla; abort ($p:0,09$) eden hastalar ve PAPP-A Mom değeri 0,49 altındaki olgularla aralarında anlamlı ilişki saptandı ($p:0,04$).

Uterin arter doppler indeksleri ile PAPP-a Mom değerleri arasında negatif korelasyon ilişkisi tespit edildi (sağ uterin arter $r=-0,314$, $p=0,001$) (sol uterin arter $r=-0,226$, $p=0,022$).

5. TARTIŞMA

Güncel çalışmalar, Down Sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin gebeliğin ilk trimesterinde tanınması gerekliliğini savunmaktadır (1). 11-14 hafta USG tarama testi, trisomi 21 tespitinde kullanılan en sık ve en etkin tarama yöntemidir (3). NT, NB, DV, TR ve son zamanlarda frontomaxiller açının da değerlendirmeye katılmasıyla testin sensitivitesi artmış ve yalancı pozitifliği azalmıştır(9). Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda IT görüntülenmesi ile NTD'nin ilk trimester taraması esnasında erken haftalarda saptanması amaçlanmaktadır(73).

Çalışmamızda 103 kişilik bir gruba 11-13+6 haftada kombine test ve rutin USG taramasına ek olarak; DV, TR, FMA, IT ve uterin arter doppler ölçümleri yapıldı. 68 kişilik bir gruba da sadece kombine test ve rutin USG taraması yapıldı. Aneuploidi taraması ve gebelik sonuçları açısından kombine Test, NT, NB, DV, TR, FMA, IT ve uterin arter doppler PI değerlerinin tanısal belirleyicilikleri araştırıldı.

Monni ve ark.ları, tek bir merkezde 11-14 haftalar arasında trisomi 21 taramasında NT'in tanısal belirleyiciliğini araştırmışlardır. Çalışma toplam 16654 gebe kadını içermektedir. 854 olguda (% 5,1), NT 95.persantilin üzerinde saptanmıştır. Bunların 744'ünde (% 87,1) , normal karyotip görülmüştür. 141 (% 0,8) olguda kromozomal bozukluk saptanmıştır, bunların 96'sı trisomi 21 dir. Tüm kromozomal bozuklukların 110'nda, tüm trisomi 21 olgularının ise 72'sinde NT, 95. persantilin üzerinde saptanmıştır. Trisomi 21 için NT'nin sensitivitesi % 75, spesifitesi % 95,5'tir. Tüm kromozomal bozukluklar için NT'nin sensitivitesi % 78, spesifitesi % 95,49'dur. NT artışı görülüp normal karyotipli olan olguların 30'unda (% 4) yapısal bozukluklar, bunların da 15'inde (% 2) kalp anomalileri saptanmıştır.

Monni ve arkadaşları, ilk trimester USG taramasında NT artışının trisomi 21 için yararlı bir belirteç olduğunu ve etkilenmiş fetusların saptanma sensitivitesini arttırdığı sonucuna varmışlardır (85). Bizim çalışmamızda 171 hastadan 4 hastada NT (% 2,3), 95. persantilin üzerindeydi. İki olgu (% 50) normal karyotipe sahipti. Bir olguda down sendromu tespit edildi (% 25). Bir hastada ise CVS için geldiğinde IUMF olduğu görüldü (% 25), bu hasta karyotip tayini istemedi. Bir hasta da NT si normal olmasına karşın kombine testte risk artışı saptanması üzerine yapılan karyotip analizinde 46 1q fenotipe etki etmesi beklenmeyen kromozom anormaliliği tespit edildi. TR 21 için sensitivite % 50, spesifite % 98,3 olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda, Monni'nin çalışmasına benzer olarak NT artışının, TR 21 saptanmasında yüksek spesiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda sensitivitenin daha düşük bulunmasının nedeni; hasta sayımızın düşük olması ve hastaların inaçları dolayısıyla invaziv testleri kabul etme oranlarının düşüklüğü olabilir. Westin ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları, normal karyotipli fetusun NT artışının kötü gebelik sonuçları ile ilişkili riski artırıp artırmadığını saptama amaçlı ve 16.260 fetusu içeren çalışmalarında, NT artışının kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu, fakat NT taramasının normal karyotipli fetuslarda normal ve kötü gebelik sonuçlarını ayırmada güvenilir bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (86). Bizim çalışmamızda ise NT değerlerinin IUGR, PE, erken doğum ve abortus olgularını öngörmek açısından tanısal belirleyiciliği olmadığı saptanmıştır.

Borrell ve arkadaşları, 11-14 hafta USG taraması esnasında fetal anöploidinin saptanmasında NT ölçümüyle birlikte duktus venosus doppler akım profilindeki anormalliklerin potansiyel değerini araştırmışlardır. Toplam 3382 gebe kadını içeren çalışmada, her olguya NT ölçümü ve duktus venosus doppler akım profili değerlendirilmesi yapılmıştır. 48 Trisomi 21 olgusu saptanmıştır, bunların 39'unda (% 81,25) NT artışı; 28'inde (% 58,33) duktus venosus doppler akım profilinde anormallik gözlenmiştir. Borrell, ilk trimester USG taramasında trisomi 21 saptanmasında NT artışı ile birlikte duktus venosus doppler akım profilindeki anormalliğin de yüksek sensitiviteye sahip olduğunu ve taramada birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (69). Çalışmamızda 171 hastanın 103 tanesine ductus venosus doppler akımı incelenmiştir. Bu 103 olgunun tümüne NT ölçümü de yapılmıştır. Bir TR 21 olgusunda ve bir 12 haftada IUMF olan olguda

NT artışı ile birlikte duktus venosusta reverse a dalgası saptanmıştır. Bir olguda NT ve kombine test riskleri normal olmasına karşın duktus venosusta hiperpulsatilitate saptanmış 37 haftada normal bir bebek doğurmuştur.

Murta ve arkadaşları, gebeliğin ilk trimesterinde fetal kromozomal anormalliklerin saptanmasında duktus venosus doppler velosimetrisinin yerini araştırmışlardır. Toplam 372 gebe kadını içeren çalışmada, 29 olguda (% 7,79) kromozomal anormallik tespit edilmiştir. 29 olgunun ikisinde a dalgası kaybı (% 6,89); 25'inde ters a dalgası (% 86,2) saptanmış, sensitivitenin % 93,1 olduğu bulunmuştur. 343 olguda (% 92,2) kromozomal anormallik saptanmamış olup, normal grup olarak değerlendirilmiştir. Normal olan 343 olgunun altısında (% 1,7) duktus venosus doppler trasesinde anormallik saptanmıştır. Bu durumda spesifite % 98,3; pozitif prediktif değer %81,8; negatif prediktif değer %99,4 olarak hesaplanmıştır. Murta, bu bulgulardan yola çıkarak, kromozomal anormalliklerin saptanmasında duktus venosus doppler dalga paterninin en az NT ölçümü kadar önemli ve değerli olduğu sonucuna varmışlardır (87).

Bizim çalışmamız ise DV bakılmış toplam 103 gebe kadını içermekteydi. İki olguda (% 1,94) ,kromozomal anormallik saptandı. Bu iki olgunun birinde (% 50) ters a dalgası vardı. Çalışmamızın sensitivitesinin %50 olduğu bulundu. Geriye kalan 101 olgunun 1'inde ters a dalgası olmasına rağmen, fetus 12. Haftada IUMF olduğu için aile istemediğinden kromozomal analiz yapılamadı. İlk trimester sonunda oluşan bu kaybın altında yatan nedenin kromozom anomalisi olma olasılığı oldukça yüksek görünmektedir. Bu durumda ductus venosus'ta ters a dalgası görülmesinin kötü sonuçların öngörülmesi açısından önemi oldukça fazladır denebilir. Bir diğer fetusta hiperpulsatilitate saptanmasına rağmen fetus normal olarak doğdu. Çalışmamızın spesifitesi % 99'dur. Çalışmamızın sensitivitesi, Murta'nın yaptığı çalışmanın ki kadar yüksek olmasa da kromozomal anormalliklerin saptanmasında önemli olduğu ve 11-13+6 hafta USG taramasında yüksek riskli popülasyona ductus venosus çalışması yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

Cicero ve arkadaşları, 11-13 hafta 6 gün taramasına katılmış 3829 gebe kadını karyotip anomalisi ile burun kemiği yokluğu arasındaki ilişki açısından incelemişlerdir. 3788 olgu (% 98,9) çalışmaya dahil edilmiş, 41 olguda burun kemiği

değerlendirilememiştir. 3358 olguda karyotip anomalisi saptanmamış, 430 olguda (242 trisomi 21, 84 trisomi 18, 22 trisomi 13, 34 turner sendromu, 48 diğer kromozomal bozukluklar) karyotip anomalisi saptanmıştır. 430 karyotip anomalili olgunun 223'ünde (% 51,86) burun kemiği izlenmemiştir. 242 trisomi 21 olgusunun 161'nde (% 66,9); 84 trisomi 18 olgusunun 48'inde (% 57,1); 22 trisomi 13 olgusunun 7'sinde (% 31,8); 34 turner sendrom olgusunun 3'ünde (% 8,8); 48 diğer kromozomal bozuklukların ise 4'ünde (% 8,3) burun kemiği izlenmemiştir. Cicero, burun kemiği yokluğunun kromozomal bozukluklarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (50).

Bizim çalışmamız da ise, 171 gebe kadının NB u değerlendirilmiştir. Bir olgunun NB'u olmadığı tespit edilmiş yapılan A/S sonucunda normal karyotip tespit edilmiştir. Cicero'nun çalışmasında kromozomal bozukluğu olan olguların % 51,86'sında burun kemiği izlenmezken, bizim çalışmamızda bu oran bir kromozomal bozukluğu olmayan olgu ile sınırlıdır bu yüzden ki literatürle karşılaştırma yapmak için yetersizdir.

Sepulveda ve arkadaşları, ilk trimester USG taramasında fetal NT ve burun kemiğini kullanarak, trisomi 21'in tespit edilme oranlarını araştırmışlardır. Çalışma toplam 1287 gebe kadından oluşmuştur. NT, 110 olguda (% 8,5), 95.persantilden büyük saptanmıştır. NB, 25 olguda (% 1,9) izlenmemiştir. 31 olguda trisomi 21 tespit edilmiştir. Trisomi 21'li 31 olgunun 28'inde (% 90,3), NT 95.persantilden büyük bulunmuş ve 31 olgunun 13'ünde (% 41,9) NB izlenmemiştir. Normal olguların sadece 2'sinde NB yoktur. Sepulveda, kendi populasyonlarında NT artışının, trisomi 21'in en önemli ultrason belirteci olduğu sonucuna varmışlardır. NB, NT'ye göre trisomi 21 saptanmasında daha az belirleyici bir role sahipse de burun kemiği yokluğunun trisomi 21 için yüksek bir prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir (88). Bizim çalışmamız toplam 171 gebe kadından oluşmaktadır. NT, 4 olguda (% 2,3) 95.persentilden büyük bulunmuştur. Normal olan 1 olguda NB (% 0,58) izlenmemiştir. İki olguda NT 95 persentilin üzerindedir, Bu olgularda NB vardır ve trisomi 21 tespit edilmiştir. Sepulveda'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da NT, trisomi 21 için tanısal belirleyicidir.

Ramos-Carpos ve arkadaşları düşük riskli populasyonda NB varlığı veya yokluğunun tanısal belirleyiciliğini araştırmışlardır. 1790 normal karyotipli olgunun 19'unda (% 1,06); 7 trisomi 21'li olgunun 2'sinde (% 28,57) NB izlenmemiştir. NB yokluğunun, Down sendromu için pozitif prediktif değeri 2/21 (% 9,52)'dir. Ramos-Carpos, düşük riskli populasyonda ilk trimester boyunca Down sendromu taramasında NB varlığı veya yokluğunun, düşük sensitiviteye sahip olduğu sonucuna varmışlardır (89).

Falcon O ve arkadaşları, ilk trimesterde fetal TR'unun, trisomi 21 taramasındaki yerini araştırmışlardır. Toplam 309 olgunun 77'si (% 24,91) trisomi 21, geri kalan 232 olgu (% 75,08) ise kromozomal olarak normal bulunmuştur. 77 trisomi 21 olgusunun 57'sinde (% 74), 232 normal olgunun 16'sında (% 6,9) trikuspid kapakta regurjitasyon gözlenmiştir. Çalışmada TR'unun, trisomi 21 taramasındaki sensitivitesi % 74 olarak bulunmuştur. Böylece Falcon O, trisomi 21 taramasında, TR'unun sensitivitesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (90). Bizim çalışmamızda toplam 103 hastaya TR bakıldı, iki hastada TR saptandı. Olgulardan biri down sendromu idi, diğer olgu ise 12. Haftada IUMF oldu. Olgu sayımız, literatürle karşılaştırma yapmak için yetersiz görünmektedir. Ayrıca bizim çalışma grubumuzda trizomi 21 görülme oranı % 1,16 iken, Falcon'un çalışmasında trizomi 21 görülme oranı % 24,91'dir. Bu da çalışma grubumuzun düşük riskli hastalardan oluştuğunu; Falcon'un çalıştığı grubun ise yüksek riskli hastalardan oluştuğunu göstermektedir.

Son yıllarda frontomaksiller fasial açınının hesaplanması ilk trimester taraması esnasında aneuploidili fetusları saptamak için ultrasonografik bir belirteç olarak kullanılmaktadır.

Sonek ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı ve Trisomi 21'li fetuslarda 11-13+6 haftaları arasında FMA'nın araştırıldığı bir çalışmaya 100 trisomi 21'li olgu ve 300 öploid fetus dahil edilmiştir. Trisomi 21'li olgularda ortalama FMA: 88,7° (75,4-104), euploid fetuslarda ortalama 78,1° (66,6-89,5) olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Trisomi 21'li olguların % 69'unda, öploid fetusların ise % 5'inde FMA: 85° tespit edilmiştir. Aynı zamanda FMA ile NT

arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda FMA bakılması Trisomi 21 taramasında yararlı bir ek bulgu olabilir sonucuna varılmıştır (91).

Borenstein ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları 11-13+6 hafta ilk trimester taraması esnasında kromozomal olarak normal fetuslarda FMA konulu çalışmalarında CRL artışı ile FMA'nın azaldığını saptamışlardır. Aynı zamanda FMA'nın fetal NT ve serum biyokimyası ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarında ise FMA ölçümünün ilk trimester taraması esnasında; tam bir midsagittal plan elde etmenin zaman alıcı olması ve FMA, Fetal NT ve serum biyokimyası ile ilişkisinin olmaması nedeni ile rutin olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır (92). Ancak rutin kullanıma alternatif bir durum ise kombine testte tüm populasyonun % 10-15'ini oluşturan orta riskli gruba uygulanabileceği söylenmiştir (93). Bizim çalışmamızda da FMA açısı ile serum biyokimyası ve CRL arasında bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. NT ile aralarında ise pozitif korelasyon ilişkisi vardır ($r=0,225$, $P=0,02$). Çalışmamızda Down sendromu tespit edilen hastada FMA: 101° olarak saptanmıştır. İstatiksel açıdan sayı yetersiz olduğu için down sendromu ile FMA arasında ilişki tespit edilememiştir ancak olgudaki yüksek FMA dikkat çekicidir.

İlk trimester tarama testlerinin hiçbirisi açık nöral tüp defektlerinin saptanmasına yönelik fikir verici değildir. Ancak son yıllarda yaşanan gelişmeler Intrakranial translüsenzi olarak adlandırılan 4. Ventrikül ölçümünün yapılmasının NTD açısından fikir verici olduğunu vurgulamaktadır.

Chaoui ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları ilk trimester taraması esnasında spina bifidalı olgularda IT değerlendirilmesi ile ilgili çalışmada 200 normal ve 4 spina bifidalı fetus yer almıştır. Normal fetuslarda 4. Ventrikül her zaman izlenebilmiştir ve 1,5-2,5 mm arasında ölçülmüştür. Spina bifidalı fetuslarda ventrikül, arka beynin kaudal olarak yanlış yerleşiminden dolayı kompresyona uğramıştır. Dolayısıyla IT görülememektedir. Bu çalışmada ilk trimester taraması esnasında midsagittal planda IT'nin rutin olarak görüntülenmesi açık spina bifidalı olguları erken haftalarda saptayabilir sonucuna varılmıştır (73).

Adiego ve arkadaşlarının 2011 yılında IT'nin tanımlanması ve ölçülebilirliğinin tekrarlanabilmesinin araştırıldığı çalışmalarına 990 hasta alınmıştır. Çalışmanın sonucunda IT'nin CRL artıkça arttığı gözlenmiştir. Bu seride sadece bir fetusta açık spina bifida saptanmış tarama esnasında IT'si izlenmemiştir. IT nin değerlendirilmesinin ilk trimester taraması esnasında açık spina bifidayı saptamada değerli olduğu sonucuna varılmıştır (94). Bizimde çalışmamızda 103 fetusta IT değerlendirilebilmiş ve hiç açık spina bifidalı olguya rastlanmamıştır. Aynı zamanda IT ve CRL nin pozitif korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır ($r=0,309$, $p=0,002$).

Papastefanou ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları 11-14 haftada fetal IT ve Cisterna Magnanın (CM) referans aralıkları ve kromozomal anormalliklerin korelasyonunun araştırıldığı bir çalışmada; retrospektif olarak 17 aneuploid ve 465 normal fetus çalışmaya dahil edilmiştir. IT ve CM'nin CRL ile korele olduğu ancak maternal demografik özellikler ve biyokimyasal indekslerle bağımsız olduğu gözlemlenmiştir. NT ile aralarında zayıf korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. IT'nin MoM değerinin kromozomal olarak anormal olan fetuslarda belirgin olarak arttığı saptanmıştır (normal fetuslar: 1,02, kromozomal olarak anormal fetuslar:1.28 $p=0,0001$). IT Mom değerinin kromozomal anomalisi olan fetuslarda anlamlı bir prediktör değeri olabileceği sonucuna varılmıştır (74). Bizim çalışmamızda ise IT ve NT arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir ($r=0,344$, $p=0,0001$). Biyokimyasal risk ile aralarında ilişki saptanmamış olup kombine risk ile aralarında pozitif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki üç kromozom anomalili fetustan ikisinin IT değerleri 2.3 ve 1,6 olarak tespit edilmiştir. Bir fetus ise ayrıntılı USG yapılmayan grupta olduğu için IT değeri bilinmemektedir.

Literatüre baktığımızda kötü gebelik sonuçlarının, gebeliğin erken safhalarında bir takım biyokimyasal testlerle öngörülebilirliği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. 1999'da gebeliğin ilk trimesterinde, maternal serum f- β HCG, PAPP-A seviyelerinin NT ile kombine edilmesinin Down sendromlu vakaların % 89'unu % 5'lik yanlış pozitiflikle yakalayabileceğinin yayınlanmasından sonra bu tarama testinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerin kötü gebelik sonuçlarını öngörülebilirlikleri ile ilgili çalışmalar da yeniden güncel hale gelmiştir (95).

Düşük PAPP-A seviyelerinin kötü gebelik sonuçları ile ilgili olduğu, ilk kez Westergard ve arkadaşlarının 25 yıl önce ilk trimester PAPP-A seviyeleri düşük olan gebeliklerin günler ya da haftalar içinde abortusla sonuçlandığını gösterdikleri çalışma ile önem kazanmıştır (96). Bu bulgu 7 yıl sonra bir başka çalışma tarafından teyid edilmiştir (97). Düşük maternal serum PAPP-A seviyelerinin, aynı zamanda abortusa da yola açan bozulmuş plasentasyon veya plasental fonksiyonun sonucu olması muhtemeldir.

Bizim çalışmamızda 13 abortus olgusu vardı. PAPP-A Mom değeri 0,49'dan küçük olan değerlerde daha sık rastlanmasına rağmen bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı ($p=0,058$). Bu durumun olgu sayımızın yetersiz olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Ranvenswaj ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları ve ilk trimester taraması esnasında kötü gebelik sonuçlarını ön görebilmek için serum PAPP-A, f- β hCG ve maternal karakteristiklerin incelendiği 28.566 gebeyi içeren çalışmalarında; sadece abortus için klinik olarak anlamlı öngörü değeri % 28 olarak saptanmıştır. Kromozomal olarak normal olan fetuslarda 5. persentilin altındaki Mom değerine sahip gebelerin yakın gözetiminin doğru olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu durum bizim çalışmamızla uyumlu gözükmektedir.

Lawrence ve arkadaşları, IGFBP-4 için bir proteaz olduğunu bulana kadar PAPP-A'nın fonksiyonu bilinmiyordu. Düşük PAPP-A seviyeleri, yüksek IGFBP-4 seviyeleri ve düşük IGF seviyeleri ile birliktedir. IGF'nin fetal gelişimi etkilediği, bunun yanında trofoblast invazyonunda otokrin ve parakrin rolü olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı IGF'nin düşük olduğu hallerde fetal gelişim ve plasentasyon bozulur. Bu anda kötü fetal gelişimin, kötü plasental fonksiyonun bir sonucu mu olduğu veya aynı etkileyici faktörlere bağlı olarak her ikisinde bozuk mu olduğu bilinmemektedir (29). Bu etkilerinden dolayı birinci trimester PAPP-A düzeylerinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli PAPP-A cut-off değerleri (5.persantil, 10. persantil, 0.25 MoM, 0.3 MoM, 0.5 MoM) alınmıştır.

Spencer ve arkadaşlarının yaptıkları, 46262 gebeliğin ≥ 10 . persantil üzerinde doğum ağırlığıyla, 3539 gebeliğin ≤ 10 . persantil altında doğum ağırlığıyla sonlandığı çalışmada, maternal serum PAPP-A seviyeleri ile IUGR gelişme riski arasında önemli derecede zıt bir ilişki saptanmıştır (98). PAPP-A 5. persantil'de (0,415) olduğunda IUGR için 10., 5. ve 3. persantillerin altında eşitsizlik oranı sırasıyla 2.70, 3.21, 3.66 ve saptama oranları sırasıyla 12%, 14%, ve 16% olarak bulunmuştur.

Tul ve arkadaşlarının 1136 gebe ile yaptıkları retrospektif yaptığı çalışmada, gebelik haftasına göre 10. persantilin altında doğum ağırlığı olan bebekleri doğuran kadınlarda ortalama PAPP-A düzeyi 0.76 olarak ölçülmüştür (16). PAPP-A ≤ 0.5 MoM iken IUGR için duyarlılık= 19.6, özgüllük=91.7, Pozitif prediktif değer (PPV)=11, Negatif prediktif değer (NPV)=93.5, Odds ratio(OD)=2.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada düşük PAPP-A seviyelerinin IUGR ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda cut-off değeri 0.49 MoM olarak alınmıştır. PAPP-A seviyesi 0,49 MoM altında ve üstünde olan olguların IUGR görülme oranları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,008).

Habayeb ve arkadaşlarının 2010 yılında; ilk trimester fetal gelişim, serum PAPP-A düzeyleri ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi tanımlamak için yaptıkları çalışmada düşük PAPP-A düzeylerinin daha küçük bebeklerle ve yüksek serum PAPP-A düzeylerinin daha büyük bebeklerle ilişkili olduğunu saptamıştır (99).

Bizim çalışmamızda tüm abortus olguları ve doğum yapan olguların fetal ağırlıkları ile PAPP-A Mom düzeyi arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır (r=0,252, p=0,001).

Pilasis ve arkadaşlarının yaptıkları 878 gebenin dahil olduğu çalışmada ise, 11.-14. hafta arasında uterin arter doppler ultrasonu yapıp, maternal serum PAPP-A düzeyleri ölçülmüş ve bunların hem tek tek ve hemde her ikisinin kombinasyonunun preeklampsi ve IUGR öngörüsündeki başarısı değerlendirilmiştir. Buna göre PAPP-A ≤ 5 . persantil olduğunda preeklampsi için duyarlılık ve PPV sırasıyla % 23.1 ve % 6.7, IUGR (≤ 10 . persantil) için sırasıyla % 13.8 ve % 28.9 bulunmuştur. Ortalama

uterin arter PI değeri 95. persantil için 2.52 bulunmuş ve ortalama uterin arter PI değerinin 95. persantilin üzerinde olduğu gebelerde duyarlılık ve PPV, preeklampsi için sırasıyla 23.1 ve 6.7, IUGR ≤ 10 . persantil için sırasıyla 10.6% ve 22.2% bulunmuştur. Buna göre, preeklampsi öngörüsünde uterin arter doppler ultrasonunun yararlı olduğu fakat düşük PAPP-A düzeylerinin rolünün sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bunun tersine düşük PAPP-A seviyelerinin IUGR öngörüsünde en az anormal uterin arter doppleri kadar önemli olduğu bildirilmiştir. IUGR ve preeklampsi öngörüsünde anormal uterin arter doppleri ve düşük PAPP-A düzeyi kombinasyonunun tek başına uterin arter doppler kullanımına göre daha başarılı görünse de, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (100).

Bizim çalışmamızda cut-off değeri 0.49 MoM olarak alınmıştır. PAPP-A 0,49 MoM altında ve üstünde olan olguların PE görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Kirkegerard ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları, ilk trimester taraması sırasında 9450 tekil gebelikte maternal PAPP-A ve f- β hCG düzeylerinin erken doğumu öngörmedeki faydaları ile ilgili çalışmalarında düşük serum düzeylerinin 37 haftadan önceki doğumla anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (101).

Staboulidou ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları PE'li ve kromozomal anomalili olgularda ilk trimester uterin arter doppleri ve serum PAPP-A düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarına 165 PE'li olgu ile 303 anöloidili olgu dahil edilmiştir. Çalışmada serum PAPP-A düzeyinin erken başlangıçlı PE de: 0,58 Mom, TR 21 de: 0,54 Mom, TR18 de: 0,22 Mom, Turner sendromunda: 0,51 Mom ve geç başlangıçlı PE de: 0,90 Mom, kontrol grubunda: 1,01 Mom olduğu tespit edilmiştir. Uterin arter PI değerleri ise erken başlangıçlı PE de: 1,52 Mom, Geç başlangıçlı PE de: 1,20 Mom, TR18 de:1,20 Mom, turner sendromunda 1,29 Mom, Trisomi 21 de: 1,02 Mom, kontrol grubunda: 1,0 Mom olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; PAPP-A düzeylerinin Trisomi 21'e bağlı düşüklüğü ile erken başlangıçlı PE'ya bağlı düşüklüğünü ayırmada iki durum arasındaki Uterin arter PI değerleri farkı yardımcı olabilir gibi gözükmetedir sonucuna varılmıştır (102).

Nicolaiades ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 3324 olguda 11-14 gebelik haftasında uterin arter pulsatilite indeksinin 95. persentilini 2,35 olarak bulmuştur. Bunu eşik değeri almışlar ve preeklampsinin önceden belirlenmesi için sensitivitesini % 27 olarak bildirmişlerdir. Ağır preeklampsi yani 32 gebelik haftadan önce sonlandırılması gereken olgularda ise erken gebelik uterin arter PI sensitivitesini % 60 ve spesifitesini ise % 95 olarak bildirmişlerdir. Nicolaides'in çalışmasında preeklampsi gelişen hasta sayısı 63 olarak bildirilmiştir (22).

Van Den Elzen ve arkadaşları, 12-13. gebelik haftasında olan 352 gebede uterin arter pulsatilite indeksi erken gebelikte yüksek bulunanlar ile düşük bulunanlar arasında preeklampsi gelişme riskini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, uterin arter PI değeri en yüksek olan grupta preeklampsi gelişme riskinin normal olan gruptan 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (21). Harrington ve arkadaşları, 12-16. gebelik haftasında olan, preeklampsi gelişen olgu sayısı 30 olan 652 olguda uterin arter damar çapını, ortalama akım hızını, maksimum akım hızını, PI değerini, Rezistans indeks (RI) değerini ve uterin arterde çentik olup olmadığını içeren yedi parametreye baktıkları çalışmalarında, preeklampsiyi önceden belirleme sensitivitesini % 93 ve spesifitesini ise % 23 olarak bildirmişlerdir (103).

Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla uyumsuzdur. Sağ ve sol uterin PI değerleri ile HT ve Preeklampsi varlığı arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamız düşük riskli grupta yapıldığı için preeklampsi prevalansı düşüktür.

Perfume ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları ve ilk trimester uterin arter doppler indeksleri ile maternal serum f- β hCG ve PAPP-A değerleri arasında korelasyon ilişkisine baktıkları literatürdeki tek çalışmada 401 komplike olmayan gebede, uterin arter doppler indeksleri ile maternal serum biyokimyasal değerleri arasında ilişki tespit edememişlerdir (104). Biz çalışmamızda Perfume'nin aksine; uterin arter doppler indeksleri ile PAPP-A Mom değerleri arasında negatif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir (sağ uterin arter $r=-0,314$, $p=0,001$) (sol uterin arter $r=-0,226$, $p=0,022$).

Schuchter ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında ilk trimesterdeki 380 gebeyi incelemişler ve uterin arter ortalama PI değerinin 90 persantilin üzerinde (>2.51) olduğu gebelik grubunda, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, ablasyo ve IUGR (≤ 10 . persantil)'nı içeren gebelik komplikasyonları için duyarlılığı % 25 olarak bildirmişlerdir (105).

Pilalis ve arkadaşlarının, 1123 düşük riskli gebeyi içeren çalışmalarında 11.-14. gebelik haftaları arasında 95. persantil için uterin arter PI değerini 2.54 olarak belirlemişlerdir. Ortalama PI değerinin 95. persantil üzerinde saptandığında preeklampsi, IUGR (≤ 5 . persantil), IUGR (≤ 10 . persantil), preeklampsi+IUGR (≤ 5 . persantil) için duyarlılığı sırasıyla % 21, % 18, % 9.6 ve % 75 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada sonuç olarak birinci trimester uterin arter dopplerinin preeklampsi ve IUGR olgularını belirlemede yararlı olduğu ve özellikle erken başlangıçlı ağır hastalıkta daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Yine birçok çalışmada uterin arterlerdeki direncin artmasının preeklampsi ve IUGR gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22, 24, 103, 106).

Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalardan Gomez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk trimesterde seçilmemiş bir popülasyonda yapılan uterin arter dopplerinin klinik değerinin sınırlı olduğu ve diğer tarama testleri ile kombine kullanımının daha fazla araştırma ile tespit edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (106).

Biz çalışmamızda yukarıdaki bulgulardan farklı olarak sağ ve sol uterin arter PI değeri 2,35 cut off alarak; uterin arter PI ve IUGR arasında ilişki saptayamadık. Bu durum çalışma popülasyonumuzun sınırlı sayıda ve seçilmemiş düşük riskli bir grupta yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Soares ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları ve ilk trimester uterin arter doppleri ile spontan preterm doğum arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaya 73 tekil erken doğum ve 2417 termde doğum yapan olgu dahil edilmiştir. Uterin arter RI, PI değerleri ve bilateral notch varlığı açısından iki grup arasında ilişki tespit edilememiştir. Sonuç olarak doppler indeksleri ve preterm doğum arasındaki ilişkinin tespit edilememesinin; çok farklı etyolojileri olan preterm doğumun sadece bazılarında anormal plasentasyon görülmesi ile ilgili olabileceği saptanmıştır (107).

İkinci trimesterde Uterin arter doppleri ve preterm doğum arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan iki farklı çalışmada çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Cobian ve arkadaşları term ve preterm doğumlar arasında uterin arter RI ve erken diyastolik noch arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır (108). Diğer yandan Fonseca ve arkadaşları 22-24 haftalarda uterin arter PI değerinin 33 haftadan önce preterm doğumlarda yüksek olduğunu saptamıştır (109). Bu farklılığın gestasyonel yaşların farklı olmasından ve çalışmaya alınan olgu sayılarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Biz çalışmamızda sağ ve sol uterin arter PI değerlerini 2,35 cut off alarak; uterin arter PI değeri ve 37 haftadan önce erken doğum arasında ilişki saptamadık ($p>0,005$).

Lorenzo ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları ve ilk trimesterde maternal PIGF, f- β hCG, PAPP-A ile uterin arter doppler değerleri ve maternal hikâyenin PE'yi tespit etmedeki yerinin araştırıldığı çalışmalarında maternal karakteristiklerin ve ilk trimester serum biyomarkerlarının (f- β hCG ve PIGF) birleştirilmesinin erken başlangıçlı PE'nin saptanmasını sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak tek başına uterin arter PI değerinin yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen PE'yi saptama oranını artırmadığı bildirilmiştir (110).

Poon ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları ve gebelikteki hipertansif hastalıkları 11-13. haftada biyofiziksel ve biyokimyasal (PIGF, inhibin-A, activin-A, tumor necrosis factor receptor-1, matrix metalloproteinase-9, pentraxin-3 and P-selectin) parametrelerle taradıkları çalışmalarında maternal hikayenin, biyokimyasal ve biyofiziksel (uterin arter doppleri, ortalama arteryel basınç) belirteçlerin kombinasyonun % 5 lik yanlış pozitiflik oranı ile erken başlangıçlı PE için saptama oranı % 88,5, geç başlangıçlı PE için % 46,7 ve Gestasyonel HT için % 35,3 olarak tespit edilmiştir. Bu belirteçlerin kombinasyonu yüksek riskli gebeleri erken saptama açısından etkili gözükmektedir (111).

6. SONUÇLAR

Kromozomal anomali taramaları günümüzde giderek ilk trimestere kaymaktadır. 11-13+6 gebelik haftalarında yapılan ultrasonografik incelemede, fetal yapısal ve biyometrik değerlendirmenin yanı sıra, kromozomal anomali taramasına yönelik NT ve NB değerlendirmesi artık rutin bir tarama metodudur. 11-13+6 gebelik haftalarında yapılan bu tarama NT ölçümü ve NB değerlendirilmesi açısından standardize edilmiştir. Yeterli eğitim ve tecrübe gerektirir.

İlk trimester NT ölçümü ve NB değerlendirilmesine maternal serumda bakılan PAPP-A ve f-βhCG değerlerinin eklenmesi ile oluşturulan kombine test % 5 yalancı pozitiflikle % 90 civarında fetal anöploidileri saptama oranına sahiptir.

Son yıllarda kromozomal anomalileri saptama oranını yükseltmek ve yalancı pozitiflik oranını düşürmek için kombine teste TR ve DV değerlendirilmesinin eklenmesi ile saptama oranı % 3,4 yalancı pozitiflik oranı ile % 100'e yaklaştırılmıştır. Bu durum, saptama oranını maksimum seviyede tutarak gereksiz invaziv test ve buna bağlı oluşan komplikasyonların sayısını azaltmaktadır (9).

Bizde çalışmamızda iki ayrı grupta; bir gruba kombine test ve detaylı USG ile birlikte DV ve TR değerlendirmesi, diğer gruba ise kombine test ve rutin USG değerlendirmesi yaptık. Ancak invaziv test önerilme ve yaptırılması ve kromozomal anomali saptanması açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edemedik. Hasta popülasyonun fazla olduğu daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna vardık.

İlk trimester taraması esnasında maternal serumda bakılan PAPP-A ve f-βhCG değerlerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmek için kullanıldığı birçok

çalışma vardır. PAPP-A düşük seviyelerinin gebeliğin ileri haftalarında gelişen IUGR, preterm eylem, abortus ve preeklampsi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da bu ilişki gösterilememiştir.

Bu yüzden sadece gebelik komplikasyonlarını öngörmek için maternal serum belirteçlerine bakılması önerilmez; çünkü sensitiviteyi düşük, yanlış pozitiflik oranları yüksektir. Olağan klinik endikasyonlarla (kromozomal anomali taraması gibi) maternal serum taraması yapıldığında, anormal sonuç varsa gebelik komplikasyonları açısından değerlendirilebilir.

Çalışmamızda PAPP-A cut off değerlerini 0,49 Mom (5. persentil) aldığımızda, IUGR ve erken doğum öngörüsü açısından ilişki saptadık, ancak abortus olguları ve preeklampsi ile ilişki tespit edemedik.

11-14. gebelik haftaları arasında yapılan uterin arter doppler ultrasonu pek çok çalışmada erken başlangıçlı PE'li olguları saptama açısından yararlı gözükmektedir. Böylelikle erken dönemde saptanmış olan bu yüksek riskli gruba aspirin gibi önleyici tedaviler verilebilecektir. Çalışmamızda düşük riskli hasta popülasyonundan oluştuğu için uterin arter PI değerleri ile HT ve PE arasında ilişki bulamadık.

Günümüzde anöplidiler ve kötü gebelik sonuçları, biyokimyasal ve biyofiziksel parametreler sayesinde gebeliğin ilk trimesterinde büyük oranlarda öngörülelebilmektedir. Ayrıca IT olarak adlandırılan parametre sayesinde NTD açısından daha ilk trimesterde fikir edinilebilmektedir. Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından ve böylelikle gebelik terminasyonu gereken durumlarda invaziv girişimlerin daha erken yapılması mümkün olabilecektir ki bu durum ailenin psikolojisi açısından da önemlidir.

Sonuç olarak; düşük riskli hastalarda ayrıntılı ultrasonografi sırasında bakılan belirteçlerin tanısal değeri artırmadığı ve invaziv test oranını azaltmadığı saptanmıştır. Bu belirteçlere yüksek riskli hastalarda bakılmasının daha mantıklı olduğu söylenebilir. Maternal serum PAPP-A düzeylerinin düşük saptanması kötü gebelik sonuçlarının öngörülebilirliği açısından önemli bir belirteç olabilir. Düşük

riskli hasta populasyonunda uterin arter PI değeri IUGR, PE ve HT ngrlebilirliği açısından tek başına anlamlı olmasa da, maternal hikaye ve biyokimyasal belirteçlerle kombine kullanımı değerli gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çiçek N . , Akyürek C. , Çelik Ç. , Haberal A. 1. Trimester fetal anomali tarama testleri. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2006 : 381-399 .
2. Ermis H.11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. Jinekoloji Obstetrik 2002 ;12 :337-42.
3. Nicolaides KH. The 11–13+6 weeks scan. Fetal Medicine Foundation, London 2004
4. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. Ultrasound in medicine & biology. 1997;23(2):171-6.
5. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1999;14(5):307-10.
6. Welch KK, Malone FD. Nuchal translucency-based screening. Clinical obstetrics and gynecology. 2003;46(4):909-22.
7. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(5):512-7.

8. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(1):18-22.
9. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free beta-hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;39(5):528-34.
10. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(2):133-8.
11. Chitty LS, Lau TK. First trimester screening--new directions for antenatal care? *Prenatal diagnosis*. 2011;31(1):1-2.
12. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(6):1761-7.
13. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(10):1265-70.
14. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1762-7.
15. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal diagnosis*. 2002;22(9):778-82.

16. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(12):990-6.
17. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2003;43(6):438-42.
18. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1446-51.
19. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1452-8.
20. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(5):441-9.
21. van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995;5(5):328-33.
22. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):583-6.
23. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernandez V, Munoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1486-91.

24. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3 Pt 2):1208-12.
25. Brizot M, Noble P. Nükal Translüsensü Ve Anne Serum Biyokimyası. In: Ermis H, editor. 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal anomalilerin Tanısı. 2003. p.1-67.
26. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenatal diagnosis*. 1999;19(6):505-12.
27. Yıldırım N, Kaleli B. Prenatal Tanıda Biyokimyasal Yöntemler. In: Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. *Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*. 2001. p.201-21.
28. Sorensen S, Momsen G, Ruge S, Pedersen JF. Differential increase in the maternal serum concentrations of the placental proteins human chorionic gonadotrophin, pregnancy-specific beta 1-glycoprotein, human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein-A during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a mathematical model. *Hum Reprod*. 1995;10(2):453-8.
29. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(6):3149-53.
30. Coşkun A, Özdemir İ, Yavuz Ö, Güler S, Şahin İE. In Vitro Stability of Pregnancy-Associated Plasma Protein A. *J Turkish German Gynecol Assoc*. 2005;6:235-237.
31. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2008;30(10):918-49.

32. Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 2003;22(1):45-55.
33. ACOG. Ultrasonography in pregnancy. *Technical Bulletin* 1993;187.
34. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
35. Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. *Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*. 2001. P.232-42.
36. Fetal Medicine Foundation. *Guidelines for the measurement of nuchal translucency* 2003.
37. von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anatomy and embryology*. 1998;197(2):105-24.
38. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988;1(8594):1073-5.
39. Snijders RJ, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1995;14(8):569-74.
40. Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJ, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(2):212-5

41. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;10(4):242-6.
42. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1357-61.
43. Tanrıverdi HA, Ertan AK, Aktunç E, Barut A. Erken gebelikte fetal nukal lezyonlar Nukal kistik higromalar. *Obstetrik Jinekoloji Ultrasonografi* 2002;6:9-14.
44. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(1):15-8.
45. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 1994;14(2):124-34.
46. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9294):1665-7.
47. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(5):1219-30.
48. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2004;23(10):1327-33.
49. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;111(2):109-12.

50. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(1):31-5.
51. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(2):152-5.
52. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(6):496-500.
53. Cicero S, Rembouskos G, Vandercruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(3):218-23.
54. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(4):1107-11.
55. Kuhn P, Brizot ML, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(1 Pt 1):32-5.
56. Guariglia L, Rosati P. Fetal biometric ratios by transvaginal sonography as a marker for aneuploidies in early pregnancy. *Prenatal diagnosis*. 1997;17(5):415-22.
57. Molina F, Persico N, Borenstein M, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(4):384-7.
58. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early human development*. 1994;39(1):15-26.

59. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1994;4(5):381-90.
60. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus--a Doppler study. *Ultrasound in medicine & biology*. 1992;18(1):33-7.
61. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet*. 1991;338(8780):1412-4.
62. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1992;2(6):389-96.
63. Pennati G, Bellotti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(6):383-91.
64. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(4):262-7.
65. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation*. 1995;91(1):129-38.
66. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):10-5.
67. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded

fetus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1994;4(2):109-14.

68. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(6):401-10.

69. 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. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(11):921-6.

70. Gembruch U, Smrcek JM. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(6):374-82.

71. Respondek M, Weil SR, Huhta JC. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995;5(2):86-9.

72. Hofstadler G, Tulzer G, Altmann R, Schmitt K, Danford D, Huhta JC. Spontaneous closure of the human fetal ductus arteriosus--A cause of fetal congestive heart failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(3):879-83.

73. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(3):249-52.

74. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Panagopoulos P, Kassanos D. Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks : reference ranges and correlation with chromosomal abnormalities. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(12):1189-92.

75. Lee MY, Won HS, Hyun MK, Lee HY, Shim JY, Lee PR, et al. One case of increased intracranial translucency during the first trimester associated with the Dandy-Walker variant. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(6):602-3.
76. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983;1(8326 Pt 1):675-7.
77. Hustin J, Schaaps JP. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;157(1):162-8.
78. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993;100(11):989-94.
79. ISimpson JL, Elias S: *Genetics in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003, p 345.
80. Lawson HW, Frye A, Atrash HK, Smith JC, Shulman HB, Ramick M. Abortion mortality, United States, 1972 through 1987. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(5):1365-72.
81. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenatal diagnosis*. 1992;12(5):377-84.
82. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet*. 1997;350(9079):697-703.
83. Cohen J, Ghezzi F, Romero R, Ghidini A, Mazor M, Tolosa JE, et al. GRO alpha in the fetomaternal and amniotic fluid compartments during pregnancy and parturition. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(1):23-9.
84. Steele MW, Breg WR, Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*. 1966;1(7434):383-5.

85. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croatian medical journal*. 2005;46(5):786-91.
86. Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):150-8.
87. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*. 2002;17(5):308-14.
88. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(5):1040-5.
89. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenatal diagnosis*. 2006;26(2):112-7.
90. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(2):151-5.
91. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(3):271 e1-4.
92. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):737-41.

93. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;25(3):221-6.
94. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, Bermejo C, Perez-Pedregosa J, Wong AE, et al. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(3):259-63.
95. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;13(4):231-7.
96. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;145(1):67-9.
97. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1990;69(7-8):589-95.
98. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(1):15-9.
99. Habayeb O, Daemen A, Timmerman D, De Moor B, Hackett GA, Bourne T, et al. The relationship between first trimester fetal growth, pregnancy-associated plasma protein A levels and birthweight. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(9):873-8.
100. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):135-40.

101. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Topping N, Henriksen TB. PAPP-A, free beta-hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(10):956-63.
102. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal diagnosis and therapy*. 2009;25(3):336-9.
103. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(2):94-100.
104. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertility and sterility*. 2006;86(4):977-80.
105. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):590-2.
106. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(5):490-4.
107. Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):146-9.
108. Cobian-Sanchez F, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. Second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(4):435-9.

109. Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(3):301-5.
110. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495-501.
111. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(6):662-70.

ÖZGEÇMİŞ

08.01.1983 İskenderun doğumluyum. 1988-1996 yılları arasında İlköğretimimi İ.D.Ç ilköğretim okulunda tamamladıktan sonra 1996-2000 yılları arasında lise öğrenimime İskenderun Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesinde devam ettim. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2006 yılında mezun oldum. 2007 mayıs – 2008 Ocak ayları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji v Embriyoloji A.D da araştırma görevlisi olarak çalıştım. Şubat 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. ‘da asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr.Selin Tertemiz