

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PRENATAL İKİLİ VE ÜÇLÜ TARAMA TESTİ YAPTIRAN
HAMİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

ŞÜKRİYE YABANCIÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. HALUK DÜLGER

KONYA 2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PRENATAL İKİLİ VE ÜÇLÜ TARAMA TESTİ YAPTIRAN
HAMİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

ŞÜKRİYE YABANCIÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

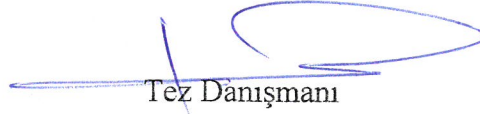
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. HALUK DÜLGER

KONYA 2016

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şükriye YABANCIÜN'ün "Prenatal İkili ve Üçlü Tarama Testi Yaptıran Hamilelerin Sosyodemografik Özellikleri" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

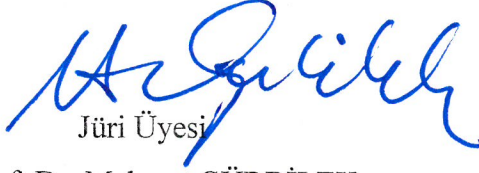
Konya/22.04.2016



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk DÜLGER

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Abdullah SIVRİKAYA

Selçuk Üniversitesi

Tıp Fakültesi

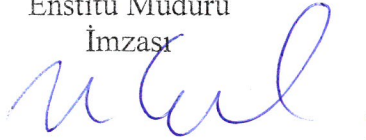
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun **5./5./2016** tarih ve **.10/.02** sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra
NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası



APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “The sociodemographic characteristics of the pregnant women who double and triple prenatal screening test” by Şükriye YABANCIÜN that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of Medical Biochemistry, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan.

Konya, Turkey/22.04.2016



Principal Advisor

Prof. Dr. Haluk DÜLGER

Necmettin Erbakan University,

Meram Faculty of Medicine,

Department of Medical Biochemistry



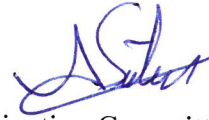
Examination Committee Member

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Necmettin Erbakan University,

Meram Faculty of Medicine,

Department of Medical Biochemistry



Examination Committee Member

Assoc. Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

Selçuk University,

Faculty of Medicine,

Department of Medical Biochemistry

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.



Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22.04.2016

Şükriye YABANCIÜN



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince her aşamada destek ve katkılarını gördüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr. Hasan Haluk DÜLGER'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e ve Öğretim Üyesi hocalarım; Prof. Dr. Mehmet AKÖZ, Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŐ, Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK, Doç. Dr. Aysun TOKER'e, Doç. Dr. Sevil KURBAN, Doç. Dr. F. Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR, Yrd. Doç. Dr. İbrahim KILINÇ'a, tez konumla ilgili kaynak desteğini sağlayan Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji uzmanı Dr. Hasan Berkan SAYAL'a, kaynak araŐtırmamda her konuda yardımını gördüğüm kütüphane görevlisi Özkan FİDANA'a, tez konumla ilgili arşiv taramasında bana yardımcı olan Biyokimya Laboratuvarı Sekreteri Behnan ATEŐÇİ'ye, her zaman yanımda olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Özet</i>	<i>xi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xii</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. <i>Genetik Hastalıklar ve Sınıflandırılması</i>	2
2.1.1. <i>Tek Gen Hastalıklar</i>	2
2.1.2. <i>Kromozom Hastalıkları</i>	2
2.1.2.1. <i>Yapısal Kromozom Anomalileri</i>	3
2.1.2.2. <i>Sayısal Kromozom Anomalileri</i>	4
2.1.2.3. <i>Trizomik Sendromlar</i>	4
2.1.3. <i>Multifaktöriyel Hastalıklar</i>	7
2.1.4. <i>Nöral Tüp Defektleri</i>	7
2.1.5. <i>Smith-Lemni-Opitz Sendromu (SLOS)</i>	8
2.2. <i>Doğum Sonrası Ortaya Çıkan Genetik Hastalıkların Prenatal Tanısı</i> ...	8
2.2.1. <i>İnvaziv Yöntemler</i>	9
2.2.1.1. <i>Amniyosentez</i>	9
2.2.1.2. <i>Koryon Villus Örneklemesi (Cvs)</i>	10
2.2.1.3. <i>Kordosentez</i>	10
2.2.1.4. <i>Fetal Doku Biyopsisi</i>	11
2.2.2. <i>Noninvaziv Tanı Teknikleri</i>	11
2.2.2.1. <i>Ultrasonografi Tarama</i>	11
2.2.2.2. <i>Biyokimyasal Tarama</i>	13

2.2.3. Tarama Testlerinin Risk Hesabı.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Araştırma Grubunun Belirlenmesi.....	18
3.2. Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü.....	18
3.3. Kullanılan Tarama Programı.....	18
3.4. İstatiksel Analizler.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
6. KAYNAKLAR	30
7. ÖZGEÇMİŞ.....	32
EK-A.....	33
EK-B.....	34
EK-C.....	35

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AFP: Alfa Feto Protein

BETA hCG: Beta Human Coryonik Gonodotropin

CUT OFF: Sınır Değer

CRL: Crow-RumpLength

CVS: CoryonVillus Örneklemesi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat

E3: Estriol

FSH: Follicle Stimulating Hormone

IU/L: International Unit / litre

LH: Luteinizan Hormane

MOM: Multiple of Median

NT: Nucal Translucency

PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

SLOS: Smith Lemli-Opitzm Sendromu

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

TRİMESTER: 3 Aylık gebelik dönemi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Normal karyotip.....	3
Şekil 2. Down sendromlu çocuğun yüz görünümü ve karyotipi.....	5
Şekil 3. Trizomi 13 taşıyıcısı çocuğun yüz görünümü ve karyotipi.....	6
Şekil 4. Edward sendromlu fetüse ait karyotip.....	6
Şekil 5. Nöral tüp defekti.....	8
Şekil 6. Amniyosentezin yapılışı.....	10
Şekil 7. Down sendromunda HCG, AFP ve E3'ün MOM eğrileri.....	16
Şekil 8. İkinci trimesterde Down sendromunun üçlü test ile risk hesaplaması.	17
Şekil 9. Benetech PRA yazılımı.....	19

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. 2009-2013 Yılları arasında tarama testi sayıları ve oranları.....	20
Tablo 4.2. Anket yapılan gruba ait annelerin yaşları, gebelik ve bebeklerin kardeş sayıları.....	21
Tablo 4.3. Çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler.....	22
Tablo 4.4. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) ve kromozomal hastalık tespit edilen bebeği olanlar.....	23
Tablo 4.5. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen ve sağlıklı bebeği olanlar.....	24
Tablo 4.6. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen annelerin yaş dağılımları.....	24

ÖZET

Prenatal ikili ve üçlü tarama testi yaptıran hamilelerin sosyodemografik özellikleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2016.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde yapılan ikili ve üçlü tarama testleri, erken dönemde mevcut anomaliler hakkında fikir verir. Bu çalışmanın amacı, prenatal tarama amacıyla yapılan ikili ve üçlü testlerin pozitif sonuçlarının prenatal dönemde yapılan ilave doğrulayıcı testler, postnatal dönemde bebeğin klinik durumu ve annenin sosyodemografik özellikleri ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada, 2009-2013 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi'nde ikili ve üçlü test yaptıran hamile kadınların test sonuçları arşivden taranarak test sonucu riskli olanlar tespit edildi. Bu sonuçlardan Down sendromu, Trisomi 18, açık spina bifida için risk hesaplamaları belirlenen eşik değerinin üzerinde bulunanlar, pozitif olarak tespit edildi. Bu bireylere ulaşılarak düzenlenmiş olduğumuz ankette yer alan sorular gönüllü katılımcılara soruldu. Çalışmaya dahil edilen hamilelerdeki ikili ve üçlü test sonuçlarındaki pozitif-negatif oranı, kromozom anomali oranı, ayrıca yaş, meslek, akraba evliliği gibi sosyodemografik özellikler incelendi. Arşivden ve anket sorularına verilen cevaplardan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılanlar 18 ila 46 yaş arası olup, yaş ortalaması 29.89 ± 6.56 idi. 219 anne (%69.30) 35 yaş altında, 97 anne (%30.70) ise 35 yaş üstünde idi. Gebelik sayısı ise 1 ila 13 (2.56 ± 1.56) arasında değişmekteydi. Çalışmaya katılan 316 annenin 207'si amniyosentez yaptırmamış (%65.5) olup, amniyosentez yaptıran 109 annenin 6'sının bebeğinde kromozomal anomalinin varlığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, ikili ve üçlü tarama testi pozitif çıkan fakat amniyosentez yaptırmayanların yüksek bir oranda olmasının temelinde bölgesel, sosyolojik ve benzeri nedenlerin olabileceği, ikili ve üçlü tarama testlerinde risk artışı nedeniyle amniyosentez uygulanan hamileliklerin 6'sında (%5.50) kromozom anomalisinin varlığı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Amniyosentez, prenatal tarama testi, anne yaşı, kromozomal anomali.

ABSTRACT

The sociodemographic characteristics of the pregnant women who double and triple prenatal screening test, Necmettin Erbakan University, Institute of Health Sciences MSc. Thesis in Department of Medical Biochemistry, Konya, 2016.

Double and triple prenatal screening tests which are applicable during first and second trimesters of pregnancy predict existent abnormalities at early stage. The aim of this study is to investigate the relationship between positive results of double and triple tests, further confirmatory tests during prenatal phase, postnatal status of babies and maternal age.

In this study, double and triple test results of pregnant women who were admitted to Meram Faculty of Medicine during 2009-2013 period were scanned from archive and test results indicating risk were detected. From these results, those which were above cut-off values for Down syndrome, Trisomy 18, open spina bifida were determined. A questionnaire was carried out with voluntary participants by reaching to these individuals. Positive-negative result ratio of all double and triple test results and sociodemographic features such as age, occupation, presence of consanguineous marriage were investigated. All data from archive and answers from survey questions were assessed statistically.

Participants of the study were 18 to 46 years old and their average age was 29.89 ± 6.56 . 219 of them (69.30%) were under 35 years of age whereas 97 of them (30.70%) were above 35 years of age. Number of pregnancies were scaling between 1 to 13 with an average of 2.56 ± 1.56 . 207 of 316 mothers (65.5%) were not undergone amniocentesis, whereas 6 babies with chromosomal abnormalities were detected among 109 mothers who were undergone amniocentesis.

In conclusion, there may be regional, sociological and such that reasons for those who were not undergone amniocentesis despite positive double and triple test results. 6 (5.50%) chromosomal abnormalities were detected among pregnancies with increased risk assessment with positive double and triple results.

Key Words: Amniocentesis, prenatal screening test, maternal age, chromosomal abnormality.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte olan fetüsün yapısal ve fonksiyonel anomalileri prenatal tanı yöntemleri ile araştırılmaktadır. Prenatal tanı yöntemleri invaziv ve noninvaziv olmak üzere iki kısımdan oluşur. Tüm invaziv tanı yöntemlerinde belirli oranlarda fetal kayıp riski mevcuttur. Bu amaçla, günümüzde bazı ultrasonografik bulgular ve maternal serumdaki bazı biyokimyasal belirteçlerle birlikte ikili, üçlü testler kullanılmaktadır.

Konjenital anomaliler pediatrik popülasyonun sağlık problemleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Maternal biyokimyasal belirteçlerin prenatal taramada kullanımının temeli, canlılardaki tüm biyokimyasal işleyişlerin genetik yapı ile sıkı ilişki içerisinde olması prensibine dayanmaktadır.

Trizomi 21 taramasında ilk olarak 1970'li yılların başında ileri anne yaşı kullanılmıştır. 35 yaş üzerindeki gebelere amniyosentez önerilmiştir. Bu gelişmeleri takiben sadece anne yaşının değil, aynı zamanda anne kanındaki çeşitli fetoplasental marker değerlerinin göz önüne alınmasıyla yeni tarama teknikleri 1980'li yılların sonuna doğru kullanılmaya başlanmıştır. 16. Gebelik haftasında (ikinci trimester) anne kanındaki alfa fetoprotein (AFP), ankonjuge estriol (uE3), human koryonik gonadotropin (hCG) (total ve serbest β) ve inhibin A'nın median değerlerinin trizomi 21'li gebelerde normallerden anlamlı şekilde farklı düzeylerde bulunması bu yöntemle riskli grubun belirlenebilmesine olanak sağlandı. Daha sonra 1990'lı yıllarda anne yaşı ve 11-13⁺⁶. hafta arasında ölçülen fetal NT ve anne kanının biyokimyasal analizini (serbest β -HCG ve "pregnancy associated plasma protein" (PAPP-A)) içeren ilk trimester tarama testi kullanılmıştır. Tarama testi pozitif (risk hesabı yüksek çıkan) çıkan gebelere doktoru tarafından amniyosentez yaptırması önerilir (Çiçek 2007).

Bu çalışmada; doğum öncesi dönemde yapılan ikili ve üçlü tarama test sonuçlarındaki pozitif-negatif oranı, yaş, meslek, akraba evliliği gibi sosyodemografik özelliklerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetik Hastalıklar ve Sınıflandırılması

Genetik, kişilerde kalıtım yoluyla geçen değişiklikleri inceleyen ve yalnızca hasta ile değil yakınları ile ilgilenilmesini gerektiren bir disiplindir. Bir kişinin genotipi onun genetik yapısıdır. Fenotip bir genotipin morfolojik, biyokimyasal veya moleküler bir özelliği olarak gözlenen şeklidir. Genetik bilginin içeriğinde ufak bir değişiklik fenotipte değişikliğe yol açar.

Genetik birim DNA, hücre çekirdeğinde hücre bölünmesi sırasında histon proteinlerine sarılmasıyla yoğunlaşarak kromozom yapısını oluşturur. Somatik hücreler diploittir, $2n$ kromozom taşırlar. Gametler haploittir, n kromozom taşır. Kromozom sayısı ve yapı düzensizlikleri hem somatik hücrelerde hemde gametlerde görülür. Kalıtsal özellikler ya da hastalıklar bir genin allellere (tek gen kalıtım), birden fazla genin allellere (çok genli kalıtım), kromozomların yapı ve sayısındaki değişikliklere bağlı olmak üzere başlıca üç mekanizmaya dayanır (Kasap ve ark. 2010)

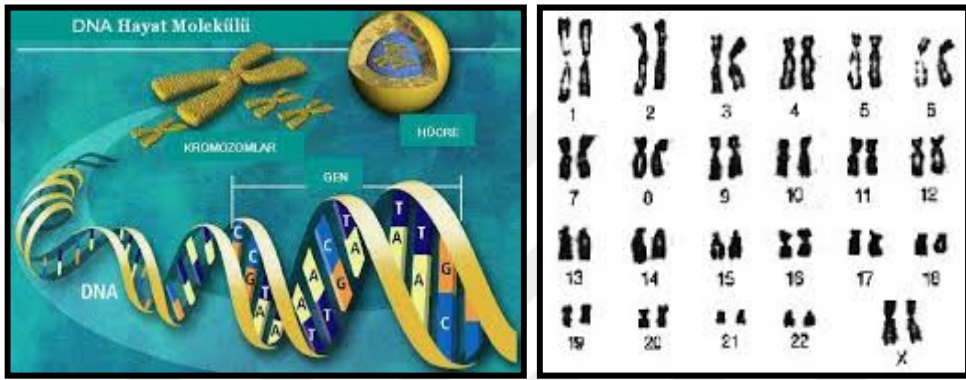
2.1.1. Tek Gen Hastalıkları

Tek gen defektleri, mutant genler tarafından oluşturulur. Tek gen mutasyonuna bağlı hastalıklar otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant, X'e bağlı resesif olmak üzere 4 kalıtım şekli vardır. En sık görülen genetik hastalık otozomal resesif hastalıklardır. Doğacak çocuklarda hastalığın görülme oranını etkileyen faktörlerden biri akraba evlilikleridir. Sebep genetik bilgide tek bir hatadır (Beksaç ve ark. 2001).

2.1.2. Kromozom Hastalıkları

Kromozom, hücre çekirdeğinde hücre bölünmesi sırasında DNA'nın bölünme evresine geçtiği andan itibaren kromatin iplikçilerinin spiral şeklinde kıvrılıp, kalınlaşım ve yoğunlaşmasıyla oluşur. İnsan somatik hücrelerinde 23 çiftten oluşan toplam 46 kromozom vardır. Bu 23 çiftin 22'si erkekler ve kadınlarda benzerdir, otozomal kromozomdur. Diğer çift ise gonozomal kromozomlardır (kadınlarda XX, erkeklerde XY) (Şekil 1) (Kasap ve ark. 2010). Klinik olarak önemli olan

kromozomal sayı ve yapı düzensizlikleri hem somatik hemde gametlerde hücre bölünmesindeki hatalar sonucu ortaya çıkar. Bu değişiklikler sitogenetik yöntemlerle saptanır. Kromozom anomalileri aileden gelebileceği gibi sonradan gerçekleşebilir Hücredeki kromozomların özdeş çift kromozomlar halinde eşlendikten sonra belli bir düzene göre sıralanmasına karyotip denir. Bireyin kromozom sayısı, şekli, büyüklüğü onun karyotipini ifade eder, karyotiple bazı kromozom hastalıklarının teşhisi yapılır (Kasap ve ark. 2010).



Şekil 1. Normal karyotip

2.1.2.1. Yapısal Kromozom Anomalileri

Kromozomdaki yapısal düzensizlikler, hücre döngüsünün herhangi bir evresinde bir veya daha fazla kromozomda oluşan kırılma ve yeniden düzenlenmeler şeklinde ortaya çıkarlar. Kromozom anomalileri;

- **Delesyon:** kromozom yapısında bir parçanın kaybolmasıdır.
- **Dublikasyon:** bir kromozomun bir parçasının kendini eşlemesiyle ve fazla genetik materyal oluşturmasıyla sonuçlanan düzensizliktir.
- **Translokasyon:** bir kromozomun ya da kromozom parçasının diğer bir kromozom ile birleşmesiyle meydana gelir.
- **İnversiyon:** kromozomda bir kısmın kopup ters dönüp sonra tekrar aynı yere birleşmesidir (Kasap ve ark. 2010).

2.1.2.2. Sayısal Kromozom Anomalileri

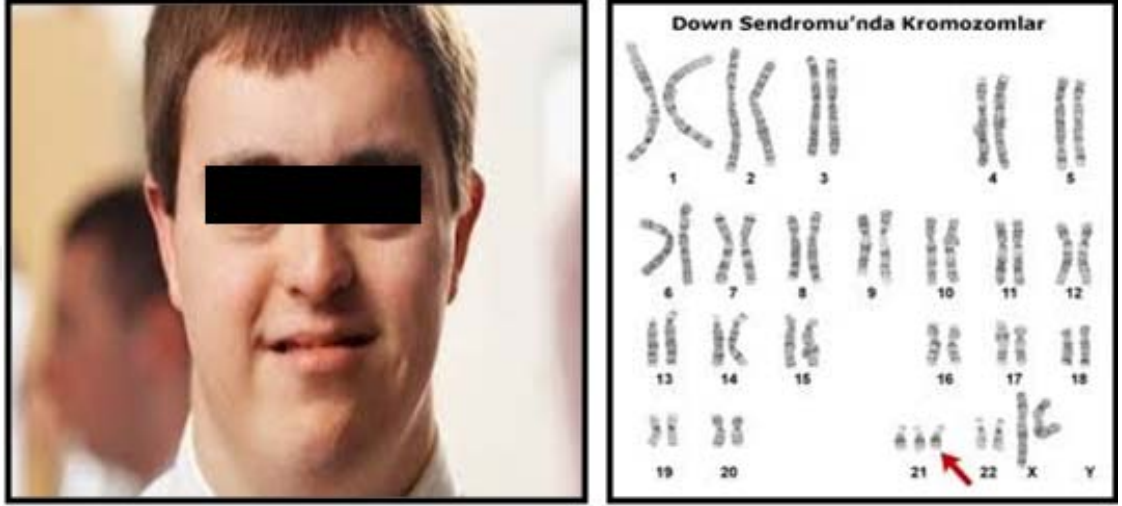
İnsan eşey hücrelerinde 23 tane kromozom bulunur. Bu sayı insan için haploit (n) sayıdır. İnsan vücut hücrelerindeki kromozom sayısı, eşey hücrelerindeki sayının iki katı yani diploit ($2n=46$)'dir. Kromozom sayısındaki değişimler iki şekilde olur. Kromozom sayısındaki artış veya azalışlar, temel kromozom sayısının tam katları kadar oluyorsa buna öploidi, temel kromozom sayısının katları kadar olmuyorsa bunada anöploidi denir. Anöploidi kromozom bozuklukları arasında en sık görülenidir. Klinik olarak tanı konulan tüm gebeliklerin %3-4'ünde bulunur. Homolog kromozomlardan birinin eksikliğinde monozomi, bir kromozom fazlalığında trizomi oluşur (Kasap ve ark. 2010). Anöploidi hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan kusurlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu kusurlar iki yolla oluşmaktadır. Bunlar; kromozom ayrılamaması (nondisjunction) ve anafazda gecikmesidir. İkisi de hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan kazalar ve yanlışlıklardır. Bu olay hem mitoz hemde mayoz bölünmede görülür. Kromozom ayrılamamasının en çok görüleni ve önemli olanı mayoz hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkanıdır. Mayoz bölünmede kromozomların veya kardeş kromatidlerin ayrılamamasının en önemli nedeni artan anne yaşıdır, baba yaşının bölünememe olayında çok düşük etkisi vardır. Anöploidi kromozomlardaki artma ve eksilmeye göre hiperploidi ve hipoploidi olmak üzere iki gruba ayrılır. En sık rastlanan hiperploidi trizomi ve tetrazomi şeklindedir. Hipoploidinin en sık rastlanana monozomidir. Anöploidi fiziksel gelişim geriliğine, zeka geriliğine yol açar (Kasap ve ark. 2010).

2.1.2.3. Trizomik Sendromlar

A. Down Sendromu

İlk kez 1866'da London Down tarafından tanımlanan Down sendromu bireylerin bir yaşından fazla yaşayabildiği insanlardaki tek otozomal trizomidir. Bu hastalık G grubu kromozomlarından kromozom 21'deki trizomi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kişilerin dış görünümü birbirine çok benzer tipik olarak boyları kısadır. Fiziksel, psikomotor ve zihinsel gelişimleri geri kalmıştır ve kasları zayıftır. 50 yaşına kadar yaşayanları vardır ama genellikle yaşamları kısadır (Şekil 2).

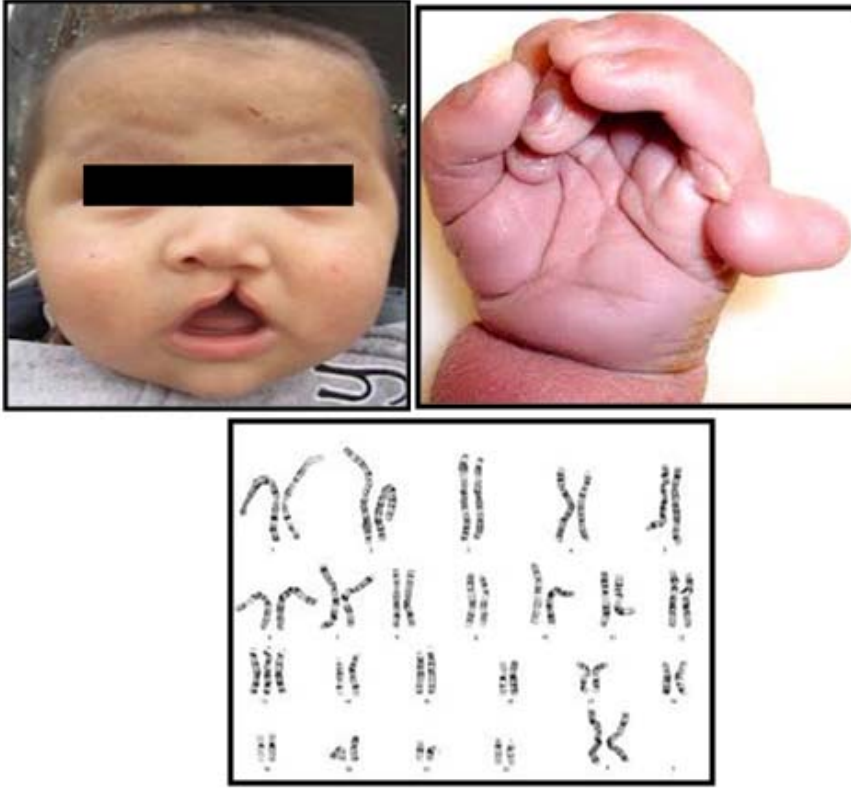
Down sendromlular solunum yolu ve kalp malformasyonlarına yatkındır. Down sendromlu yetişkin bireylerin ölüm nedeni çoğunlukla Alzheimer hastalığıdır. Hastalığın özgün nedeni kromozom 21'in mayoz sırasındaki ayrılmama durumudur. Anne yaşı ile down sendromlu çocuk doğumu arasında ilişki vardır (Klug ve Cummings 2002).



Şekil 2. Down sendromlu çocuğun yüz görünümü ve karyotipi

B. Patau Sendromu

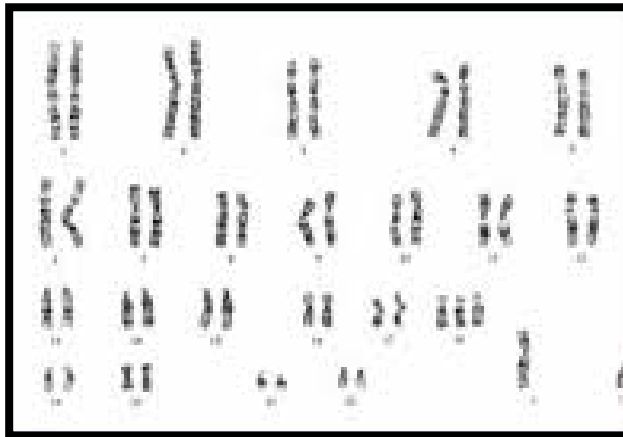
1960'da Klaus Patau ve arkadaşları karyotipi 47 kromozom olan ciddi gelişim bozukluğu bulunan bir bebek incelemişler. İlave kromozom orta büyüklükte D grubundan kromozom 13 olduğu saptanmış (47,+13). Kromozom 13'deki bu trizomi, Patau sendromu olarak adlandırıldı. Hasta bebeklerde zihinsel gerilik, sağırılık karakteristik olarak yarı dudak ve damak, çoklu parmak yapısı görülmektedir. Bebekler ortalama 3 ay yaşar (Şekil 3) (Klug ve Cummings 2002).



Şekil 3. Trizomi 13 taşıyıcısı çocuğun yüz görünümü ve karyotipi

C. Edwards Sendromu

1960'da John H. Edwards ve arkadaşları tarafından kromozom 18 olan E grubundaki bir kromozomda trizomi tesbit edilmiştir (Şekil 4). Bu değişikliğe Edward sendromu (47,+18) denir. Bu bebekler normal bebeklere göre daha küçüktür. Ömürleri 4 aydan daha kısadır. Ölüm nedenleri zatürre ya da kalp yetmezliğidir, yapılan bir çalışmada 143 vakadan %80'nini kızların oluşturduğu bulunmuştur (Klug ve Cummings 2002).



Şekil 4. Edward sendromlu fetüse ait karyotip

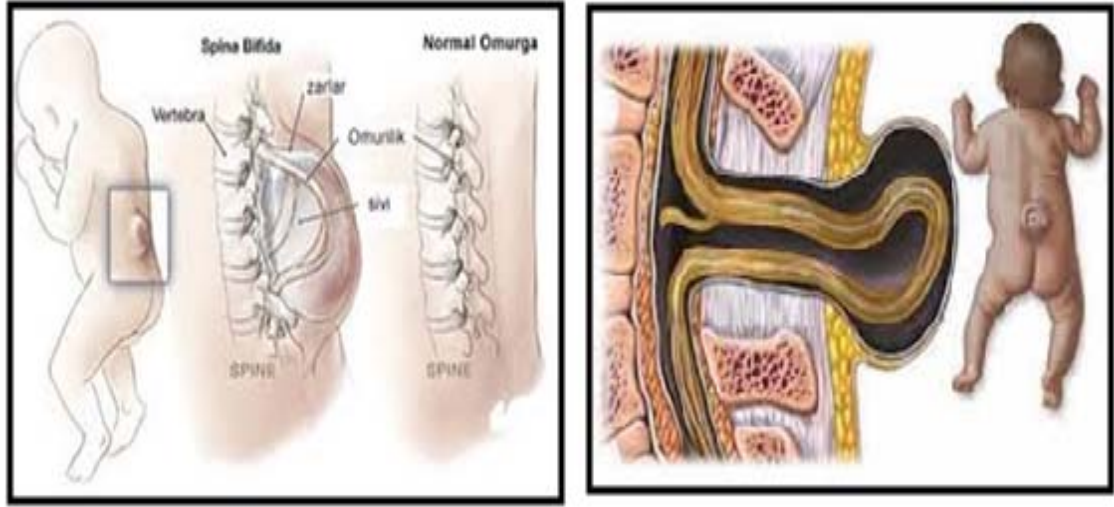
2.1.3. Multifaktöriyel Hastalıklar

Multifaktöriyel kalıtım, mendel kalıtım örneklerinden farklı olarak bazı özelliklerin ortaya çıkması çok sayıda gen ve gene bağlı olmayan faktörün etkisi ile gerçekleşir. Normal özelliklerin ve doğumla gelen (Konjenital) malformasyonların çoğu bu yolla aktarılır. Aynı zamanda çevre faktörleride sorumludur. Multifaktöriyel hastalıklar ailelerde tekrarlamaya meyillidir. (Kasap ve ark. 2010).

2.1.4. Nöral Tüp Defektleri

Nöral tüpün normal olmayan defektif kapanması çeşitli derecelerde ortaya çıkar. Eğer kapanma kusuru sefalik uçta (anterior nöropor) ise anensefali oluşur. Kapanma yetersizliği daha aşağılara inerse spina bifida oluşur (Şekil 5). Anensefalik olgularda fetal yaşam hemen daima ölü doğum ya da neonatal ölümlle sonuçlanır. Spina bifidalı olguların % 80 kadarında hidrosefalus ortaya çıkar (Başaran ve ark. 1992).

Nöral tüp defektlerinin sıklığı coğrafi farklılıklar gösterir. Epidemiyolojik bulgular ve genetik analizler nöral tüp defektlerinin önemli derecede çevresel komponentli multifaktöriyel kalıtmı olduğunu gösterir. En önemli çevresel komponentlerden birisi maternal folik asit düzeyidir. Folik asit tedavisi ile sonraki yüksek riskli gebeliklerin tekrarlama riski azaltılabilir. Nöral tüp defektlerinin prenatal tanısı ayrıntılı bir ultrasonografik inceleme ve amniyotik sıvıda biyokimyasal analiz (alfa-fetoprotein ve asetilkolinesteraz) ile yapılabilmektedir (Başaran ve ark. 1992).



Şekil 5. Nöral tüp defekti

2.1.5. Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS)

Smith-Lemli-Opitz Sendromu genital ve ekstremiteler anomalileri ile fasiyal dismorfizm gibi ciddi malformasyonların bulunduğu otozomal resesif geçiş özelliği gösteren doğumsal bozukluktur. İlk defa 1964 yılında tarif edilmiştir. Kolesterol biyosentezinin son basamağındaki 7- dehidrokolesterolü (7DHK) kolesterole çeviren 7 DHK redüktaz enziminin doğuştan eksikliğidir. Görülme sıklığı 1/20.000-1/60.000 arasında değişir. Sendromda görülen belirgin anomaliler tipik yüz görünümü, düşük kilolu, yarı damak, büyüme geriliği, mental gerilik, değişen kas tonusu, adrenal büyüme, karaciğer fonksiyon bozuklukları, beslenme güçlüğü, kusma ve morarmadır (Jones 2006).

2.2. Doğum Sonrası Ortaya Çıkan Genetik Hastalıkların Prenatal Tanısı

Prenatal tanı, fetus yaşama sınırına ulaşmadan önce (24. Gebelik haftası) fetüste varolan problemlerin tanınmasıdır. Prenatal tanı, özellikle risk taşıyan gebeliklerde bebek anne karnındayken tanı konulmasıdır. Birçok fetal anomali prenatal dönemde tanınabilmekte, gelişen teknoloji ile birçok patolojinin prenatal dönemde tedavisi gerçekleştirilmektedir. Gelişmekte olan fetüsün yapısal ve fonksiyonel anomalileri, prenatal tanı yöntemleri ile araştırılabilmektedir. Prenatal tanı yöntemleri invaziv ve noninvaziv olmak üzere ikiye ayrılır (Çiçek ve Mungan 2007).

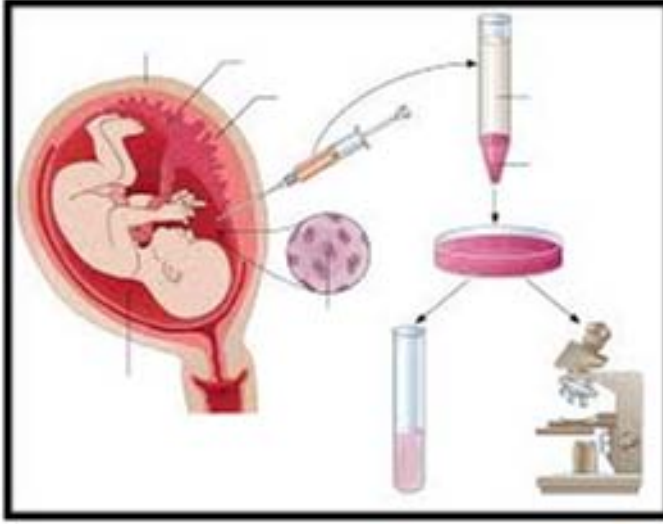
2.2.1. İnvaziv Yöntemler

İnvaziv yöntem fetüs ve fetüse bağlı yapılara doğrudan müdahale demektir. Ancak fetüse müdahale cerrahi girişimdir. İnvaziv yöntem değişik biyolojik dokuların elde edilmesidir. Prenatal tanıda invaziv yöntemlerle alınan biyolojik materyallerin incelenmesinde farklı teknikler kullanılmaktadır (Beksaç ve ark. 2001). İnvaziv tanı yöntemleri arasında amniyosentez, koryon villus örnekleme, kordosentez ve nadir uygulanan fetal doku biyopsisi bulunmaktadır. Tüm invaziv tanı yöntemlerinde belirli oranlarda fetal kayıp riski mevcuttur. Bu nedenle bu tanı yöntemlerinin kullanılacağı hastaların seçimi oldukça önem taşır (Çiçek ve Mungan 2007).

2.2.1.1. Amniyosentez

İnvaziv tanı testleri arasında ilk uygulanan teknik amniyosentezdir. Sıklıkla 14-22. gebelik haftaları arasında uygulanan bir yöntemdir. Amniyon sıvısı amniyon zarındaki hücreler, desidual hücreler, desidual oluşumlar, fetüsün kendinden salgılanan sıvılar ile oluşur. Plesanta, umbilikal kord ve fetüs gözönünde tutularak ultrason eşliğinde 20-22G (gaug) spinal iğneler ile amniyon sıvısı aspire edilir (Şekil 6). 14-22. gebelik haftalarında uygulanır. Erken amniyosentez ise 11-13. gebelik haftasında yapılmaktadır.

Fetal hücrelerin kaynağı, fetüsün cilt ve mukozasından dökülen hücreler, idrar, amniyon zarı ve fetal hematopoetik sistem hücreleridir. Santrifüjle çöktürülen bu hücreler değişik kültür ortamlarına aktarılarak elde edilen hücrelerden genetik analiz yapılır (Beksaç ve ark. 2001). Yüzde doksan dokuz (%99) tanı doğruluğu ve yüksek oranda güvenilir bir yöntem olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Çiçek ve Mungan 2007).



Şekil 6. Amniyosentezin yapılışı.

2.2.1.2. Koryon Villus Örnekleme (Cvs)

Chorion frondosumdan transservikal veya transabdominal olarak elde edilen chorion villuslar mitotik olarak aktif olan hücreler (sitotrofoblast dokusu) içerir. Genellikle 11.-12. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Erken gebelik haftalarında sonuç verir. Koryon villus örneklemesinin endikasyonları amniyosenteze benzer. Tek fark amniyosentezde elde edilen hücreler fetüsten amniyon sıvısına geçmiş olan hücrelerdir, CVS işleminde plasental hücreler elde edilmektedir (Beksaç ve ark. 2001).

2.2.1.3. Kordosentez

Daffos ve ark. 1983'de kordosentez olarak bilinen perkutan umbilikal kan örneklemesini tanımlamışlardır. Bu yöntemin amniyosentez ve koryon villus örneklemesinden önemli bir farkı daha ileri gebelik haftasında (18-21 haftalar arası) yapılabilmesidir. Bu işlemde genellikle 18-20G (gaug) iğne kullanılır. Ultrasonografi eşliğinde plasental köke yakın yerden umbilikal venden uygun iğne ile kan örnekleme yapılır (Çiçek ve Mungan 2007).

Fetal anomalilerin belirlenmesi, ciddi büyüme geriliği, konjenital enfeksiyon, trombositopeni, kesin genetik hastalıklar koryon villus örneklemesinin endikasyonlarının bir kısmını oluşturur. Bu yöntemle karyotip analizi 24-48 saat içinde alınabilmektedir (Çiçek ve Mungan 2007).

2.2.1.4. Fetal Doku Biyopsisi

Fetüsü etkileyen bazı genetik durumların tanıları moleküler yöntemlerle konulamamaktadır. Bu gibi durumlarda prenatal tanı ultrason eşliğinde fetal deri veya kastan yapılacak olan biyopsi ile konulur. Mitokondriyal myopati, epidermosa bülloza gibi bazı hastalıkların prenatal tanıları bu yöntemle konur (Çiçek ve Mungan 2007).

2.2.2. Noninvaziv Tanı Teknikleri

Prenatal tanı amacıyla anne kanından fetal hücre elde edilmesi ve gebelik boyunca ultrasonografi görüntüleme noninvaziv tekniklerdir.1950’li yıllardan beri maternal kanda fetal hücreler tesbit edilebilmektedir. Her gebede belli miktarda fetal hücre dolaşıma katılır. Ancak elde edilen fetal hücreler anne hücreleri ile karışık olduğundan sitogenetik analiz yapmak mümkün değildir. Maternal serum biyokimyasının prenatal taramada kullanımının temeli, canlılardaki tüm biyokimyasal işleyişlerin genetik yapı ile sıkı ilişki içerisinde olması prensibine dayanır (Çiçek ve Mungan 2007).

2.2.2.1. Ultrasonografik Tarama

Gebelik boyunca kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Ultrasonografik ses dalgalarıyla fetüsün iç ve dış organlarının incelenmesiyle anomali tesbit edilir. Her üç trimesterde kullanılır, invaziv yöntemlerde de yardımcıdır. Anormal ultrason (US) bulgularında en sık rastlanan kromozom anomalileri trizomi21, trizomi18, trizomi13, 45X, dengesiz yapı anomalileridir. Konjenital malforme fetuslarda kromozom anomalisi sık görüldüğü için, ultrasonografi kromozom anomalili fetüslerin tanısında önemlidir (Atasü ve Öçer 2000).

Günümüzde 10-12., 20-22. ve 30-32. Gebelik haftalarında ultrasonografi yapılmaktadır. İlk iki ultrasonografi konjenital malformasyonların ve kromozom anomalilerinin tanısına yöneliktir. İlk trimesterde kromozom anomalileri için en önemli belirteç ense derisinin subkutan kalınlığıdır. Bu kalınlık 10-14. Gebelik haftaları arasında en ideal sagittal planda servikal omurga üzerindeki deri arasında ölçülür (Atasü ve Öçer 2000).

Ölçülen subkutan deri kalınlığı 3 mm ve daha fazla ise yaşa bağılı risk 10 misli artmaktadır kalınlık arttıkça kromozom anomalisi riskide artar (Atasü ve Öçer 2000).

Nukal saydamlık (Nuchal Translucency (Nt)) : NT fetal boynun arkasındaki subkutan sıvı toplanmasının ultrasonografik görünümüdür. İlk trimesterde kromozom anomalileri için en önemli belirteç, ense derisinin subkutan kalınlığıdır. Fetal NT gebelik haftasına ve baş-popo uzunluğuna “crown-rump length” (CRL)’e bağılı olarak artar. Trizomi 21’li fetüslerin %21-80’inde oksiput hizasında ense derisi kalınlığının 6 mm den fazla olduğu bildirilmiştir (Atasü ve Öçer 2000). Ölçülen NT değerine göre Down sendromu riski hesaplanırken önce ultrasonla ölçülen değerle fetusun CRL’ine göre beklenen ortalama değer arasındaki fark (delta değeri) bulunur. Bu delta değerine karşılık gelen risk katsayısı (likelihood ratio) daha önceden normal ve anormal fetüslardan alınan ölçümlere göre hesaplanır, risk katsayısı anne yaşına spesifik risk ile çarpılarak fetusun Down sendromu ile doğma riski bulunur (Atasü ve Öçer 2000).

Fetal nazal kemik yokluğu ya da hipoplazi: Ultrasonografik olarak ilk trimesterde fetüsün nazal kemiğinin olup olmadığının gözlenmesine dayanmaktadır. Trizomi 21 taramasında nazal kemik incelemesinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu, invaziv test ihtiyacını azalttığı saptanmıştır. Nazal kemiğin oluşması çevreleyen fonksiyonel matrikse bağılıdır. Trizomi 21’li fetüslerde yapılan histolojik çalışmalarda kemiğin ekstrasellüler matriks yapısında bozukluklar saptanmıştır. Genin yapısındaki bozukluktan kaynaklanan süperoksit dismutaz artışı, hyalüronik asit artışına yol açmaktadır (süperoksit dismutaz, hyalüronik asitin serbest radikallerce parçalanmasını önleyerek artışına yol açar) (Çiçek ve ark. 2012).

Nukal cilt katlanması: Fetüste nukal cilt katlantıları ultrasonografi ile ilk olarak 1985’te Benacerraf ve meslekdaşları tarafından incelenmiş. Down sendromlu yenidoğanların %80’inde artmış nukal cilt katlantısı kalınlığı görülür, ölçümler 15-21. gebelik haftalarında yapılır. Nukal cilt katlantısı kalınlığı kafatası kaidesinin dışından deri dış yüzeyine kadar işaretlenerek ölçülür. 6 mm ve üzeri anormal değerlendirilir (Benacerraf 1985).

2.2.2.2. Biyokimyasal Tarama

Fetal anomalilerin tesbiti için ultrasonografinin yanı sıra biyokimyasal tarama testlerinin de kullanılması ile daha iyi gebelik sonuçları elde edilmiştir (Kurtoğlu ve Perçin 2012). İlk olarak Merkatz ve ark. 1984 yılında düşük maternal serum AFP düzeyleri ile fetal trizomileri arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (Atasü ve Öçer 2000). Maternal serum biyokimyasının prenatal taramada kullanımının temeli, canlılardaki tüm biyokimyasal işleyişlerin genetik yapı ile sıkı ilişki içerisinde olması prensibine dayanmaktadır (Çiçek ve Mungan 2007).

I- İkili tarama testi (İlk trimester tarama testi)

İkili tarama testi gebeliğin erken döneminde mevcut anomaliler hakkında bilgi verir. Gebeliğin 11-14. haftaları arasında maternal serum PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein –A) ve beta-HCG değerleri ölçülür. Genellikle anne yaşı ve nukal translusensi ile kombine edilerek anomali riski tayini yapılır (Kurtoğlu ve Perçin 2012).

PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein–A): Gebeliğe ait bir tür plazma proteindir. PAPP-A, normal gebeliklerde ilk olarak 8. Haftada trofoblastlardan salgılanır ve maternal serumda tespit edilir (Kurtoğlu ve Perçin 2012). Matür PAPP-A 1546 aminoasitten oluşur. PAPP-A'nın plasental büyüme ve fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir (Afacan 2008). Anne kanındaki PAPP-A düzeyi ilk gebelik yarısında sürekli artmaktadır. Her gebelik haftası için belirlenmiş farklı PAPP-A düzeyi ve bu düzeye karşılık gelen olasılık oranı vardır. İlk defa 1992'de Wald birinci trimesterde bakılan PAPP-A 'nın down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmüştür (Beksaç ve ark. 2001).

Serbest beta-HCG (human coryonik gonodotropin): Beta HCG sinsityotrofoblastlardan salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur (Kurtoğlu ve Perçin 2012). Plasenta tarafından bu protein glikozillenecek yarı ömrü uzamaktadır HCG' nin alfa ve beta subüniteleri bulunmaktadır. Alfa subüniti FSH, LH ve TSH'nin alfa subünitleriyle aynıdır. Beta HCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır. %1'den azı serbest formdadır. Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 IU/L seviyesinde bulunur. 8-10.gebelik haftalarında 100.000IU/L olan

maksimum seviyeye çıkar, 18-20. gebelik haftalarında seviyesi 10.000-20.000 IU/L'ye düşmektedir. Gebeliğin ilerlemesi ile anne kanındaki serbest beta HCG seviyesi giderek azalır. Beta HCG'nin gebelikte bilinen en önemli fonksiyonu luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır. Down sendromlu etkilenmiş gebeliklerde, 1.ve 2. trimesterlarda serbest beta HCG seviyesi kromozomal olarak normal fetüs taşıyan gebeliklere oranla yüksektir (Afacan 2008).

II -Üçlü tarama testi (İkinci trimester tarama testi):

Maternal serumda alfa fetö protein (AFP), beta HCG, serbest estriol (E3) değerlerinin ölçülmesi ve bu değerlerin ultrason varlığında maternal yaş, spesifik risk ile kombine edilerek hastaya özel risk yüzdesi belirlenmiştir (Şilteler ve ark. 2010). Gebeliğin 16-20. haftaları arasında alınan maternal kan örneği Trizomi 21, 18 ve nöral tüp defektlerinin taranmasında kullanılabilir (Çiçek ve ark. 2012).

Maternal serum AFP, HCG, E3 değerleri gebelik haftasına göre değişir. Gebeliğin 2. trimesterında AFP ve E3 giderek artarken HCG düzeyi giderek azalır. Bu yüzden her bir gebelik haftası için ölçülen düzey yerine toplum medianına göre karşılaştırma yapılır (Atasü ve Öçer 2000).

Alfa Fetö Protein (AFP): Fetüsün karaciğerinde üretilen bir proteindir. Fetüsün amniyo sıvısına oradan da anne kanına geçer. Gebelik sırasında yavaş ve düzenli artış gösterir. Fetüs kanındaki esas proteindir, erişkin insan kanındaki albumine benzer işlevleri vardır. Down sendromu ve trizomi 18 anne serumundaki AFP seviyesi düşer (Atasü ve Öçer 2000).

Estriol (E3): Östrojenlerin insandaki en önemli sentez yeri over ve plasentadır. Over hücrelerinin tamamına yakını kolesterolden östradioli oluşturan enzimlerin tümünü bulundurmaktadır. Östrojenlerin kimyasal yapısı 18 karbonludur. Östrojenik aktiviteye sahip 3 çeşit östrojen vardır. Bunlar: Östron (E1) , östradiol (E2) ve östrioldur. Östriol hamilelikte fetoplasental birimde sentez edilir. Fetus adrenalinde sentezlenen DHEA ve DHEASO4 fetus karaciğerinde 16 alfa-hidroksi DHEA oluşturmaktadır. Bu bileşik daha sonra plasentada östradiol ve östriole dönüşmektedir. Plasental dolaşım ile anne karaciğerine ulaşan östriol glukuronik asit

ile konjuge olarak idrarla dışarı atılır. Östriol embriyonun erken dönemlerinde hücrelerin çoğalmasını ve embriyonun büyümesini sağlar (Onat ve ark. 2002).

III -Dörtlü tarama testi (İkinci trimester tarama testi):

AFP, E3, HCG ve inhibin A birlikte dörtlü testtir. Dörtlü test de 2. trimesterde yapılır. İnhibin A'nın down sendromlu fetusların anne serumlarında daha çok arttığı gözlenmiştir (Atasü ve Öçer 2000).

İnhibin A: İnhibin bir alfa ve iki beta ünitesinden oluşan heterodimerik bir glikoproteindir. İki matür formu vardır: inhibin A ve inhibin B'dir. Gebelik boyunca anne serumunda sadece inhibin A mevcuttur plasenta ve korpus luteumdan salınmaktadır. Down sendromlu gebelerin serumlarında inhibin A düzeyi artmaktadır (Beksaç ve ark. 2001). Hamile kadınlarda plasentadan inhibin A üretilir, anne adayının kan dolaşımına geçer. Hamile kadınların kanındaki inhibin A düzeyi 8-10. haftalarda pik yapar, 14-30. haftalarda düşer ve gebeliğin sonunda tekrar yükselir. HCG, inhibin A salınımını artırır. Serum inhibin seviyesi trofoblastik hastalıklarda ve down sendromunda artar (Beksaç ve ark. 2001).

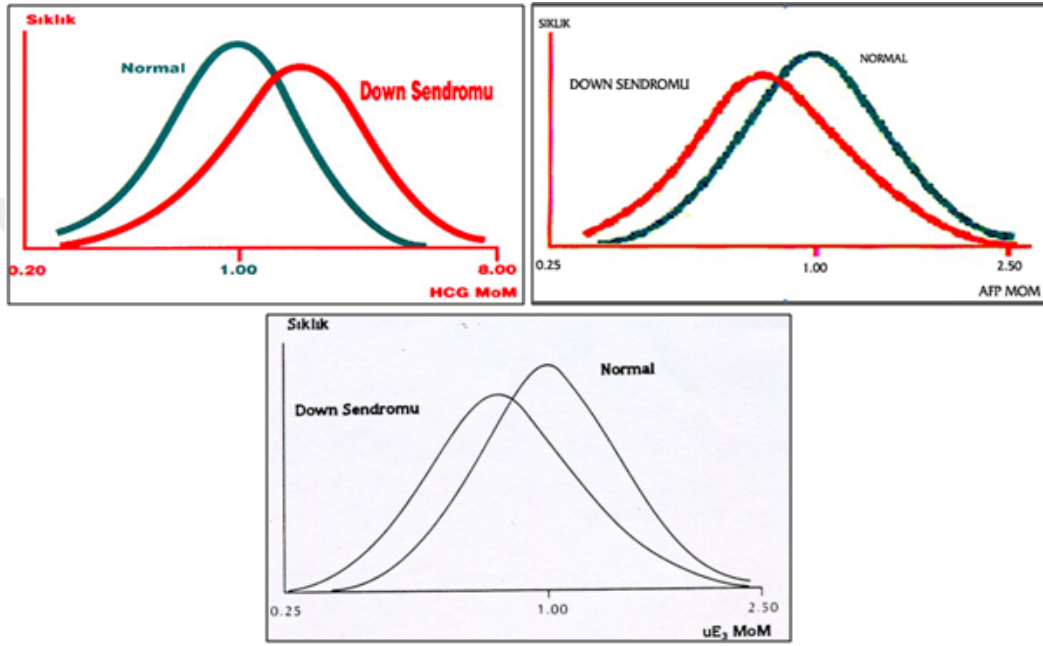
2.2.3. Tarama Testlerinin Risk Hesabı

Maternal serum AFP, HCG, E3 düzeyleri gebelik haftasına göre değişir. Gebeliğin 2. trimesterında AFP ve E3 düzeyleri artarken HCG azalır. Her bir gebelik haftası için ölçülen düzey yerine toplum medianına göre karşılaştırma yapılır, ölçülen değerlerin medianın kaç katı olduğu hesaplanır. Birimi MOM'dur (multiple of median) (Atasü ve Öçer 2000).

Tarama testlerinde ölçülen parametrelerden AFP ve E3 hem Down sendromunda hem de Edwards sendromunda azalırken, HCG ise Down sendromunda artar, Edwards sendromunda ise azalır. Bu parametrelerin her birinin normal gebelikteki dağılımı bir çan eğrisi gösterir. Down sendromunda AFP ve E3 eğrileri sola doğru, HCG ise sağa doğru kayar (Şekil 7) (Atasü ve Öçer 2000).

Risk hesabı yapılırken her bir parametrenin normal toplum medianının katı (MOM) olarak değeri hesaplanır. Mesela, AFP parametresi için risk hesabı, AFP dağılım eğrilerinin bulunduğu grafikte tarama yapılan gebede bulunan MOM

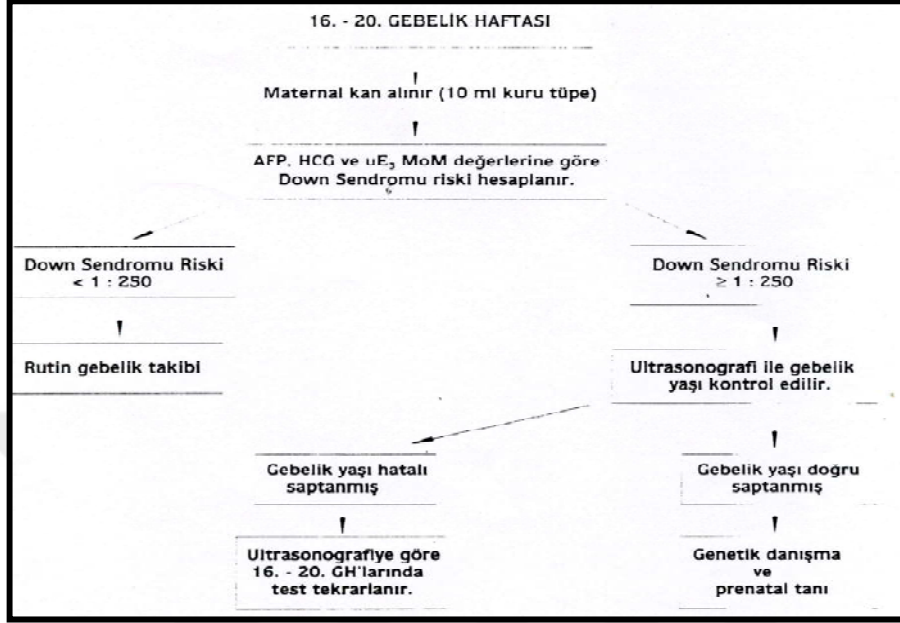
değerinden dikey bir çizgi, bu çizginin normal ve down sendromu eğrilerini kestiği noktaların yükseklikleri karşılaştırılır. AFP için düşük MOM değerlerinde Down sendromu eğrisinin yüksekliği, normal gebeliklerin eğrisinin yüksekliğinden fazla olacaktır. Bu yüksekliklerin oranı AFP için risk katsayısını verir. Bu risk katsayısı, anne yaşına spesifik risk ile çarpılır ve down sendrom riski hesaplanır, her bir parametre için aynı işlem yapılır (Atasü ve Öçer 2000).



Şekil 7. Down sendromunda HCG, AFP ve E3'ün MOM eğrileri.

Maternal serumdaki AFP, HCG ve E3 düzeylerini çeşitli maternal faktörler etkiler. Bunlar annenin kilosu, etnik orjini ve maternal diabetes vb. gibi faktörlerdir. Tarama testi sonucunda risk hesaplandıktan sonra sonuçlar belli bir sınır (cut-off) kullanılarak yüksek risk (tarama pozitif) ya da düşük risk (tarama negatif) olarak gruplanır. Kullanılan sınır değer, değişik tarama programlarından farklı olmakla birlikte çoğunlukla 1:200 ile 1:300 arasındadır. En sıklıkla 1:250 değeri sınır değeridir. Riski bu sınır değerinden daha yüksek olan maternale tanısal testler (amniyosentez gibi) önerilir. Sınır değeri, testin duyarlılığı yanında yalancı pozitiflik değerini de etkiler. Sınır değeri düşük tutulduğunda (1:300) testin duyarlılığı, yani belirleyici değeri artar, ancak yüksek risk grubuna düşenlerin sayısı da artar. Sınır değeri yüksek tutulduğunda ise (1:200) yüksek risk grubuna düşenlerin sayısı azalırken, testin belirleyicilik değeri azalır. Birçok tarama programında taranan

gebelerinin %5 'inin yüksek risk grubuna girmesiyle sonuçlanacak bir sınır değeri seçilir (Atasü ve Öçer 2000).



Şekil 8. İkinci trimesterde Down sendromunun üçlü test ile risk hesaplaması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubunun Belirlenmesi

Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Rutin Laboratuvarında, 2009-2013 tarihleri arasında ikili ve üçlü test yaptıran 18 yaş ve üzeri bireyler çalışmaya dahil edildi. Bu tarihler arasında ikili ve üçlü test yaptıran bütün bireyler arşivden taranarak riskli doğum tanısı alanlar tespit edildi. Bunlardan Down sendromu, trisomi 18, açık spina bifida için risk hesaplamaları, belirlenen cutoff değerinin üzerinde bulunanlar pozitif olarak tespit edildi. Bu bireylere ulaşılarak düzenlemiş olduğumuz anket (EK-A)'de yer alan sorular gönüllü katılımcılara soruldu. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 18.09.2015 tarih ve 2015/330 sayılı kararı ile onayı alındı.

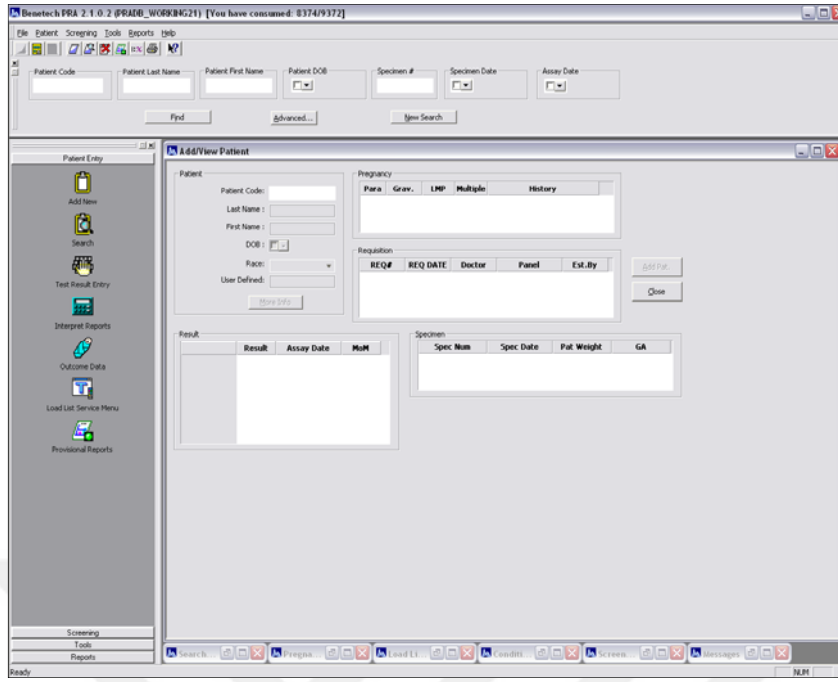
3.2. Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

Serum beta-HCG, AFP ve estriol düzeyleri, Beckman Coulter Unicel DxI-800 marka hormon analizöründe orijinal Beckman Coulter marka ticari kitler kullanılarak kemiluminesans yöntemle ölçüldü.

3.3. Kullanılan Tarama Programı

Benetech PRA (Benetech Clinical Software Solutions, Toronto, Canada)

Kullanılan tarama programı, "**Benetech PRA**" biyokimyasal verileri yorumlayan bir bilgisayar yazılım programıdır. Benetech PRA yazılımı klinik laboratuvarların kullanımı için tasarlanmıştır. Biyokimyasal veriler ve ultrason görüntüleme verilerinin yorumlanmasıyla Down sendromu (trizomi21), Edward sendromu (trizomi18), patau sendromu (trizomi13) ve açık spina bifida gibi konjenital anomalilere sahip fetus riskini tahmin etmek için kullanılır (Şekil 9) (Morris ve ark. 2005).



Şekil 9. Benetech PRA yazılımı.

Tarama testlerinin sonucunda her hasta için ayrı ayrı rapor düzenlenmekte ve bu raporların bir nüshası hastaya verilirken bir nüshası da arşivlenmektedir (EK-B, EK-C).

3.4. İstatistiksel Analiz

Arşivden ve anket sorularına verilen cevaplardan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu amaçla tanımlayıcı istatistik yapılarak, çalışmaya dahil edilen hamilelerdeki ikili ve üçlü test sonuçlarındaki pozitif-negatif oranı, ayrıca yaş, meslek, akraba evliliği, kardeş durumları gibi özellikler incelendi. Bütün bu incelemeler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde 2009-2013 yılları arasında toplam 18463 hamile bayana ikili ve üçlü tarama testi yapılmıştır. Yapılan incelemede 18463 bireyden 8211 (%44.47)'inin iletişim ve rapor bilgilerinin eksik olduğu tespit edilmiştir. Tarama testi yaptıranların 15342 (%83.10)'si üçlü tarama testi, 3121 (%16.90)'i ise ikili tarama testi yaptırmıştır. Üçlü tarama testi yaptıran hamilelerin 665 (%3.60)'ünün sonucu pozitif çıkmıştır. İkili tarama testi yaptıranların ise 110 (%0.60)'unun sonucunun pozitif olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. 2009-2013 Yılları arasında tarama testi sayıları ve oranları.

		Toplam (n)	Oran (%)
Toplam Başvuru	Tarama yapılan hamile sayısı	18463	100
	İletişim ve rapor bilgileri eksik hamile sayısı	8211	44.47
Tarama Testleri	Üçlü test sayısı	15342	83.10
	İkili test sayısı	3121	16.90
Pozitiflik	Üçlü testi pozitif çıkanların sayısı	665	3.60
	İkili testi pozitif çıkanların sayısı	110	0.60
Anket	Pozitif çıkanlardan anketi kabul eden anne sayısı (ikili ve üçlü)	316	40.77
	Pozitif çıkanlardan anketi kabul etmeyen anne sayısı (ikili ve üçlü)	459	59.23
Amniyosentez	Anketi kabul edenlerden tarama testi ile birlikte amniyosentez yaptıranlar	109	34.49
	Amniyosentez sonucu pozitif çıkanların sayısı	6	5.50

İkili ve üçlü tarama testi sonucu pozitif çıkan toplam 775 bireyden 316 (%40.77)'si çalışmaya katılmayı ve anket görüşmesini kabul etmiş, 459 (%59.23)'u

ise çalışmaya katılmayı kabul etmemişlerdir.. Anket görüşmesi yapılan bireylerden 109'u amniyosentez yaptırmış olup, 6 (%5.50)'sının sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Çalışmaya katılanlar 18 - 46 yaş arasında olup, yaş ortalaması 29.89 ± 6.56 idi. Gebelik sayısı ise 1 – 13 (2.56 ± 1.56) arasında değişmekteydi. Çalışmaya konu olan bebeklerin anketin yapıldığı yıla ait yaşayan kardeş sayısı 242 olup, bunlar 1 - 7 (1.75 ± 1.00) arasında yaşayan kardeşe sahiplerdi. Bu bebeklerin, anketin yapıldığı yıla ait ölen kardeş sayısı ise 41 olup, bu sayının 1 - 4 (1.59 ± 0.89) arasında değiştiği tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Anket yapılan gruba ait annelerin yaşları, gebelik ve bebeklerin kardeş sayıları.

	n	Ort.±SD	Minimum	Maximum
Yaş	316	29.89 ± 6.56	18	46
Gebelik sayısı	316	2.56 ± 1.56	1	13
Yaşayan kardeş sayısı	242	1.75 ± 1.00	1	7
Ölen kardeş sayısı	41	1.59 ± 0.89	1	4

Anket görüşmesi yapılan 316 annenin 274 (%86.7)'ü ev hanımı, 42 (%13.3)'si ise çalışan idi. 245 (%77.5) anne akraba evliliği yapmış olup, akraba evliliği yapmamış anne sayısı ise 71 (%22.5) idi. Tarama testi yapılan annelerden 46 (%14.6)'sının ikili test sonucu pozitif, 270 (%85.4)'ünün ise üçlü test sonucunun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Annelerden 207 (%65.5)'si amniyosentez yaptırmamış, amniyosentez yaptıran 109 annenin 103 (%32.6)'nün sonucu negatif, 6 (%1.9)'sının sonucu pozitif olarak gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Annelerden 285 (%90.2)'i gebeliğini normal süresinde tamamlamış, ancak 31 (%9.8)'inin gebeliği miadından önce sonlandırılmıştır. Bu 31 kişiden 6 (%19.4)'sının tarama testi pozitif çıkması nedeniyle, 25 (%80.6)'nin ise diğer nedenlerden dolayı gebelik dönemi erken sonlandırılmıştır. Gebeliği normal süresinde tamamlayıp doğan 285 bebekten 256 (%89.8)'si sağlıklı, 29 (%10.2)'ünün ise doğumsal anomalili olduğu gözlenmiştir. Doğumsal anomalili 29 bebekten 7 (%24.1)'sinin down sendromlu, 2

(%6.9)'sinin spina bifidalı olduğu, 1 (%3.5)'inin SLOS, 19 (%65.5)'unun ise diğer hastalık tanısı aldığı, ayrıca miadında doğan 232 (%95.9) bebeğin kardeşlerinin sağlıklı olduğu, 10 (%4.1)'unun sağlıklı olmadığı bunlardan da ikisinin down sendromlu olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler.

		Toplam (n)	Oran (%)
Meslek	Ev hanımı	274	86.7
	Çalışan	42	13.3
Akraba evliliği	Var	245	77.5
	Yok	71	22.5
Tarama testi	İkili test (+)	46	14.6
	Üçlü test (+)	270	85.4
Amniyosentez	Yaptırmayan	207	65.5
	Negatif	103	32.6
	Pozitif	6	1.9
Gebelik erken sonlandı mı?	Hayır	285	90.2
	Evet	31	9.8
Gebeliğin erken sonlanma nedeni	Genel	25	80.6
	Tarama testi (+)	6	19.4
Çocuk sağlıklı mı?	Evet	256	89.8
	Hayır	29	10.2
Hastalık tanısı	Down send.	7	24.1
	Spina bifida	2	6.9
	SLOS	1	3.5
	Diğer nedenler	19	65.5
Kardeş sağlıklı mı?	Evet	232	95.9
	Hayır	10	4.1

Çalışmaya dahil edilen ve ikili tarama testi sonuçları cut-off değerinin üzerinde (+) olarak bulunan annelere bakıldığında toplam 46 anneden 20'sinin

amniyosentez yaptırdığı bunlardan da 1'inde down sendromu (trizomi 21) tespit edildiği, 26'sının ise amniyosentez yaptırmadığı, doğum sonrasında bunlardan 1'inin down sendromu (trizomi 21) tanısı alan bir bebeğe sahip olduğu gözlenmiştir. Üçlü tarama testi sonuçları cut-off değerinin üzerinde (+) olarak bulunan annelere bakıldığında ise toplam 270 anneden 89'unun amniyosentez yaptırdığı bunlardan da 1'inde trizomi 18 (Edward sendromu), 1'inde ise trizomi 21 (Down sendromu), 3'ünde de diğer yapısal kromozom anomalisi olmak üzere, toplam 5 fetüste kromozom anomalisi tespit edildiği, 181'nin ise amniyosentez yaptırmadığı, doğum sonrasında bunlardan 6'sının trizomi 21, 2'sinin spina bifida 1'inin ise SLOS olmak üzere, toplam 9'unun kromozom anomalisi tanısı alan bebeklere sahip oldukları tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) ve kromozomal hastalık tespit edilen bebeği olanlar.

		İkili test (+)	Üçlü test (+)	Toplam
Amniyosentez yaptıranlar	Amniyosentez (+)	1	5	6
	Amniyosentez (-)	19	84	103
Amniyosentez yaptırmayanlar	Doğum sonrası hastalık (+)	1	9	10
	Doğum sonrası hastalık (-)	25	172	197
Toplam		46	270	316

İkili tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen toplam 46 annenin 39 (%84.8)'u, üçlü testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen toplam 270 annenin ise 217 (%80.4)'si sağlıklı bebeğe sahip olduklarını ifade etmişlerdir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen ve sağlıklı bebeği olanlar.

		Amniyosentez yaptırnanlar	Amniyosentez yaptırmayanlar	Toplam
İkili test (+)	Toplam ikili test sayısı	20	26	46
	Sağlıklı bebek sayısı	19	20	39 (%84.8)
Üçlü test (+)	Toplam üçlü test sayısı	89	181	270
	Sağlıklı bebek sayısı	76	141	217 (%80.4)

Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen toplam 316 annenin 219 (%69.30)'unun 35 yaşı altında olduğu, 97 annenin (%30.70)'inin ise 35 yaşı üstünde olduğu, diğer yandan amniyosentez yaptıran toplam 109 annenin 6 (%5.50)'sında (4'ü <35 yaşı, 2'si >35 yaşı) kromozomal anomalinin varlığı tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tarama testi cut-off değerinin üzerinde (+) tespit edilen annelerin yaşı dağılımları.

		Amniyosentez			Toplam	Oran (%)
		Yaptırmayanlar	Yaptırnanlar			
			(-)	(+)		
Yaşı	<35	145	70	4	219	69.30
	>35	62	33	2	97	30.70
Toplam		207	103	6	316	
Oran (%)			94.50	5.50		

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prenatal tanı, fetal genetik ve dismorfik hastalıkların intrauterin evrede tanınmasıdır. Prenatal tanıda hedef, erken evrede fetüsün sağlığı hakkında kesin ve doğru bilgiler elde etmektir. Gelişmekte olan fetüsün yapısal ve fonksiyonel anomalileri prenatal tanı yöntemleri ile araştırılır. Günümüzde prenatal taraması yapılan hastalıkların en başta gelenleri trizomiler (trizomi 21-18-13) ve nöral tüp defektleri başlığı altında toplanan patolojilerdir (spina bifida, anensefali v.b). Tarama testleri; sağlam bireyler arasındaki belli bir hastalık veya anomali için yüksek riskli grubu saptamak amacı ile kullanılan testlerdir. Bu nedenle kolay uygulanabilir, güvenilirlikleri yüksek ve maliyetleri düşük olmalıdır. Gebelikte yapılan tarama testlerinin hedefi anomalili fetusları mümkün olduğu kadar erken dönemde saptamak ve aileyi bilgilendirmektir. Günümüzde gelişen teknoloji ve bilgi birikimine paralel olarak fetal anomaliler büyük bir oranda ilk trimesterde belirlenebilmektedir. Tarama testlerinin anomali saptama gücü, test için belirlenen eşik değeri ile ilişkilidir. Eşik değeri testinin en düşük yalancı pozitiflik oranı ile en yüksek saptama oranını sağlayan üst sınırıdır. Düşük eşik değeri testin duyarlılığının yanı sıra yalancı pozitiflik oranını artırırken, yüksek eşik değeri testin duyarlılığının yanı sıra yalancı pozitiflik oranını düşürür (Kafkaslı 2004).

Bu çalışmada, Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına 2009-2013 yılları arasında tarama testi yaptırmak üzere başvuran hamileler retrospektif olarak incelendi. Bu dönemde başvuran hamilelerin toplam sayılarının 18463 (üçlü test 15342, ikili test 3121) olduğu ancak bunlardan 8211 (% 44.47)'inin iletişim ve rapor bilgilerinin eksik olduğu görülmüştür. Bu eksikliğin nedenleri irdelendiğinde sekreteryaya kaynaklı, hekim kaynaklı, arşiv kaynaklı veya hasta tarafından verilen iletişim bilgilerinin eksik, hatalı veya değişmiş olması gibi sebepler olduğu tespit edilmiştir. Bu sayının en aza indirilmesi için başka çalışmalar yapılarak, önlem alınmasının gerekliliği kaçınılmazdır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden 665'inde üçlü test 110'unda ise ikili test pozitif olarak tespit edilmiştir. Toplam 775 olan bu bireylere ulaşıldığında ancak 316'sının anket görüşmesini kabul ettiği, diğerlerinin ise kabul etmediği görülmüştür. Görüşmeyi kabul etmeyen anne veya diğer yakınlarının % 59 gibi yüksek bir oranda

olmasının psikolojik, sosyolojik, bilgilendirme eksikliği gibi nedenleri olabileceği, bu durumun hatırlatılmasının ya da duyulmasının istenmemesi gibi kaygılara dayanabileceği düşünülebilir.

Ankete katılmayı kabul eden ve ikili testi pozitif çıkan 46, üçlü testi pozitif çıkan 270 olmak üzere, toplam 316 bireyden 109'unun amniyosentez yaptırdığı, diğerlerinin ise yaptırmadığı gözlenmiştir. İkili ve üçlü tarama testi pozitif çıkan bütün hamilelere amniyosentez yaptırmaları önerisine rağmen, yaptırmayanların % 65.5 gibi yüksek bir oranda olmasının temelinde bölgesel, sosyolojik ve anne adaylarının tarama testinin güvenilirliği ile ilgili endişeleri gibi nedenlerin olabileceği söylenebilir.

İkili tarama testi gebeliğin erken döneminde mevcut anomali hakkında bilgi verir. Gebeliğin 11-14. haftaları arasında maternal serum PAPP-A (pregnancy associated plazma protein A) ve beta HCG değerleri ölçülür. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde ilk üç ay testi biyokimyasal belirteçlerine bakılan 910 hastadan üçünde cut-off değerinin yüksek riskli (1/300) çıktığı ve bu üç kişide anormal amniyosentez sonucu trizomi 21 saptanmıştır. Risk değeri normal çıkan hastalardan hiçbirinde kromozom anomalisi saptanmamıştır (Pala 2012). Çalışmamızda ise, ikili testi cut-off değerinin üzerinde çıkan ve amniyosentez yaptıranların toplam sayısının 19 olduğu, bunlardan da sadece birinde trizomi 21 tespit edildiği görülmüştür.

İkinci trimester taraması geleneksel olarak "üçlü test"e dayanmaktadır. Gebeliğin ikinci trimesterında AFP ve E3 düzeyleri artarken HCG azalır. Üçlü testte, üç maternal serum belirteci AFP, HCG ve uE3 ölçülerek yaşa bağlı hastaya özel down sendromu gibi doğumsal anomali riski hesaplanır. Gebelik yaşı ile bu belirteçlerin değişimini kompanse etmek amacıyla, her bir gebelik haftası için ölçülen düzey yerine toplum medianına göre karşılaştırma yapılır. Ölçülen değerlerin medianın kaç katı olduğu hesaplanır. Birimi MOM (multiple of median)'dur. Maternal serumda Alfa fetoprotein (AFP), beta HCG, serbest estriol (E3) değerleri gebeliğin 16-20. haftaları arasında ölçülür (Palomaki 1987).

Tekcan ve ark. (2014)'nın yapmış oldukları ve 100 annenin (61'i ikili ve üçlü test sonuçları yüksek riskli, 32'si anne yaşının büyük olması, 7'si ise anormal ultrason değerleri nedeniyle) dahil edildiği çalışmada, fetüslerin birinde trizomi 13, ikisinde trizomi 21 ve birinde de yapısal anomalinin varlığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise, üçlü testi cut-off değerinin üzerinde çıkan ve amniyosentez yaptıranların toplam sayısının 89 olduğu, bunlardan da birinde trizomi 18, birinde trizomi 21 ve üçünde de yapısal kromozom anomali olmak üzere toplam beş bireyde kromozom anomalisi tespit edildiği görülmüştür.

İkili ve üçlü tarama testlerinde risk artışı nedeniyle toplam 109 bireye amniyosentez uygulandı, bunlardan 6 olguda (%5.50) kromozom anomalisi saptandı. Bu oran yapılan çeşitli çalışmalarda %3.3-%4.5 arasında değişmektedir. Yayla ve ark. (1999) bu oranı 7 olgu ile %4.2 olarak bulurken, Sjögren ve ark. (1989), 211 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı % 2.5 olarak tespit etmişlerdir. Başaran ve ark. (1992) ise, 301 olguluk serilerinde kromozom anomali oranını 11 olgu ile %3.5 olarak bulmuşlardır. Son yıllarda analiz yöntemlerinin gelişmesi sonucu, hastalığı tespit ve hassasiyet açısından ilerlemeler kaydedildiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak, çalışmamızda kromozom anomalisi tespit oranının daha yüksek çıktığı söylenebilir.

Down Sendromu insidansı ilerleyen anne yaşına paralel olarak artmaktadır. Beşer yıllık aralarla yapılan anne yaşı-Down Sendromu görülme riski belirlemeleri 30-40 yaş grubundaki kadınlarda Down Sendromu riskini 1\880, 35-40 yaş grubundaki kadınlarda ise bu değer 4 kat fazla olduğunu göstermesi üzerine NIH (National Institute of Health), 1979 yılında 35 yaş üzerindeki gebelere amniyosentez önerilmesi gerektiği konusunda bildirge yayınlamıştır (Tekcan ve ark. 2014).

Down Sendrom'lu bebeklerin %70'inin 35 yaşın altındaki annelere ait olmasına rağmen, anne yaşı halen dünyada yaygın olarak kullanılan Down Sendromu tarama testidir. Otuz beş yaş eşik değer alındığında toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte gebe popülasyonunun %5-10'u riskli grubu oluşturmaktadır. Anne yaşı kullanılarak yapılan taramada Down sendromu saptama oranı %30 olarak tespit edilmişti (Kafkaslı 2004). Sjogren ve ark. (1989), yaptıkları amniyosentezler

içerisinde en sık başvuru nedeninin %57 olgu ile ileri anne yaşının olduğunu tespit etmişlerdir.

Milewczyk ve ark. (2004) yaptıkları çalışmalarında, çoğunluğu 35 yaş üstü olan (366 birey - %87) toplam 420 hamile bayandan (yaş ortalaması 37.6 ± 4.0) oluşan çalışma gruplarında 23 (%5.5) vakada kromozomal anomali tespit etmişlerdir. Bulut ve ark. (2011) ise, yapmış oldukları çalışmada çalışma grubunun tümünü 35 yaş altındaki ($27,83\pm 2,34$) bireylerden oluşturmuşlardı. 1191 olgudan oluşan bu gruba invaziv girişim yapılmış olup (1181 amniyosentez, 5 kordosentez, 5 CVS), yapılan invaziv girişimler sonucunda 68 (%6,6) olguda kromozom anomalisi tespit etmişlerdir. Literatür bilgilerine bakıldığında down sendromu ve diğer kromozomal anomalili çocuk sahibi olmak ile anne yaşı arasındaki ilişki konusunda farklı bulguların olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda ise, çalışmaya katılanlar 18 - 46 yaş arasında olup, yaş ortalaması 29.89 ± 6.56 idi. Diğer yandan 219 hamilenin (%69.30) 35 yaş altında, 97 hamilenin ise (%30.70) 35 yaş üstünde olduğu ve kromozomal anomali tespit oranımızın ise %5.50 olduğu gözlenmiştir. Elde edilen verilerin literatürle karşılaştırılarak değerlendirilmesi sonucunda, çalışma grubumuzun çoğunluğunu Bulutgenç ve ark. (2011)'nin çalışmasına benzer şekilde 35 yaş altı annelerin oluşturduğu, fakat kromozom anomalisi tespit oranımızın daha düşük olduğu, oran yönü ile benzer olan Milewczyk ve ark. (2004)'nin çalışmalarında yaş grubunun 35 yaş üstü olduğu gözlenmektedir. Bunun nedeni, çalışmaya dahil edilen toplam anne sayısına bağlı olabilir.

Sonuç olarak;

1- Hasta iletişim ve rapor bilgilerinde eksikliklerin olduğu ve bunların en aza indirilmesi için çalışmalar yapılarak, önlem alınmasının gerekliliği,

2- Anket görüşmesini kabul etmeyen anne veya diğer yakınlarının % 59 gibi yüksek bir oranda olmasının psikolojik, sosyolojik vb. nedenleri olabileceği, bu durumun hatırlatılmasının ya da duyulmasının istenmemesi gibi kaygılara dayanabileceği,

3- İkili ve üçlü tarama testi pozitif çıkan bütün hamilelere amniyosentez yaptırmaları önerisine rağmen, yaptırmayanların %65.5 gibi yüksek bir oranda olmasının temelinde bölgesel, sosyolojik ve anne adaylarının testin güvenilirliği ile ilgili endişeleri gibi nedenlerin olabileceği,

4- İkili ve üçlü tarama testlerinde risk artışı nedeniyle amniyosentez uygulanan annelerden 6 (%5.50)'sında kromozom anomalisinin varlığı tespit edilmiştir.



KAYNAKLAR

- Afacan İ. İkili testin bileşeni olarak ilk trimesterlerde bakılan PAPP-A değeri ile gebelik prognozu belirlenebilir mi? Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008 (Tez Danışmanı:Op.Dr. Pakize Banu Dane).
- Atasü T, Öçer F. Gebelikte Fetüse ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. Nobel Kitabevi. 2000;261-5.
- Başaran N. Tıbbi Genetik Ders Kitabı. Nobel kitabevi 2003;114-5.
- Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A. Amniyotik Sıvı Trofoblast Dokusu ve Fetal Kan Örneğinde Sitogenetik İncelemeler, 527 olguluk seri sonuçları Jinekoloji Obstetrik Dergisi. 1992;6:81-9.
- Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji Çalışma Grubu. MN medikal&Nobel. Ankara, 2001;133-5.
- Beksaç MS. Kadın Hastalıkları ve Doğum Maternal Fetal Tıp Ders Kitabı. MN&Nobel Kitabevi. Ankara, 1996;33-5.
- Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A Sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1985;151(8):1078-9.
- Bulutgenç HC, Kurt S, Yaz MP, Demirtaş Ö, Kopuz A. Perinatoloji Kliniğimize Başvuran Tarama Testi Pozitif Gebelerde Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız. Bidder Tıp Bilimleri Dergisi. 2011;3(4):15-20.
- Çiçek MN, Mugan MT. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara, 2007:129-35.
- Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Atlas Kitabevi. Ankara, 2012;78:441:9
- Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. California, 2006;114-5.
- Kafkaslı A. Gebelikte Down Sendromu Tanısı İçin Tarama Testleri ve Güvenirlikleri. TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi. 2004;6:30-5.
- Kasap M, Demirhan O, Alptekin D, Lüleyap Ü, Pazarbaşı A. Tıbbi Biyoloji ve Genetik. Nobel Kitabevi. Adana, 2010;255-362.
- Klug WS, Cummings RM, Çev. Ed. Cihan Öner. Genetik Kavramlar. Palme yayıncılık. Ankara, 2002;251-71.

- Kurtoğlu E, Perçin Z. İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A ve Serbest Beta hCG Değerlerinin Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi. Van Tıp Dergisi. 2012; 19(2):60-1.
- Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. The evaluation of the results of genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. Ginekol Pol. 2004;75:603-8.
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Palme kitabevi, Ankara. 2002;497-8.
- Pala HG, Balcı S, Demir N. İlk Trimester Tarama Testi Etkinliđi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tecrübesi. DEÜ Tıp Fakóltesi Dergisi. 2012;26(3):189-93.
- Palomaki GE, Haddow JE. Maternal Serum Alpha-fetoprotein, age and Down Syndrome risk. Am J Obstetrik Gynecol. 1987;156:460-3.
- Sjögren B, Uddenberg N. Decision Making during prenatal diagnostic procedure A questionnaire and inter view study of 211 women participating in prenatal diagnosis. Prenatal Diagn. 1989;9:263-73.
- Şilteler DB, Artunç B, Şilteler İ. 2. Trimester Tarama Testi Yüksek Riskli Çıkan Bir Anneden Doğan Delesyon 13q Sendromlu Bir Olgu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2010; 41(3):153-5.
- Tekcan A, Tural Ş, Elbistan M, Kara N, Güven D, Koçak İ. The combined QF-PCR and cytogenetic approach in prenatal. Mol Biol Rep. 2014; 41:7431-6.
- Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Yüksek Riskli Gebeliklerde 2. Trimester Genetik Amniyosentez 165 Olgunun Klinik Değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi. 1999;7:40-6.

7. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Konya’da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Konya’da tamamladım. 2003 yılında Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldum. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Meram Tıp) Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2012 yılından itibaren Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Meram Tıp) Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime devam ettim.



EK-A

Katılımcı No:

ANKET VE ONAM FORMU

Çalışmanın Başlığı: Prenatal İkili ve Üçlü Tarama Testi Yaptıran Hamilelerin Sosyodemografik Özellikleri

Bu çalışmada; doğum öncesi dönemde yapılan ikili ve üçlü biyokimyasal tarama test sonuçlarının, doğum sonrası klinik durumla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Anket formunda adınızı soyadınızı belirtmeyeceksiniz. Araştırmadan elde edilen kişisel veriler gizli tutulacak ve yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır.

Ankete katılmayı kabul etmeniz halinde bazı sorulara cevap vermeniz suretiyle 10-15 dakikalık bir zaman ayırmanız gerekecektir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Ankete katılmayı kabul ediyorum.

Annenin

Dosya no:

Telefon no:

Yaşı:

Mesleği:

Kaçıncı gebelik:

Akraba evliliği var mı?

Evet

Hayır

Test tarihi:

Yapılan test:

İkili test

Üçlü test

Test sonucu

(+)

(-)

(+)

(-)

Sonuç (+) ise ilave test yapıldı mı?

Evet

Hayır

Evet ise yapılan test ve sonucu:

Gebelik miadından önce sonlandırıldı mı?

Evet

Hayır

Evet ise nedeni?

İkili test sonucunun (+) çıkması
çıkması

Üçlü test sonucunun (+)

Diğer:

Doğum miadında gerçekleşti mi?

Evet

Hayır

Evet ise çocukta genetik bir hastalık var mı?

Evet

Hayır

Evet ise tanı?

Başka çocuğunuz var mı?

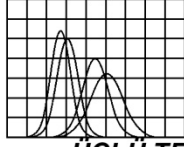
Varsa sağlıklılar mı?

Evet

Hayır

Hayır ise tanı nedir?

EK-B



ÜÇLÜ TEST

NECMETTİN ERBAKAN UNV. MERAM T.F. BIYOK MYA LABORATUVARI

Hasta Bilgisi

DT: 20/07/1991
SAT: 10/04/2013
DOKTOR:

ÖRNEK

ÖRNEK KODU: 15307
KAN ALIM TARİHİ: 12/08/2013

ALINIŞ: 12/08/2013

RAPORLANDI: 13/08/2013

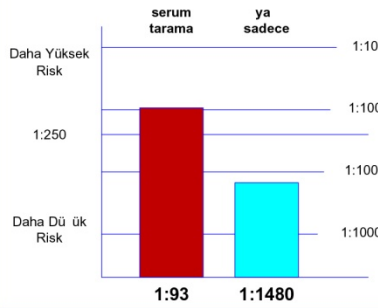
KLİNİK B LG

GEBELİK YAŞI: 17 hafta 5 gün
12/08/2013 deki 39.0 mm BPD den.
DOĞUMDA ANNE YAŞI: 22.5 Yaş
ANNENİN AĞIRLIĞI: 65.0 kg
ANNENİN İRKİ: BEYAZ
AİLE HİKAYESİ:
GEBELİK : Tekil gebelik
TARAMA DURUMU: İlk örnek

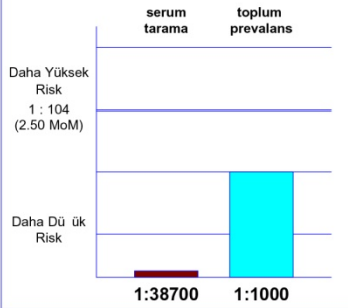
Klinik sonuçlar

Test	Sonuçlar	MoM
AFP	37.97 ng/mL	0.94
uE3	0.57 ng/mL	0.42
β-hCG	32897.0 mIU/mL	1.49
Risk De erlendirmesi (do umda)		
NTD:		1:38700
Down Sendromu		1:93
Sadece Yaş		1:1480
Trisomi 18		1:8060

DOWN SENDROMU



AÇ K SPINA BIFIDA



Yorum* !Bu bir tarama testidir, Kesin rapor de ildir!

DOWN SENDROMU

POZİTİF TARAMA

Down sendrom riski tarama cutoff de erinin ÜZER NDE'dir. Gebelik ya ının do rulandı ı taktirde amniosentezin faydaları ve riskleri ile ilgili olarak danı manlık önerilir.

AÇ K SPINA BIFIDA

Negatif Tarama

Anne serum AFP sonucu bu gebelik ya ı için yüksek bulunmamı tır. Açık nöral tüp defekti riski tarama cut-off de erinin altındadır.

TRISOMI 18

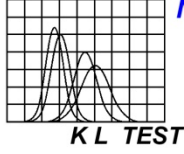
Negatif Tarama

Serum belirteç düzeyleri Trisomi 18 gebeliklerinde görülen tablo ile uyumlu de ildir. Serum taraması Trisomi 18 gebelikleri yakla ık %60 oranında tespit edebilir.

PROF.DR.HASAN HALUK DÜLGER

Geçerli yorumlama için gebelik yaşının doğru olması gereklidir
DE İ TIRILMI RAPOR Tekrar basımı 13/08/2013 09:58:09

EK-C



NECMETTİN ERBAKAN UNV. MERAM T.F. BIYOK MYA LABORATUVARI

Hasta Bilgisi

DT: 20/11/1971
SAT: 27/05/2013
DOKTOR:

KL N K B LG

GEBELİK YAŞI: 12 hafta 1 gün
14/08/2013 deki 54.6 mm CRL den.
DOĞUMDA ANNE YAŞI: 42.3 Yaş
ANNENİN AĞIRLIĞI: 61.0 kg
ANNENİN İRKİ: BEYAZ
AİLE HİKAYESİ:
GEBELİK : Tekil gebelik
TARAMA DURUMU: İlk örnek

ÖRNEK

ÖRNEK KODU: 15322
KAN ALIM TARİHİ: 14/08/2013

ALINIŞ: 14/08/2013

RAPORLANDI: 14/08/2013

Klinik sonuçlar			DOWN SENDROMU		TRISOMİ 18/13	
Test	Sonuçlar	MoM	serum tarama	ya sadece	serum tarama	geçmiş risk
PAPP-A	572.90 ng/mL	0.78				
β-hCG	93818.0 mIU/ml	1.21				
NT	1.48 mm	1.16				
Risk Değerlendirmesi (doğumda)						
Down Sendromu		1:247				
Sadece Yaş		1:70				
Trisomi 18/13		1:23700				

Yorum* !Bu bir tarama testidir, Kesin rapor deildir!

DOWN SENDROMU

POZİTİF TARAMA

Down sendrom riski tarama cutoff deerinin ÜZERİNDE'dir.

TRISOMİ 18/13

Negatif Tarama

Trisomi 18 riski tarama cutoff deerinin altındadır

PROF.DR.HASAN HALUK DÜLGER

Geçerli yorumlama için gebelik yaşının doğru olması gereklidir
Tekrar basılımlı 14/08/2013 16:18:35