

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr.Öğrt.Üyesi: İlke Özer ASLAN

**KLİNİĞİMİZDE SON BEŞ YILDA PRENATAL
ANÖPLOİDİ TARAMASI YAPILAN GEBELERİN
POSTNATAL BEBEKLERİNDE ANOMALİ
GÖRÜLME İNSİDANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Salih DEMİR

TEKİRDAĞ-2022



TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi, destek ve katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Çetin ÇAM ,Doç.Dr.Mehmet BAKÍ ŞENTÜRK ,Doç.Dr. Emel KIYAK ÇAĞLAYAN ,Dr.Öğrt. Üyesi. Batuhan ÜSTÜN ve tez çalışmam süresince her türlü desteği sağlayarak rehberlik yapan tez danışmanım Dr.Öğrt .Üyesi: İlke ÖZER ASLAN ‘ a , çalışma arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan eşim Sema Demir e , sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr Salih DEMİR

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
GİRİŞ ve AMAÇLAR.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. İNSAN GENOMU	3
1.2. KROMOZOMAL ANOMALİLER.....	4
1.2.1. Sayısal Kromozomal Anomaliler	4
1.2.2. Yapısal Kromozomal Anomaliler	5
2. SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİN FERTİLİTEYE ETKİSİ	6
3. YAPISAL KROMOZOM ANOMALİLER FERTİLİTEYE ETKİSİ	7
4. FETAL KROMOZOMAL ANÖPLOİDİ	8
5. İLK TRİMESTER ANÖPLOİDİ TARAMASI	11
6. ÜÇLÜ TARAMA TESTİ.....	12
7. İKİNCİ TRİMESTER DÖRTLÜ TARAMA TESTİ.....	13
8. KOMBİNE BİRİNCİ TRİMESTER VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMASI	13
8.1. Entegre Tarama ve Serum Entegre Tarama	13
8.2. Ardışık Tarama	14
9. ANNE KANI SERBEST FETAL DNA (cff-DNA).....	16
10. ULTRASONOGRAFİ.....	18
10.1. Nukal Translusens (Nt)	18
10.2. Nazal Kemik	20
11. TANI TESTLERİ.....	21
11.1. Amniosentez.....	21
11.1.1. Endikasyonları.....	22
11.1.2. Zamanlama	22
11.2. Koryon Villus Biyopsisi (CVS)	22

11.3. Kordosentez.....	23
12. APGAR SKORLAMASI.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	26
BULGULAR	27
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	39
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	45
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKÇA	49
EKLER	577

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Yaygın anöploidilerin insidansı

Tablo 2: Termdeki maternal yaşa göre ikinci trimester gebeliklerinde kromozomal anormallikler

Tablo 3: Maternal serum biyokimyasal analitler ve anne yaşının birlikte değerlendirildiği down sendromu tarama testleri ve etkinlikleri

Tablo 4: Down sendromu için tarama testleri

Tablo 5: Anöploidi için cff- DNA'nın tahmini tespit oranı ve anne yaşına göre pozitif prediktif değerleri

Tablo 6 : $NT \geq 3,5mm$, öploid fetüste izlenebilecek yapısal anomaliler

Tablo 7: NT ölçümünün CRL'ye göre dağılımı

Tablo 8: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

Tablo 9: İkili ve üçlü tarama testlerine ilişkin sonuçların dağılımları

Tablo 10: Aminosentez sonuçlarının dağılımı

Tablo 11: Olgulara ilişkin özelliklerin dağılımları

Tablo 12: Tanı tarama testlerine göre kromozomal anöploidi varlığının karşılaştırılması

Tablo 13: Yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı durumuna göre PAPP-A ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR skorlarının ilişkisi

Tablo 15: Yoğun bakım ünitesinde yatış durumuna göre β -hCG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR skorlarının ilişkisi

Tablo 17: Tarama testlerine göre anne kilosu ve sigara kullanımının karşılaştırılması

Tablo 18: Bebeğin doğum kilosu ile PAPP-A ve β -hCG ölçüm değerlerinin ilişkisi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Kromozom yapısı

Şekil 2: Yapısal kromozom anomalilerin gösterimi

Şekil 3: Kromozom anomalisi olan karyotip örnekleri; (a) 47,XXY (Klinefelter sendromu).
(b) 46,XY, t(9;14)(p24;q24) translokasyonu.

Şekil 4:Nukkal translusensi ölçümü

Şekil 5: Sistemik Hastalıklara Göre Dağılım

Şekil 6: Kromozomal Anomalili Bebek Dağılımı

Şekil 7: İkili Tarama Testi Sonuçları

Şekil 8: Üçlü Tarama Testi Sonuçları

Şekil 9: Aminosentez kabul etme ve test sonuçlarının dağılımları

Şekil 10: PAPP-A İle Apgar 1.dk Skoru İlişkisi

Şekil 11: β -hCG İle Apgar 1.dk Skoru İlişkisi

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetrics and Gynecologists

AFP: Alfa-fetoprotein

BMI: Body Mass Index

cffDNA:Cell free fetal DNA

CVS : Chorionic villus sampling

DIA: Dimerik İnhibin-A

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DV: Ductus Venosus

hCG: human chorionic gonadotropin

uE3: Unconjugated Estriol

FKH: Fetal kalp hızı

FTAS: Birinci trimester anöploidi taraması

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

FISH : Floresan InSitu Hibridizasyon

GİS : Gastrointestinal Sistem

NT : Nuchal translusens

PPV: Positive predictive value

PCR : Polymerase Chain Reaction

Papp-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

SSS : Santral Sinir Sistemi

TUİK : Türkiye Ulusal İstatistik Kurumu

TA: Transabdominal

USG : Ultrasonografi

GİRİŞ ve AMAÇLAR

Sağlıklı bir gebelik ve sağlıklı bir bebek, tüm ailelerin ve kadın doğum hekimlerinin isteğidir. Konjenital anomalili bebekler hem aile hem de toplum açısından çok değişik problemler yaşanmasına neden olmaktadır. Son yıllardaki bilimsel gelişim ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, fetus hakkında daha intrauterin dönemdeki ayrıntılı bilgi edinmeyi, gerektiğinde intrauterin tedaviyi de beraberinde getirmiştir. Birçok ülkede olduğu gibi bizim ülkemizde de gebelere kromozomal anomaliler için tarama testi yaptırma fırsatı sunulmaktadır.

Prenatal tarama testlerinin kullanım amacı gebeliğin erken haftalarında kromozomal anöploidi açısından yüksek risk taşıyan gebelerin tespit edilmesi ve her gebenin mevcut riskleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak bilgilendirilmesidir. Prenatal tanı invaziv ve non-invaziv test (NIPT) şeklinde yapılabilmektedir, ancak invaziv yöntemler abortus, enfeksiyon gibi risklere sahip olduğundan tanılamada non-invaziv yöntemlerin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak maternal kandan biyobelirteçlerin ölçülüp ultrasonografik bulgularla kombine edildiği geleneksel prenatal tarama testleri halen birinci tercih olarak önerilmektedir.

Fetal anöploidi riski maternal yaşla birlikte artmasına rağmen, fetal kromozomal anomaliler her yaşta hastaları etkileyebilmekte ve ırk veya etnik köken ile ilişkili olmamaktadır. Aslında, trizomi 21'li (Down sendromu) olguların çoğu, genç hastalarda daha yüksek gebelik oranı nedeniyle genç hastalardan doğan bebeklerde görülmektedir. Bu nedenle, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği (ACOG) ve Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM), doğum öncesi genetik tarama testlerinin,

kromozomal anormallik için yaş veya riske bakılmaksızın tüm gebe kadınlara sunulmasını önermektedir(1). Böylece prenatal tanı testlerinin sadece kromozomal anomali açısından yüksek riskli gebelere önerilerilerek yüksek maliyetli ve riskli olan tanı testlerinin azaltılması amaçlanmıştır.

İnvaziv olmayan prenatal tanı yöntemlerine baktığımızda, henüz bir zararının gösterilememesi, fetal risklerin elimine edilmesi ve annenin rahatlığı açısından fetal ultrasonografi prenatal tarama yöntemleri içinde en uygun ve en çok kullanılan yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ultrasonografinin yanı sıra maternal kanda gözlemlenen birtakım belirteçler de kullanılmaktadır. Maternal kandan bakılan tarama testleri, 1. trimesterde serbest insan koryonik gonadotropin (free β -hCG) ve pregnancy associated protein A (PAPP-A), 2. trimesterde üçlü tarama testi (alfa fetoprotein (AFP), serbest β -hCG ve unkonjuge estriol (uE3)) dir . Ancak gelişmeler bir metalloproteaz olan ADAM12'nin de gelecekte gebelik 1. trimesterde tarama testi olarak kullanılabilceğini ortaya koymaktadır (2). Maternal kandan çalışılan güvenilir prenatal test yöntemlerinden birisi de cffDNA (cell free fetal DNA) testidir. Bu analiz 2011 yılında Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG), Maternal Fetal Tıp Topluluğu'nun önerileri ile fetal anöploidisi için bir tarama yöntemi olarak uygulanmaya başlanılmıştır.

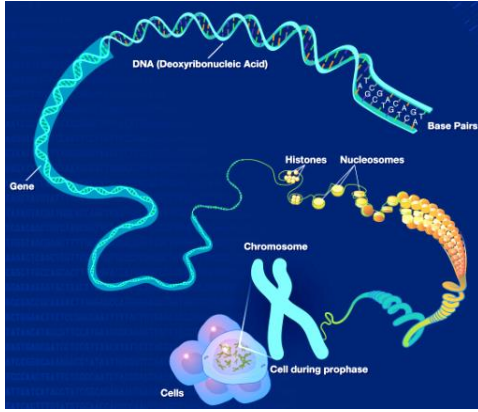
Tarama testlerinde en önemli beklenti yüksek konjenital anomali yakalama oranı ve yanlış pozitifliğin düşük olmasıdır. Bununla birlikte erken gebelik haftasında yapılan bir tarama, olası yüksek riskin daha erken hesaplanarak, daha erken prenatal tanıya olanak vermektedir. Tanı testleriyle kromozomal anomali saptanmasıyla erken haftalarda terminasyon seçeneği de sunulabilmektedir.

Bizim çalışmamızda son beş yılda kliniğimize başvuran ve prenatal tarama testlerini yaptıran gebelerin taranması; yaş,kilo ,sistemik hastalık, soy geçmiş gibi demografik veriler ile tarama testlerinde yüksek riskli görülen gebelerin ultrasonda anormallik tespit edilip edilmediği ve ne tür anormallik tespit edildiğinin , doğum şekli, doğum haftası, doğumda bebeğin kilosu ve bebeğin apgarı gibi verilerin taranması, anomali açısından yüksek riskli görülen gebelerde ek prenatal tanı testlerinin yapılıp yapılmadığı ve yapıldıysa sonuçlarının araştırılması; postnatal bebeklerinde kromozomal bir anomalinin tespiti için genetik incelemeye ihtiyaç duyulup duyulmadığı ve genetik incelemenin sonuçlarının taranması , ek prenatal tanı testlerin yapılıp yapılmadığının ve sonuçlarının araştırılması, prenatal tarama testlerinin hastalara ve hekime olan katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.İNSAN GENOMU

İnsan vücudunda trilyonlarca hücre bulunur. Yaklaşık 200 farklı hücre vardır. Benzer tip hücreler bir araya gelerek kas, sinir, kan, kıkırdak gibi dokuları meydana getirirler. Hücrelerin çekirdeklerinde, organizmanın büyümesi, gelişmesi ve işlevlerinin yerine getirebilmesi için gerekli bilginin depolandığı DNA (deoksiribonükleik asit) adı verilen yapı vardır. DNA, 6.4–6.6 milyar baz çiftinden oluşmakta olup, ancak bunun %1.5'i kodlanan dizilerden oluşmaktadır. DNA'da hücrenin faaliyetlerinin yürütülmesi ve düzenlemesi için gerekli genetik şifreyi taşıyan dizilere 'gen' denilmektedir. Yaklaşık olarak 20.000 protein kodlayan gen vardır (2–4). Yaklaşık 2 metrelik DNA, proteinler ile paketlenerek hücre çekirdeğine sığmakta ve 'kromatin' (DNA+protein) adını almaktadır. Kromatinin hücre bölünmesi sırasında kısalıp yoğunlaşmış haline ise 'kromozom' denilmektedir. Kromozomlar, kısa ve uzun olmak üzere iki koldan ve onları birbirine bağlayan sentromerlerden oluşmaktadır. Kromozomların her iki kolunun uç kısımlarında ise telomer bölgeleri vardır . İnsan hücrelerinde 23 çift anneden ve 23 çift babadan almak üzere toplam 46 (2n) kromozom vardır. Kromozomlar, boyutları, bant özellikleri, kısa kolunun varlığı, sentromer yerleşim yeri gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Yirmi iki çift (1'den 22'ye kadar) 'otozomal' kromozom bulunup, geriye kalan kromozomlara (X,Y) ise 'gonozomal' kromozomlardır. Erkeklerde X ve Y, dişilerde ise iki adet X kromozomu bulunmaktadır.



Şekil 1:Kromozom yapısı (5)

1.2. KROMOZOMAL ANOMALİLER

Kromozomal anomaliler, sayısal ve yapısal anomaliler veya her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Kromozom anomalileri, yenidoğanda yaklaşık olarak 1/900 olarak gözlenir. Erken doğum ve düşüklerde bu oran daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kromozomal anomaliler iki ana grup altında incelenir.

1.2.1. Sayısal Kromozomal Anomaliler

1.2.1.1. Öploidi:Normal hücreler diploid ($2n=46$ kromozom) yapısındadırlar. Yirmi üç (n) kromozomun katlarının bulunması durumuna öploidi denir. Yirmi üç kromozoma haploid (n), iki katına diploid ($2n$), üç katına triploid ($3n$), dört katına ise tetraploid ($4n$) denilmektedir. İki (n) katından daha fazla n kromozomun katlarının bulunması durumuna poliploidi adı verilir. Triploidi ($3n=69$), bir ovumun genellikle iki ayrı sperm ile fertilize edilmesi sonucu oluşmaktadır. Tetraploidi ($4n=92$) ise bir hücrede bölünme olmaksızın nükleer bölünme sonucu ortaya çıkar (6).

1.2.1.2. Anöploidi:Normal bir hücrede diploid ($2n$) sayıda kromozom bulunmaktadır. “ n ” katı kadar olmaksızın, daha az veya fazla kromozom bulunması durumuna anöploidi adı verilir. Anöploidinin hücre bölünmesi sırasında homolog kromozomların ayrılamaması (non-disjunction) veya ‘anafazda geri kalma’ nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Tek bir kromozomun fazlalığına ‘trizomi’, tek bir kromozomun kaybına ise ‘monozomi’ denilmektedir(6).

1.2.1.3. Miksoploidi(Mozaisizm, Kimerizm): İki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Mozaisizm: Bir bireyde veya dokuda genetik olarak farklı ancak tek bir zigottan meydana

gelen en az iki farklı hücre dizisinin varlığına denilirken, kimerizm ise döllenmiş olan iki adet yumurtanın birleşmesi ve iki zigot arasında hücre değişimi sonucunda meydana gelmesine denilmektedir (7).

1.2.2.Yapısal Kromozomal Anomaliler

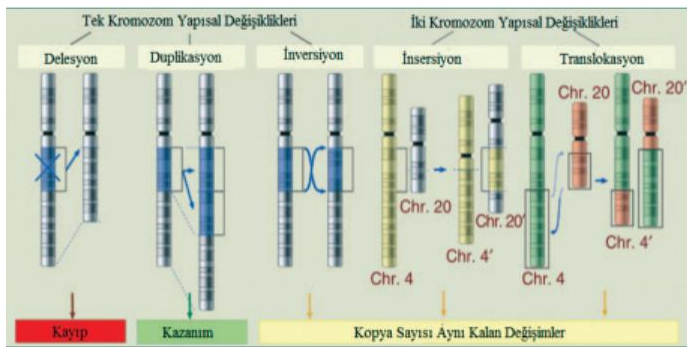
Yapısal kromozomal anomaliler, temel olarak kromozomların kırılıp anormal biçimde tekrar yapışmasından kaynaklanmaktadır. Yapısal kromozomal anomaliler, translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar, izokromozom, insersiyon gibi birçok alt gruba ayrılmaktadır .

1.2.2.1. Translokasyonlar: Translokasyon, kromozom materyalinin kromozomlar arasında transfer edilmesine denir. Genel olarak iki çeşit translokasyon tipi vardır:

1. Resiprokal translokasyon: Kromozomlarda kırılmalar sonucunda oluşan kromozom materyalinin karşılıklı değişimine denir. Genellikle bu değişimler sırasında kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklinde olur.

2. Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozomun (13,14,15,21 ve 22) sentromeri üzerinden ya da sentromere yakın bölgeden kırılıp birbiri ile birleşme durumuna denir.

1.2.2.2. İversiyonlar (parasentrik, perisentrik): İki bölgeden kırılan bir kromozomun kırılan parçasının 180 derece dönerek yapışması sonucu oluşur. Ters dönen segment kromozomun bir kolunda oluşuyorsa buna parasentrik inversiyon denir. Eğer kırılmalar sentromerin iki yanında olmuş ise buna perisentrik inversiyon adı verilir.



Şekil 2. Yapısal kromozom anomalilerin gösterimi (8)

1.2.2.3. Delesyonlar: Kromozom herhangi bir bölümünün kaybına delesyon, ek bir kopyasının bulunmasında ise duplikasyon adı verilmektedir.

2. SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİN FERTİLİTEYE ETKİSİ

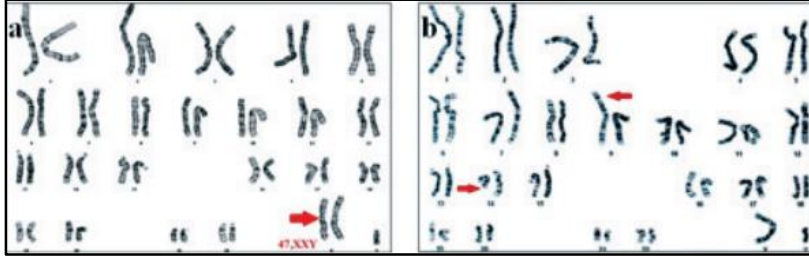
Poliploidili (triploidi= $3n=69$, tetraploidi= $4n=92$) olguların yaşam şansı çok düşüktür, bu tür poliploidi olgularının hemen hemen hepsi gebelik kaybı ile sonuçlanır. Triploidiler sıklıkla düşük materyallerinde saptanmaktadır ve özellikle de fetal dokuya çok az rastlanan ve plasentanın ağırlıkla üzüm salkımı gibi daha büyük oranlara ulaştığı parsiyel (kısmi) molar gebeliklerde daha sık karşılaşılmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %2'sinde tetraploidik karyotip belirlenmekte ve daha sıklıkla embriyo bulunmayan boş kese (blighted ovum) şekline görülmektedirler . Diploid ($2n=46$) sayıdan bir veya daha fazla kromozomun kazanılması yada kaybı, genellikle prenatal dönemde fetüsün kaybı ile sonuçlanmaktadır. Otozomal kromozomlarda en sık rastlanan sayısal anomali Down sendromudur (trizomi 21). Down sendromu (trizomi 21), klinik bulgularının ağırlığına bağlı olarak %20 oranında ileri yaşlara kadar yaşabilir. Bunların dışında Edwards sendromu (trizomi 18), Patau sendromu (trizomi 13) gibi trizomiler literatürde bildirilmiştir (1. kromozomun trizomisi hariç). Seks kromozomu fazlalığı gonozomal kromozomlarından (X,Y) birinde fazlalık olduğunda 47, XYY veya 47, XXY (Klinefelter sendromu) veya 47,XXX şeklinde gözlenmektedir. Genellikle gonozomal kromozomlardaki artış, otozomal kromozomlardaki artışlara göre daha hafif klinik tablolara yol açmaktadır. Somatik kromozomların monozomisi yaşamla bağdaşmaz. Gonozomal kromozomların (X,Y) kaybında ise Turner sendromu ($45,X0$) ortaya çıkar. Genellikle prenatal dönemde fetüs kaybı ile sonuçlanır (9) . Erkeklerde, cinsiyet kromozomları ile ilişkili olarak en sık Klinefelter sendromu (XXY) kromozom anomalisi gözlenmektedir. Özellikle infertil erkeklerde XXY anomali oranı daha yüksek gözlenmektedir (10-12). Azospermik hastaların %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde Klinefelter sendromunun rol oynadığı saptanmıştır. Bu hasta grubunda normal karyotipte çocuklar elde edilmiş olmakla birlikte, çiftlere embriyo veya çocukta anöploidi (X,Y,13,18,21 kromozomları) riskinin yüksek olduğu ile ilgili olarak genetik danışma verilmelidir. Ayrıca çiftlere preimplantasyon genetik tanı veya prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması da önerilebilir .

3. YAPISAL KROMOZOM ANOMALİLER FERTİLİTEYE ETKİSİ

Kromozomlar arasında değişim sırasında kromozom materyali kaybı olmuyorsa ‘dengeli translokasyon’ denir. Bu bireyler genellikle klinik olarak normaldir. Ancak, bu değişim sırasında kromozom materyali kaybı oluyorsa ‘dengesiz translokasyon’ olarak adlandırılmaktadır ve ciddi klinik bulgular karşımıza çıkabilir. Karyotipte dengeli ya da dengesiz olması önemli olup, hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek ve kadında fertilité problemlerine yol açabilir. İnfertil erkeklerde saptanan yapısal kromozom anomali taşıyıcılık sıklığı, genel popülasyona göre altı kat daha yüksek bir yüzde (%2 civarında) olarak gözlenmektedir. En sık yapısal anomaliler olarak robertsonian translokasyonları (%0.7), resiprokal translokasyonlar (%0.6) ve inversiyonlar (%0.2) gözlenmektedir (13-14). Resiprokal translokasyonda kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklindedir ve klinik sorun genelde karşımıza çıkmaz. Ancak translokasyon taşıyıcılarının kendilerinde herhangi bir problem olmamasına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara neden olurlar.

Robertsonian translokasyonda kromozom sayısı 45 olarak gözlenir. 1/1000 oranı ile, 13. ve 14. kromozomlar arasındaki birleşme en sık rastlanılan translokasyon tipidir. Özellikle 21. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonlu bireylerin çocuklarında trizomi 21 olma riski artmaktadır. Yine 13. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonu taşıyan bireylerin çocuklarında da trizomi 13 riski artmaktadır (15). İnfeksiyon sırasında genetik materyal kaybı veya artışı yoksa (dengeli) klinik olarak önemli sonuçlar karşımıza çıkmamaktadır. Bu durumlarda genelde ters dönen gen diziliminde çok büyük farklılıklar olmamaktadır. Eğer yeni gen dizilimi bir artış veya eksilme ile sonuçlanmışsa (dengesiz ürün) bu hastalarda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Perisentrik inversiyon taşıyan bireylerin delesyonlu ve duplikasyonlu gametleri oluşabilir ve dolayısıyla anomalili bebek oluşumuna yol açabilir. İnsan kromozomlarında en yaygın görülen inversiyon, 9 numaralı kromozomun heterokromatin bölgesini içine alan perisentrik inversiyonudur. Robertsonian translokasyonları (Sadece akrosentrik kromozom içeren translokasyonlarda) olan 20 üzerinde olgu araştırılmış ve dengesiz anomalili spermatozoa oranı %3 ile %36 arasında olduğu bildirilmiştir. Resiprokal translokasyonlar ise 30 fazla olgu incelenen dengesiz anomalili spermatozoa oranı %29 ile %81 arasında olduğu bulunmuş olup robertsonian translokasyonlar ve inversiyonlara göre daha yüksek gözlenmiştir (16,17). Delesyonda klinik bulgular, kopan segmentin boyuna ve orada bulunan

anlamli genlerin etkilenimine bagli olarak degismektedir. Duplikasyonlar, delesyonlardan daha sik gorulur ve genellikle daha az zararlidir.



Şekil 3- Kromozom anomalisi olan karyotip örnekleri;

(a) 47,XXY (Klinefelter sendromu)

(b) 46,XY, t(9;14)(p24;q24) translokasyonu(18)

4. FETAL KROMOZOMAL ANÖPLOİDİ

Normal bir insan hücresi 46 kromozom içerir. Kromozomal anormallikler, eksik veya ek tüm kromozomların yanı sıra farklı boyutlarda delesyonlar, duplikasyonlar ve translokasyonları içerebilir. Anöploidi, fazladan veya eksik bütün kromozomlara sahip olmak olarak tanımlanır ve mikroddelesyonlar ve duplikasyonlar, bir kromozomun küçük bir kısmının kaybını veya kazancını ifade eder ve kopya sayısı varyantları olarak bilinir. Koryonik villus örneklemesinden (CVS) veya amniyosentez örneklerinden DNA'ya uygulanabilen dizi tabanlı moleküler sitogenetik bir teknik olan kromozomal mikroarray analizinin (CMA) ortaya çıkışı, önemli klinik etkileri olabilecek submikroskobik kromozomal kazanç ve kayıpların doğum öncesi tespitini saėlamıŐtır. Her kromozom yüzlerce fonksiyonel genden oluŐtuėundan, genetik materyalin kaybı veya kazancı gen fonksiyonunu önemli ölçüde kesintiye uğratabilir. Büyük miktarda genetik materyal bozulursa, yaşamla baėdaŐmayan bir gebeliğe veya yaŐamı sınırlayıcı bir duruma sahip yeni doėmuŐ bir bebeğe neden olabilir. Hayatta kalan yenidoğan durumunda, yapısal anomaliler, geliŐmeme, zihinsel engellilik ve kısalımıŐ yaşam süresi gibi kromozomal anormalliğin türüne bağli olarak çok çeŐitli potansiyel sonuçlar vardır (19).

Tablo 1 :Yaygın anöploidilerin insidansı(20)

Trizomi 21	800 canlı doğumda 1
Trizomi 18	7500 canlı doğumda 1
Trizomi 13	15.000 canlı doğumda 1
Monozomi X (Turner sendromu)	5.000 kızdan 1 'i
Trizomi X	1.000 kızdan 1 'i
XXY (Klinefelter sendromu)	1.000 erkekten 1 'i

Kromozomal anomalilerin 150 canlı doğumda yaklaşık 1 ortaya çıkmasına rağmen , kromozomal anormalliklerin prevalansı gebeliğin erken dönemlerinde daha fazladır, çünkü anöploidi erken gebelik kaybının büyük bir bölümünü oluşturur. Fetal kromozomal anormalliklerin insidansı, bir kadının yaşı ilerledikçe artmaktadır (Tablo 2), ancak her yaşta hastaları etkileyebilmekte ve ırk veya etnik kökenle ilişkili olmamaktadır.

Tablo 2: Termdeki maternal yaşa göre ikinci trimester gebeliklerinde kromozomal anormallikler (21)

yaş	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Cinsiyet kromozom anöploidisi	Microarray veya Nadir Kromozomal Anormallikler	Tüm Kromozomal Anormallikler
20	8/10.000 1/1250	2/10.000 1/5.000	1/10.000 1/10.000	34/10.000 1/294	37/10.000 1/270	82/10.000 1/122
25	10/10.000 1/1000	2/10.000 1/5.000	1/10.000 1/10.000	34/10.000 1/294	37/10.000 1/270	84/10.000 1/119
30	14/10.000 1/714	4/10.000 1/2500	2/10.000 1/5.000	24/10.000 1/294	37/10.000 1/270	91/10.000 1/110
35	34/10.000 1/294	9/10.000 1/1.111	4/10.000 1/2.500	35/10.000 1/285	37/10.000 1/270	1149/10.000 1/84
40	116/10.000 1/86	30/10.000 1/333	14/10.000 1/714	51/10.000 1/196	37/10.000 1/270	248/10.000 1/40

Trizomi 21 (Down sendromu) canlı doğan bebeklerde en sık görülen otozomal kromozomal anöploididir ve prevalansı 700 canlı doğumda yaklaşık 1'dir .Trizomi 18

(Edward sendromu), doğum sırasında en sık görülen ikinci otozomal trizomidir ve prevalansı 3.000 canlı doğumda yaklaşık 1'dir . Doğumda trizomi 13 (Patau sendromu) prevalansı yaklaşık 6.000'de 1'dir. En sık görülen cinsiyet kromozomu anöploidisi 47, XXY (Klinefelter sendromu) olup, prevalansı 500 erkekte 1'dir. Tek yaşayabilir monozomi, doğum prevalansının yaklaşık 2.500'de 1 olduğu ve anne yaşı ile ilgisi olmayan 45, X (Turner sendromu) 'dir.

Kromozomal anormalliklerin olasılığı ile ilişkili faktörler arasında anne yaşının artması, ebeveyn translokasyonu veya diğer kromozomal anormallikler, kromozomal anomalisi olan gebelik öyküsüne sahip olmak, doğum öncesi ultrasonografik anormallikler veya pozitif sonuçlu tarama testi bulunmasıdır. Anöploidi riski anne yaşının ilerlemesiyle artmasına rağmen, trizomi 21'li çocukların çoğu daha genç hastalardan doğar, çünkü tüm çocukların daha büyük bir kısmı daha genç hastalarda doğar. Anöploidilerin aksine, kopya sayısı varyantları anne yaşından bağımsızdır ve gebeliklerin yaklaşık %0.4'ünde görülür. Bu nedenle, sistematik bir derlemeye dayanarak, 36 yaşın altındaki hastalarda gebelikler, mikroarray anormallikleri için trizomi 21'den daha yüksek bir riske sahiptir (22).

Kromozomal anormalliklerin test edilmesi, yeterli ve doğru bilginin sağlanmasına ve hastanın klinik bağlamına, erişilebilir sağlık bakım kaynaklarına, değerlerine, ilgi alanlarına ve hedeflerine dayanan bilinçli bir hasta seçimi olmalıdır. Prenatal anöploidi taraması yaş veya kromozomal anormallik riskine bakılmaksızın tüm gebelere sunulmalıdır. Gerekli bilgilendirmeler ve danışmanlık yapıldıktan sonra her hasta doğum öncesi genetik tarama ve tanısal testleri kabul etme veya reddetme hakkına sahiptir. Danışmanlığının amacı, gebe hastaları kromozomal bozukluklar hakkında bilgilendirmek, kromozomal anormalliği olan bir fetüsü taşıma riskleri hakkında bilgi vermek, aile geçmişini gözden geçirmek ve mevcut test seçeneklerinin risklerini, sınırlamalarını ve faydalarını tartışmaktır. Mümkün olduğunca çok sayıda kromozomal anormalliğin kapsamlı prenatal tespitini tercih eden hastalara tanısal testler önerilmelidir. Tarama kabul edilirse, bir tarama programı uygulanmalı ve aynı anda birden fazla tarama testi yapılmamalıdır.

Tarama testlerinin sonuçları alındığında, negatif veya pozitif sonuçlar zamanında aileye iletilmelidir. Tarama test sonucu negatif veya düşük riskli bir test sonucu olsa bile bir anormalliğin hala mevcut olabileceği ihtimali hastaya belirtilmelidir. Yüksek riskli bir sonuç olması durumunda, istenirse tanı için ek test seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir (23).

5. İLK TRİMESTER ANÖPLOİDİ TARAMASI

1995 yılından itibaren erken prenatal tanıya olanak tanıyabilen ilk trimester tarama testleri uygulanmaya başlamış ve günümüze kadar git gide yaygınlaşmıştır. Birinci trimester anöploid taraması (FTAS), en yaygın fetal anöploidilerden 3'ünün (trizomi 13, 18 ve 21) riskini belirlemek için maternal serum kan testini (β -Hcg ve PAPP-A) ultrasonik olarak ense saydamlığı (NT) ölçümü ile birleştirir. Daha sonra anne yaşı, geçmiş gebelik öyküsü, mevcut gebelikteki fetüs sayısı, ağırlık, ırk, serum belirteçleri ve ense kalınlığı ölçümünü içeren bir risk tahmini yapılmaktadır. Bu risk tahmini yapılırken ayrıca ultrasonografik değerlendirmede burun kemiğinin varlığını veya yokluğunu da dahil edilmektedir. 1/300 oranı genellikle yüksek riskli bir sonuç için cut-off değer olarak kullanılmaktadır, ancak bu değer laboratuvara bağlıdır. Trizomi 21 için tespit oranı, laboratuvara bağlı olarak % 5'lik bir pozitif tarama oranı kullanılarak % 82 ile % 87 arasında değişmektedir (22). Bu testin avantajı, testin gebeliğin erken dönemlerinde, 10 ila 13 haftalık gebelik arasında yapılabilmesidir (24).

Testin dezavantajı, nöral tüp defekti riskini belirlememesi ve sadece fetal kromozomal anomali riskini değerlendirmek için kullanılmasıdır. Bir hastanın FTAS sonuçlarına dayanarak yüksek risk altında olduğu belirlenirse ek tanı testleri önerilir (25). Tanısal test yaptırmayı kabul eden hastalara 10 ila 13 haftalık gebelik arasında koryonik villus örnekleme (CVS) veya 15. gebelik haftasından itibaren amniyosentez önerilebilir (26).

3 mm'den büyük bir NT ölçümü, hem anöploid hem de yapısal malformasyonlarla anlamlı derecede ilişkilidir. Bu fenomeni tanımlayan ilk gözlemsel çalışmada, NT ölçümü 3 mm'den büyük olan hastaların % 35'inde daha sonra anöploid doğrulanmıştır. Daha sonraki bir gözlemsel çalışmada, kromozomal olarak normal gebelikleri olan NT ölçümü 3.5 mm'den büyük olan hastalarda kardiyak defektlerin prevalansının arttığı doğrulanmıştır. Tek gen defektleri ve santral sinir sistemi, kalp, iskelet ve karın duvarı defektleri gibi diğer anomalilerin riski de bu gebeliklerde önemli ölçüde artmaktadır. Bu nedenle, NT ölçümü normalden yüksek saptanan herhangi bir gebeye üst düzey bir ultrasonografik değerlendirmeyle incelenerek ve anöploid mevcut olup olmadığına bakılmaksızın diğer yapısal kardiyak malformasyonların varlığını değerlendirmek için fetal ekokardiyografi önerilmelidir (27).

İlk trimester taramasının faydaları, sonuçların sağlandığı gebelik haftasının gebeliğin erken dönemlerinde olmasıdır; bu, hastalara ve taramayı yapan uzmana daha ileri

tanısal testlerin takibini, genetik danışmanlık, perinatoloji konsültasyonu veya istenirse sonlandırma da dahil olmak üzere sonuçları yorumlamak için zaman tanımaktadır. İlk trimester tarama testinin en önemli dezavantajı ise sonografik ölçümlerin yapılabilmesi deneyimli uzmanlara ve belli standartlara sahip teknik ekipmana ihtiyaç duyulmasıdır, bu durum maliyeti arttırmakta ve yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Literatüre baktığımızda daha önce sadece 0,5 mm'lik bir ölçüm tutarsızlığının bu testin hassasiyetini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (28).

6. ÜÇLÜ TARAMA TESTİ

1970 yıllarının sonlarından itibaren bir çok ülkede alfa fetoprotein (AFP) maternal serumda taranması prenatal tarama programına dahil edilmiştir. 1984 yılında maternal serumdaki AFP konsantrasyonunun Down sendromu riski için uygun bir belirteç olduğunun saptanmasıyla, bir çok ülkede üçlü test adı altında Down sendromu ve nöral tüp defekti için kombine taramayı içeren programlar önerilmeye başlanmıştır (29). İkinci trimesterde kromozomal anomalileri taramak için kullanılan üçlü tarama testi, maternal serumda AFP, β -hCG ve unkonjuge östriol (uE3) seviyelerinin ölçümlerini kapsamaktadır (30). Günümüzde üçlü tarama testleri prenatal risk değerlendirilmesi amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır (31). 16–18. gebelik haftası (GH) arası gebelerde yapılan üçlü Tarama Testinin (AFP, β -hCG, E3) % 5 yalancı pozitiflik oranı ile % 60 doğruluk oranı olduğu bilinmektedir (32-34). Günümüzde laboratuvar uygulamalarında üçlü tarama testi riski biparietal diameter (BPD) ölçümlerine göre hesaplanmaktadır. Esas geçerli risk düzeltilmiş gebelik haftasına (BPD ölçümü ile saptanan) göre hesaplanır (32). Tarama testlerinde yüksek AFP tespit edilen ancak nöral tüp ve batin ön duvarı defektleri ile kromozomal anormallikleri dışlanan gebelerde, düşük doğum kilosu, erken doğum, intra uterin gelişim geriliği (IUGG), oligohidramnios, fetal distres, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve fetal-neonatal ölüm gibi olası komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kromozomal açıdan normal olan ancak yüksek β -hCG seviyesinin, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Normalden yüksek HCG seviyelerinin, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, IUGG gibi komplikasyonlar için uyarıcı olması gerektiği vurgulanmıştır. Düşük uE3 seviyeleri ise gebeliğe bağlı hipertansiyon, IUGG ve intrauterin fetal ölüm ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30).

7. İKİNCİ TRİMESTER DÖRTLÜ TARAMA TESTİ

Dörtlü tarama, 15 ila 22 haftalık gebelik arasında yapılabilen ve β -hCG, AFP, inhibin A ve uE3 proteinlerin serum ölçümlerini içermektedir. Bu protein ölçümleri hastanın yaşı, ırkı, kilosu, mevcut gebelikteki fetüs sayısı, diyabet durumu ve gebelik yaşı ile birleştirilerek risk tahmini sağlanmaktadır. Bu testlerin anomali saptama oranı, ilk trimester tarama testinden biraz daha düşüktür ve % 5'lik bir pozitif tarama oranı kullanılarak % 81'lik bir anomali saptama oranı bulunmaktadır(35).

Dörtlü tarama testinin avantajları, anöploidiye ek olarak nöral tüp defektlerini de tarayabilmesidir. Ayrıca, üst düzey bir sonografik değerlendirme gerektirmediğinden daha kolay ulaşılabilir bir test olmaktadır.

Tablo 3: Maternal serum biyokimyasal analitler ve anne yaşının birlikte değerlendirildiği down sendromu tarama testleri ve etkinlikleri

	Sensivite (%)	Yanlış Pozitif (%)
1.Trimester MY+serbest β -hCG ,PAPP-A	60-70	5
2.Trimester MY+AFP, β -hCG	55-60	5
MY+AFP,serbest β -hCG	60-65	5
MY+AFP,hCG,uE3(üçlü test)	60-65	5
MY+AFP,serbest β -hCG ,uE3(üçlü test)	65-70	5
MY+AFP, β -hCG ,uE3,inhibin A(Dörtlü Test)	65-70	5
MY+AFP,serbest β -hCG ,uE3,inhibin A(Dörtlü Test)	70-75	5
MY:Maternal yaş		

8.KOMBİNE BİRİNCİ TRİMESTER VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMASI

8.1. Entegre Tarama ve Serum Entegre Tarama

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin birlikte kullanıldığı testler entegre test, ardışık test veya kontingent test olarak adlandırılmaktadır. Her üç protokol de tarama

testlerinin tek başına kullanılmasına göre daha yüksek saptama hızına sahiptir. Seçilen teste bağlı olarak, test sonucu ya ikinci trimesterde ya da ilk trimesterde belli koşullarda verilmektedir (36-38). Entegre taramada, gebeye ilk trimester NT ölçümü ve biyokimyasal belirteçlerin içeren kombine test yapıldıktan sonra ikinci trimesterde dörtlü test yapılır ve hasta ikinci trimesterde tek bir test sonucu almaktadır. NT ölçümünün sertifikalı bir hekim tarafından yapılmadığı yerlerde veya NT ölçümünün maternal vücut kitle indeksi (VKİ), fetal pozisyon gibi durumlara bağlı olarak uygun yapılmadığı durumlarda serum entegre test önerilebilir. Serum entegre testin anomali saptama etkinliği entegre teste göre çok hafif düşüktür. Entegre testin en büyük sıkıntısı hastanın sonucu ikinci trimesterde almasıdır. İkincisi de hastaların ikinci trimesterde kan testine gelmemeleridir. Pratikte bu uyumsuzluğun %25'lere varan bir oranda olduğu bildirilmiştir (39).

8.2. Ardışık Tarama

8.2.1 Tümüleşik Test: Tüm gebelere ilk trimesterde NT ve PAPP-A ve sonra ikinci trimesterde AFP, uE3, serbest β -hCG serum 66 biyokimya testleri ve inhibin bakılıp, sonuçlarının bir araya getirilmesinden sonra yüksek riskli gebeliklere amniyosentez yapılmasına dayanan bir metottur (40).

8.2.2 Adım Adım Sıralı Tarama: Tüm hastalara birinci trimesterde NT, PAPP-A ve serbest β -hCG ile taranması, yüksek risk sonucuna sahip gebelere CVS önerilmesi, düşük veya orta riskli olanlara ikinci trimesterde maternal serum AFP, uE3, serbest β -HCG ve inhibin bakılarak biyokimyasal tarama yapılması, ilk trimester taraması ile kombine edilmiş sonuçlara göre yüksek riskli olanlara amniyosentez önerilmesi esasına dayanır.

8.2.3 Şarta bağlı aşamalı tarama: Adım adım sıralı taramaya çok benzemektedir. Farkı bu taramada birinci trimester taramasından sonra ikinci trimester biyokimyasal tarama sadece orta riskli gebeliklere yapılmaktadır (41). Ardışık tarama; ilk ve ikinci trimester testleri kombine ederek daha yüksek bir saptama hızı elde etmekte ve hastalara birinci trimesterde test riski sonuçlarını vererek daha fazla takip seçeneği sunmaktadır. Aşamalı ardışık tarama testinde ilk trimester analizleri ve NT taraması uygulanarak hastalara ön bir risk tahmini verilir. Eğer birinci trimesterde ki tarama testi sonucundaki anöploidi riski laboratuvarın belirlediği riskten yüksek ise hastaya ya diagnostik testler ya da cell-free DNA taraması önerilir ve ikinci trimester tarama testleri yapılmaz. Eğer hastanın ilk trimester tarama testi riski belirlenen sınırdan daha düşük gelirse hastaya test sonucunun negatif

geldiği bilgisi verilir ve hastaya ikinci trimesterde dörtlü test yapılması planlanır. Ardışık taramanın saptama hızı %91-93'tür (40).

Kontingent tarama modelinde hastalar birinci trimesterde yapılan kombine testteki anöploidi risklerine göre yüksek, orta ve düşük riskli grup olarak sınıflandırılırlar. Yüksek riskli gruba cffDNA veya diagnostik testler önerilirken düşük riskli gruba daha başka tarama veya tanı testi önerilmez. Sadece orta riskli gruptaki hastalara ikinci trimester tarama testi önerilir ve böylelikle daha az hastaya ikinci trimester tarama testi yapılmış olur (42).

Aşamalı ve kontingent tarama modellerinde ilk trimester tarama testine göre yüksek riskli grupta bulunan hastalar belirlenerek, bu hastalara erken dönemde tanı testleri önerilir. Aşamalı ve ardışık modellerde düşük riskli gruba giren hastaların nihai anöploidi riskini hesaplamak için ilk ve ikinci trimester sonuçları birlikte kullanılır. Aşamalı tarama modelinde yanlış pozitiflik oranı bir miktar artmakla birlikte ilk ve ikinci trimester tarama testlerinin sonuçlarının beraber değerlendirilmesi sayesinde daha yüksek bir saptama hızı elde edilmektedir. Teoride ise kontingent modelde ikinci trimester tarama testi uygulaması azalırken en düşük yanlış pozitiflikle birlikte en yüksek saptama hızı elde edilmelidir (40). Birden fazla tarama testinin birbirinden bağımsız olarak kullanılması (rn. birinci trimester tarama testinden sonra ikinci trimester tarama testi yapılması) nerilmemektedir; nk bu şekilde hem yanlış pozitiflik artmakta hem de hastalar riskleri hakkında kafa karıştııcı bilgilendirmeye maruz kalmaktadır (40). Birinci trimester tarama testi yapılan hastalarda, maternal serum alfa fetoprotein ile nöral tüp defekti riski taraması yapılacaksa, bu dörtlü test şeklinde değil, izole olarak bakılmalıdır. Fakat en etkin nöral tüp defekti taraması ilk trimester USG ile yapılmaktadır .

Tablo 4:Down sendromu için tarama testleri

TARAMA TESTİ	TANIMI
I.TRİMESTER KOMBİNE TARAMA TESTİ(11.-13. GH)	NT ÖLÇÜMÜ,PAPP-A VE SERBEST β -CG,ANNE YAŞI
II.TRİMESTER ÜÇLÜ TARAMA TESTİ(15.-20.GH)	AFP, β -hCG ve uE3,ANNE YAŞI
II.TRİMESTER DÖRTLÜ TARAMA TESTİ(15.-20. GH)	AFP, β -hCG,uE3,inhinin ANNE YAŞI
I.VE II.TRİMESTERİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLDİĞİ TARAMA TESTLERİ	
1.ENTEGRE TARAMA TESTİ a)TAM ENTEGRE TARAMA TESTİ	I.TRİMESTER PAPP-A,NT VE II.TRİMESTER AFP, β -hCG,UE3,İNHİBİN-A,ANNE YAŞI
b)SERUM ENTEGRE TARAMA TESTİ	I.TRİMESTER PAPP-A VE II.TRİMESTERAFP, β -hCG,UE3,İNHİBİN-A,ANNE YAŞI
2.AŞAMALI TARAMA TESTİ	1.AŞAMA:I.TRİMESTER KOMBİNE TARAMA TESTİ RAPOR EDİLİR 2.AŞAMA:I.TRİMESTER NT,PAPP-A VE II.TRİMESTER AFP, β -hCG,UE3,İNHİBİN-A,ANNE YAŞI BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLİR.

GH:Gestasyonel hafta

9. ANNE KANI SERBEST FETAL DNA (cff-DNA)

En yeni noninvaziv prenatal tarama seçeneği anne kanı serbest fetal DNA analizidir. Anne kanı serbest fetal DNA varlığı ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır (43). On yıl sonra, cff-DNA'nın plasental trofoblastik hücrelerden kaynaklandığı keşfedilmiştir (43). Anne kanı serbest fetal DNA taraması, programlanmış hücre ölümü geçiren hücrelerden maternal kanda dolaşan fetal DNA yüzdesini dikkate almaktadır. Bu ölçüme

fetal fraksiyon adı verilmektedir. Fetal fraksiyon değişir, ancak genellikle maternal kandaki toplam cff-DNA'nın % 3 ile % 13'ü arasında değişmektedir (44,45). Doğru test için minimum % 4'lük bir fetal fraksiyon gereklidir; aksi takdirde, testin güvenilirliği önemli ölçüde değişebilir (45,46).

Hüresiz DNA, en son ACOG / SMFM kılavuzlarında, en yaygın fetal anöploidiler için en yüksek tespit oranına sahip olduğunu gösteren birinci basamak seçenek olarak önerilmektedir (44). Aynı zamanda cinsiyet ve cinsiyet kromozomu fetal anöploidilerinin tanımlanması için tek noninvaziv tarama seçeneğidir(44).

Tekil gebeliklerde, cff-DNA trizomi 21'in % 99'unu, trizomi 13'ün% 99'undan fazlasını ve trizomi 18'in % 98'ini % 0.13'lük yanlış pozitif oranıyla tanımlayabilir (44). Negatif prediktif değer 20-45 yaş arasındaki hastalarda %99'dan fazladır ; bu nedenle, trizomi için en hassas ve spesifik tarama seçeneğidir (44,47,48). Test, 9- 10. gebelik haftalarından itibaren (laboratuvara bağlı olarak) yapılabilir, bu da onu diğer tarama testlerinden daha esnek bir seçenek haline getirir, çünkü spesifik bir üst gebelik yaş sınırı yoktur. Tarama pozitif çıkan hastalar genetik danışmanlık için yönlendirilmeli ve tanı için invaziv testler önerilmelidir (49).

Tekil gebeliklerde cff-DNA'nın yararı oldukça iyi olsa da, ACOG / SMFM, canlılığın değerlendirilmesi ve gebelik yaşının belirlenmesi için testten önce ultrason görüntülemeyi önermektedir (43). Gebeliği 9 haftadan az olan hastalarda test başarısızlığı olabilir. Embriyonik gebelik, çoğul gebelik veya gözlemlenebilir fetal anomali de test sonucu yorumunu etkileyecektir (43). Organ nakli geçiren hastalar, donörün DNA'sı mevcut olduğundan, cinsiyet kromozomu sonuçları için cff-DNA önerilmez.

Tablo 5: Anöploidi için cff- DNA'nın tahmini tespit oranı ve anne yaşına göre pozitif prediktif değerleri (50)

			25 yaş	40 yaş
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
Trizomi 21	99.3	99.8	33	87
Trizomi 18	97.4	99.8	13	68
Trizomi 13	91.6	99.9	9	57
Cinsiyet kromozom anomalisi	91.0	99.6	-	-

10. ULTRASONOGRAFİ

Gebelikte ultrasonografi (US) tarama ve tanı amaçlı yapılmaktadır. Taramada amaç kromozomal anomaliler açısından riskin belirlenmesidir, tanısal US ise majör yapısal anomalilerin tespitine yönelik yapılır. Birinci trimester ultrasonografisi tarama konusunda ikinci trimester ultrasonografisinden daha başarılıdır. Ancak henüz embriyo/fetüs yeterince büyümediği için anatomik detayın seçilmesi ve majör anomalilerin tespiti daha zordur, dolayısıyla majör anomalilerin tespiti anlamında 2. trimester US daha başarılıdır. Buna rağmen ilk trimesterde birçok majör anomaliye tanı konulabilir. Birinci trimester US düşük tehdidi (pelvik ağrı ve kanama), ektopik gebelik şüphesi, kromozomal anomali taramasında risk tayini ve fetal anatominin değerlendirilmesi gibi farklı endikasyonlarla yapılır. Embriyonik dönemde değerlendirme ile erken fetal dönemde değerlendirme hedefleri farklıdır. 11-12. haftadan önce inceleme transvajinal olarak yapılmalıdır, 12. haftadan sonra transabdominal olarak yapılabilir, gerekli durumlarda transvajinal US'den yararlanılır (51).

10.1. Nukal Translusens (Nt)

Kromozomal anomalilerin en güçlü işareti olan NT kalınlığı ile trizomi 21 arasındaki ilişki ilk olarak 1990 yılında tanımlanmıştır (52). NT fetal başın posteriorunda, omurga boyunca, belli bir mesafede uzanan, cilt altında izlenen, sonolusen alandır. Septalı olsun olmasın veya fetal enseyle sınırlı olsun olmasın (fetüsü tümüyle sarsa bile) nukal translusensi terimi kullanılmalıdır. Kromozomal bozukluk ve fetal anomali riski NT'nin görünümüne değil kalınlığına bağlıdır. NT ikinci trimesterde ölçülen nukal kalınlıktan farklı bir kavramdır. Nukal kalınlık oksipital kemik ile cilt çizgisi arasındaki mesafedir ve kistik bir görünümü yoktur. Nukal kalınlık 2. trimesterde 15-22. haftalarda, NT 1. trimesterde 11-13+6 haftada ölçülür. Aynı bulgunun iki farklı periyotta görülen yansımaları olmayıp risk belirlemede birbirinden bağımsız işaretlerdir (53). Nukal translusensi standart bir planda, standart bir şekilde ölçülmelidir. Ölçüm %90 transabdominal olarak yapılabilir ancak %10 hastada transvajinal ölçüm gerekir. Uygun imajı yakalamak genellikle 15-30 dakika arasında bir süre gerektirir (54).

Optimal ölçüm zamanı 11-13+6 haftadır (CRL: 45-84 mm). Fetüs midsagittal planda olmalı, imaj, fetüs %50'den fazlasını dolduracak ve görüntü alanında embriyonun baş, boyun ve üst torakal bölgesi izlenecek şekilde büyütülmelidir. Fetal boyun nötral pozisyonda olmalı, fleksiyon veya ekstansiyonda olmamalıdır (53,54). Fetüsün çenesi ve göğüs duvarı arasında sıvı izleniyorsa nötral pozisyondadır. Parlaklık ayarı NT'yi oluşturan

iki çizginin keskin ve parlak olarak görülebileceği şekilde yapılmalıdır. Amniyon NT den ayrı bir şekilde izlenebilmeli, yanlışlıkla subamniyotik alan ölçülmemelidir (Şekil 12). Sadece anekoik alan ölçüme dahil edilmeli, elektronik işaretler lineer ekojen çizgiye artı işaretinin yatay kesimi denk gelecek şekilde ve fetüsün uzun eksenine dik yerleştirilmelidir . Ölçüm cilt çizgisi ile boyun yumuşak dokuları arasında kalan subkutan translusensiyi en geniş olduğu yerde ölçecek şekilde servikal omurga düzeyinde yapılmalıdır. Birden fazla ölçüm yapıp en büyüğü kabul edilmelidir. Fetüs supin pozisyondayken ölçüm yapılması daha doğrudur, pron pozisyonda hatalı ölçüm yapılabilir.

Kromozomal anomali riski artan NT kalınlığıyla eksponansiyel olarak artar. Tersine normal NT riski düşürür. Ölçüm doğru yapılırsa NT kromozomal anomali riskini belirlemede oldukça değerlidir. Sadece anne yaşı ile kombine edildiğinde %5 yanlış pozitiflik oranıyla trizomi 21,13 ve 18 tespit oranı %75, monozomi X (Turner Sendromu) tespit oranı %90 ve triploidi tespit oranı %60'dır (55).

NT 3,5 mm olana kadar fetal ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmezken, 99 persantil üzerine çıktığında bu oran %10 civarında bildirilmiştir (56) . Ölüm çoğunlukla 20. haftaya kadar gerçekleşir ve bu fetüslerde NT kalınlık artışından fetal hidropsa progresyon gelişir. 20. hafta itibarıyla, canlı, yapısal ve kromozomal olarak normal fetüsler artık perinatal ve uzun dönem morbidite ve mortalite yönünden risk altında değillerdir (54). Majör yapısal anomali riski de NT 3,5 mm olana kadar istatistiksel anlamlı artış göstermez. $NT \geq 3,5$ mm fetüslerde özellikle bazı yapısal anomaliler açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 6).

Tablo 6 : $NT \geq 3,5$ mm, öplid fetüste izlenebilecek yapısal anomaliler

Majör Kardiyak defektler
Diafragma hernisi
Omfalosele
Gövde sapı Anomalisi
İskelet displazileri
Fetal Akinezi Deformasyon sekansı
Spinal Müsküler Atrofi
Konjenital Adrenal Hiperplazi
Noonan Sendromu
Smith-Lemli Optiz sendromu

Nukal translusensi ölçümü bir tarama testidir ve kromozomal veya yapısal anomali riskini belirler, direkt tanısal değildir. NT artışı olguların yaklaşık %50'sinde takip incelemelerde geriler veya normale döner. Bu nedenle bu gebelere koryon villus biyopsisi (16 hafta) veya cff-DNA testlerinden birini içeren genetik test önerilmeli ve yakın takibe alınmalıdır. 3. trimesterde 4'lü tarama testi önerilmelidir. Yapısal anomali riski de olduğu için hem 1. trimesterde hem de 18-22. haftada ayrıntılı fetal anatomik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer 4'lü test normal, 18-22. haftada anatomik değerlendirme normal ve fetal ekokardiyografi de normale gebeye fetüsün %95 olasılıkla normal olduğu söylenebilir (57). NT >3,5 mm ise fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (54). Kromozomal olarak normal, kardiyak defekti mevcut fetüslerin %40'ında NT 95 persantil üzerindedir. NT \geq 5,5 mm olan fetüslerde kardiyak defekt oranı %12,5 bulunmuştur (58).

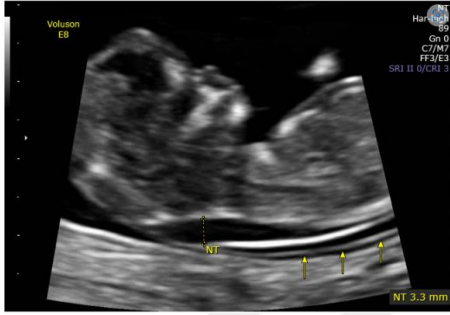
10.2. Nazal Kemik

Antropometrik, radyolojik ve histolojik çalışmalar hem nazal kemik ossifikasyonu hem de boyutu açısından öploid bireyler ile trizomi 21'li bireyler arasında önemli fark olduğunu göstermektedir. Bu durum prenatal dönemde de geçerlidir. Nazal kemik değerlendirilmesi 11-13+6 haftada NT ve maternal serum (β -hCG, PAPP-A) analizi ile yapılan 1. trimester taramayla kombine edilebilir. 1. trimesterde nazal kemiğin var olması veya olmamasına bakılır boyutu ölçülmez (59,60). 2. trimesterde ise nazal kemik hipoplazisi yani boyutu önemlidir. BPD'nin 1/10'undan küçük olursa hipoplazik olarak tanımlanır. Nazal kemikler ince ve elonge yapılardır ve insonasyon açısı görüntülemeye oldukça önemlidir. Eğer uzun aksları boyunca görüntülenirse izlenmeleri çok kolaydır ancak uygun planda değerlendirilmezse görüntülenemezler. Cicero ve ark.ları, nazal kemiği görüntülemek için öğrenme körvü üzerine yaptıkları bir araştırmada bu anlamda profesyonel inceleme yapabilmek için ortalama 80 ultrasonografik değerlendirme yapılması gerektiğini söylemişlerdir (61).

CRL	GEBELİK	MEDİAN(mm)	90th	95th	99th
-----	---------	------------	------	------	------

	HAFTASI				
45-50mm	11.3-11.7	1.2	1.7	1.9	2.5
51-54mm	11.8-12.0	1.3	1.7	1.9	2.5
55-58mm	12.1-12.3	1.4	1.8	2.0	2.5
59-63mm	12.4-12.7	1.5	2.0	2.2	2.6
64-67mm	12.8-13.0	1.6	2.1	2.4	2.8
69-72mm	13.-13.4	1.7	2.2	2.5	2.9
73-84mm	13.4-14.2	1.8	2.4	2.5-2.7	2.9-3.3

Tablo 7:NT Ölçümünün CRL'ye Göre Dağılımı



Şekil 4:Nukkal translusensi ölçümü(62)

11.TANI TESTLERİ

Prenatal (Doğum öncesi) tanı; fetus veya embriyodaki hastalıkların doğum öncesi dönemde tespit edilmesi işlemidir. Amaç; hastalıkların olabildiğince erken dönemde saptanması ve sonuca göre gerekli işlemlerin yapılmasıdır (63). Prenatal genetik testler; sitogenetik testleri (kromozom düzeyinde değerlendirme) ve moleküler testleri (DNA düzeyinde mutasyon analizi) içermektedir. Prenatal tanı ile özellikle risk taşıyan gebeliklerde bebeğe henüz anne karnındayken tanı konulması mümkün olmaktadır. Prenatal tanı aynı zamanda hastalığın varsa doğum öncesi tedavisine ve doğum sonrası gerekli önlemlerin alınmasına, tedavi planlanmasına olanak vermektedir. Bu yöntemler ile tanısı konulan bazı hastalıklar için yasal çerçeveler dahilinde ailenin isteği doğrultusunda gebeliklerin sonlandırılması da mümkün olabilmektedir (64).

11.1. Amniosentez

Amniosentez, transabdominal bir yaklaşımla iğne kullanarak uterus boşluğundan amniyotik sıvının çekilmesi için kullanılan bir tanı tekniğidir. Fetal sağlığı değerlendirmek

için laboratuvar testleri amniyotik sıvı üzerinde yapılabilir, çünkü bu sıvı büyük ölçüde fetal maddelerden oluşur.

11.1.1. Endikasyonları

Amniyotik sıvı elde etmek için en yaygın tanısal endikasyonlar prenatal genetik çalışmalardır. Diğer endikasyonlar arasında fetüsün enfeksiyon açısından değerlendirilmesi, hemolitik anemi derecesi, kan veya trombosit tipi, hemoglobinopati ve nöral tüp defektleri bulunur, ancak bunlarla sınırlı değildir. Eskiden amniyosentez için yaygın bir endikasyon olan fetal akciğer maturasyonunun değerlendirilmesi artık nadiren yapılmaktadır. Amniyosentez ayrıca, semptomatik polihidramnios veya ikiz-ikiz transfüzyon sendromu gibi aşırı amniyotik sıvıyı çıkarmak veya ikinci trimesterde prolapsus fetal membran vakalarında amniyotik sıvının hacmini ve basıncını azaltmak için terapötik bir prosedür olarak gerçekleştirilir ve fizik muayene endike bir serklajın yerleştirilmesini kolaylaştırır

11.1.2. Zamanlama

Prenatal genetik çalışmalar için amniyosentezin , yaklaşık gebeliğin 11 haftasından sonra herhangi bir gebelik haftasında yapılması mümkündür, ancak optimal olarak 15+0 ila 17+6 gebelik haftalarında gerçekleştirilir. 15 haftadan önce gerçekleştirilen prosedürler (yani, erken amniyosentez) daha yüksek fetal kayıp ve kültür başarısızlığı dahil komplikasyon oranları ile ilişkilidir ve bundan kaçınılmalıdır (65). Daha sonraki ikinci trimester prosedürleri güvenlidir ancak anormal sonuçlara göre hamileliğin sonlandırılması planlanıyorsa sorunlu olabilir. Genetik çalışmalar için geç ikinci ve üçüncü trimester prosedürleri, örneğin fetal anormalliklerin gestasyonun sonlarında keşfedilmesi gibi bazı durumlarda gerçekleştirilir, çünkü bilgiler, ebeveynlere danışmanlık yapmak ve ebeveynleri hazırlamak için ve ayrıca en uygun zamanı, yolu planlamak için yararlı olabilir (66).

11.2. Koryon Villus Biyopsisi (CVS)

Bir iğne ya da katater yardımıyla koryon frondozum veya plasental dokunun alınması işlemidir. İlk kez 1960larda histereskopi yardımıyla uygulanmaya çalışılmış, ancak örneğin alınmasında ve karyotip tayininde elde edilen sonuçlar tatminkar olmayınca yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Karyotiplemede erken tanı ihtiyacı nedeniyle sonraki yıllarda önemi giderek artmış ve 1980lerden sonra ultrasonografi eşliğinde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. CVS kabaca değerlendirilecek olursa, fetusa direkt müdahale edilmemesi, fetal zarlara zarar verilmemesi ve DNA çalışmaları için avantaj olabilecek kadar fazla materyal elde edilebilmesi açısından tercih edilmektedir. Yöntemin dezavantajları ise, amniosenteze göre teknik olarak daha zor olması, elde edilen materyaldeki hücrelerin direkt fetal hücreler

olmaması ve ayrıca sitogenetik değerlendirmede yalancı mozaizizm gibi durumların daha sık görülmesi sayılabilir (67).

11.3. Kordosentez

İlk olarak Daffos ve ark. tarafından tanıtılan kordosentez, fetal tanı için standart invaziv bir prosedür olarak kabul edilmiştir. Nispeten güvenli olmasına rağmen, prosedür % 1.5-2.8 arasında değişen fetal kayıp riskinin artmasıyla ilişkilidir (68,69). Bununla birlikte, erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması vb. gibi kordosentez ile potansiyel olarak ilişkili diğer ciddi komplikasyonların riski yeterince araştırılmamıştır. Kordosenteze bağlı morbidite ile ilgili önceki çalışmaların çoğu, nispeten geç gebelik ve kontrolden yoksun gebelikleri içermektedir (70,71). Kordosenteze bağlı fetal kayıp ile ilgili yapılan çalışmalara dayanarak, gebelik yaşı, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı için küçük oranlar artmış ve ikinci trimester kordosentez uygulanan gebelikler arasında artma eğilimi göstermiştir (72). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Teorik olarak, kordosentez, tromboz veya emboliye yol açan umbilikal kordon veya plasenta hasarı ile ilişkili olabilir. Bu tür tromboembolik olaylar meydana gelirse, fetal dolaşıma müdahale edebilir veya bazı kritik damarlarda tıkanıklığa neden olabilir, bu da gebelik yaşının küçük olmasına, fetal kayba veya yetersiz perfüzyona sekonder kronik hipoksiye neden olabilir. Ayrıca, işlem sırasında plasenta yoluyla penetrasyon durumunda plasentada kanama, plasenta enfarktüsü ile sonuçlanan intervillöz boşlukta büyük bir hematoma, kronik ani durma veya tromboz oluşturmak için kademeli olarak uzayabilir.

12. APGAR SKORLAMASI

Yenidoğanın dünyaya geldiği ilk dakikalar, ekstrauterin yaşama uyumun göstergesi olduğu için çok önemlidir (73). Yenidoğanın sağlığının sürdürülmesi için doğum sonu erken dönemde etkili bir bakım gerekmektedir. Doğum sonrası, bebek dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve bebeğin durumunun tehlikede olabileceğini gösteren belirtileri incelenmelidir. Bu belirtilerin değerlendirilmesi ve uygun girişimlerin yapılması bebeğin tüm yaşamını etkileyecektir. Bebeğin doğum anındaki fiziksel durumunun objektif değerlendirilmesi Apgar puanlama sistemi ile yapılabilir (74). Apgar puanlama sistemi 1952 yılında, anestezi uzmanı Dr. Virginia Apgar tarafından, yenidoğanın yardıma gereksinimi olup olmadığını saptamak üzere geliştirilmiştir (75). Apgar puanlaması 1, 5 ve 10 dakikalarda değerlendirilir (74). Yenidoğan kalp atım hızı, solunum, kas tons, uyarıya cevap ve deri rengi göz önüne alınarak beş kategoride değerlendirilmektedir. Apgar skoru her alanda verilen 0, 1, 2 puanlarının toplamı ile elde edilir. Apgar değeri; 8-10 arasında ise,

yenidoğan canlı ve güçlüdür, normal bir bakım yeterlidir. Puan 4 - 7 arasında ise bebeğin oksijene ve uyarıya gereksinimi vardır, 4 ün altında ise şiddetli oksijen yetersizliğini gösterir ve yenidoğanın acilen resüsitasyona gereksinimi vardır (74,75). Apgar skorunun düşük olması ile yenidoğanın oksijensiz kalma süresi arasında bir ilişki vardır. Özellikle 5. dakikadaki Apgar skoru ne kadar düşükse bebek o kadar uzun süre oksijensiz kalmıştır ve durumu kötüdür. Buna göre; 0-3 puan şiddetli, 4-6 puan orta, 7-8 puan hafif oksijensizliği gösterir. Yenidoğana canlandırma işleminde bulunulmuşsa, sonucun değerlendirilmesi için en az 20 dakika boyunca 5 dakika aralıklarla Apgar skoruna bakılmalıdır (76). Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Derneği ile Amerikan Pediatri Akademisi Apgar skorlamasının yenidoğanın durumunun değerlendirilmesinde yararlı olduğuna dikkat çekmektedirler (77,78).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.07.2022 tarih ve 2022.145.07.12 numaralı olur kararından sonra Helsinki Deklarasyon Kuralları gözetilerek yapılmıştır. 01.07.2017 ile 01.07.2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ,Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebeler arasından ; fetal anöploidi taraması farklı bir klinikte yapılmış olan gebeler, doğumu farklı bir klinikte gerçekleşmiş olan gebeler, 18 yaş altı olanlar, 50 yaş üstü olanlar, ikiz gebelik olanlar ve tarama sonuçları raporlanmamış olanlar çalışmaya dahil edilmeyerek 542 gebenin incelendiği retrospektif bir incelemedir.

Hasta verileri ve tetkik sonuçlarına hastane otomasyon sistemi, poliklinik takip formları ve telefon görüşmeleri ile ulaşılmış olup hastaların adı, soyadı, yaşı, ek hastalıkları, sigara kullanımları, kilo, gravide, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, küretaj sayısı, soy geçmişi sorgulandı.PAPP-A, β -hCG, NT, uE3,AFP tetkik sonuçları ;ikili tarama ve üçlü tarama sonuçlarına göre T21 risk skoru, T13-18 risk skoru, NTD risk skoru ; sonuçlara göre amniosentez yapılan gebeler ve bunların genetik sonuçları; doğumu hastanemizde gerçekleşen gebelerin doğum haftası ,doğum kilosu, doğum şekli ,doğumda bebeğin apgarı ve doğum sonrasında yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması , doğum sonrası periferik kandan kromozom analizi çalışılan bebeklerin sonuçları kaydedildi. Prenatal tarama testlerinden herhangi birinde cutt of değeri 1/250 den büyük olanlar yüksek riskli , küçük olanlar düşük riskli kabul edilmiştir. NT, 2.5mm den büyük olanlar yüksek riskli , küçük olanlar düşük risk kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışma 01.07.2017 ile 01.07.2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran tamamı kadın olmak üzere toplam 542 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $28,91 \pm 5,37$ olarak saptanmıştır.

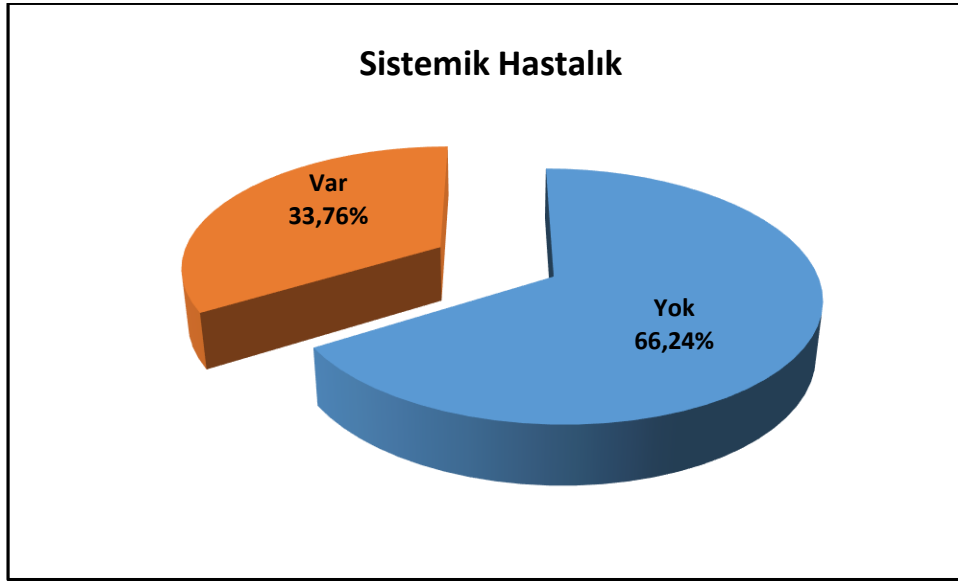
Tablo 8: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	28,91±5,37
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28 (18-45)
Kilo	<i>Ort±Ss</i>	68,65±15,34
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	(41-165)
Sigara kullanımı	Yok	470 (86,7)
	Var	72 (13,3)
Sistemik hastalık	Yok	359 (66,2)
	Var	183 (33,8)
	Gestasyonel DM	16 (8,7)
	HT	13 (7,1)
	Gestasyonel HT	7 (3,8)
	Hipotiroidi	54 (29,3)
	RH uyumsuzluğu	28 (15,4)
	Diğer hastalıklar	114 (62,0)
Aile öyküsü	Yok	535 (98,7)
	Var	7 (1,3)
Sonuç	Kromozom Anomalisi(-)	539 (99,4)
	Edward Sendromu (+)	1(0,18)
	Down Sendromu (+)	2 (0,36)

Araştırmaya katılan olguların kiloları 41 ile 165 kg arasında değişmekte olup; ortalama kilo $68,65 \pm 15,34$ 'tür.

Olguların %13,3'ü (n=72) sigara kullandığı görülmüştür.

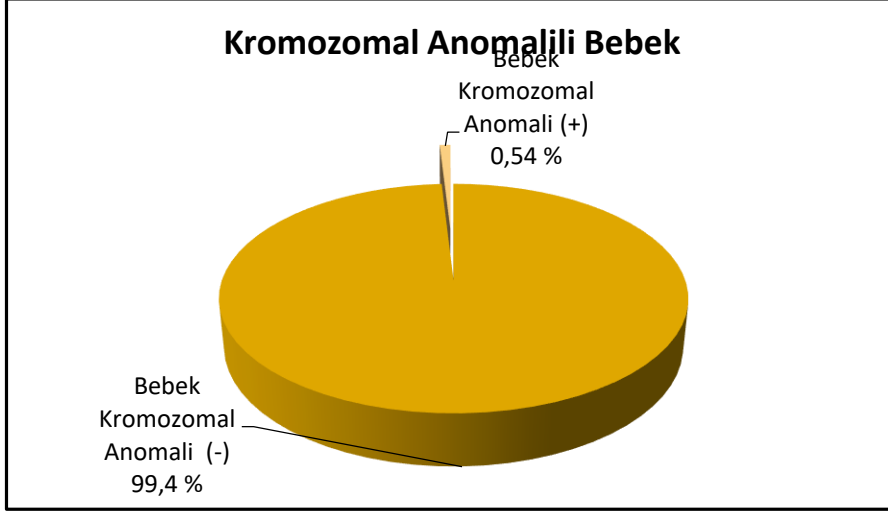
Olguların %33,8'inin (n=183) sistematik hastalığı olduğu görülmüştür. Hastalığı olan olguların %8,7'sinde (n=16) gestasyonel DM, %7,1'inde (n=13) HT, %3,8'inde (n=7) hestasyonel HT, %29,3'ünde (n=54) Hipotiroidi, %15,4'ünde (n=28) RH uyuşmazlığı, %62'si (n=114) diğer hastakları olduğu görülmüştür.



Şekil 5: Sistemik Hastalıklara Göre Dağılım

Araştırmaya katılan olguların %1,3'ünde (n=7) aile öyküsü olduğu görülmüştür.

Bebeklerin genetik sonuçlarında, %0,54'u (n=3) kromozomal anomali pozitif olduğu görülmüştür.



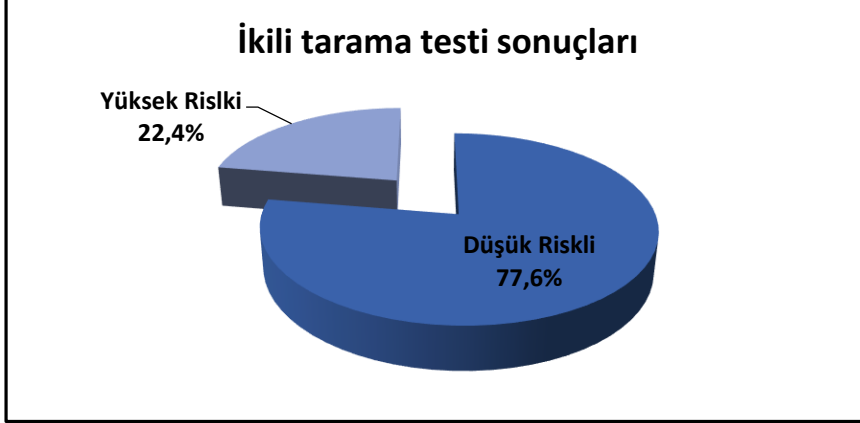
Şekil 6: Kromozomal Anomalili Bebek Dağılım

Tablo 9: İkili ve Üçlü tarama testlerine ilişkin sonuçların dağılımları

		n (%)
İkili Tarama Testi		
Yaşa Bağlı Risk	Yok	433 (80,2)
	Var	107 (19,8)
T21 Riski	Yok	515 (95,9)
	Var	22 (4,1)
T13-18 Riski	Yok	533 (99,4)
	Var	3 (0,6)
NT ye Bağlı risk Risk	Yok	533 (99,4)
	Var	3 (0,6)
İkili tarama testi sonuç	Risk yok	419 (77,6)
	Risk var	121 (22,4)
Üçlü Tarama Testi		
Testi yaptırma durumu	Yaptırmamış	491 (90,6)
	Yaptırmış	51 (9,4)
Yaşa Bağlı Riski	Yok	33 (91,7)
	Var	3 (8,3)
NTD Riski	Yok	31 (96,9)
	Var	1 (3,1)
T21 Riski	Yok	46 (95,8)
	Var	2 (4,2)
T13-18 Riski	Yok	29 (100,0)
	Var	0 (0,0)
Üçlü tarama testi sonuç	Risk yok	45 (88,2)
	Risk var	6 (11,8)

İkili tarama testi sonuçları;

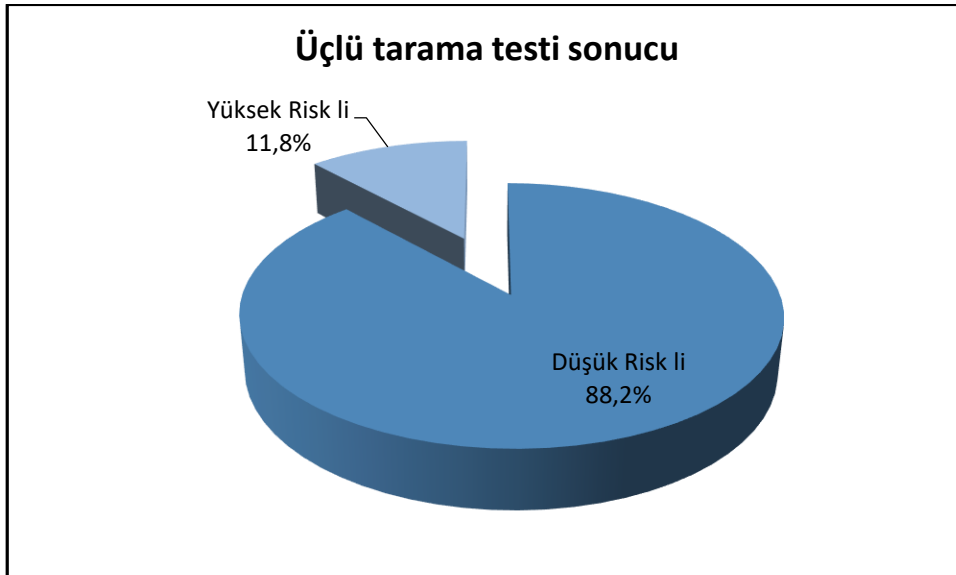
Araştırmaya katılan olguların ikili tarama test sonuçları incelendiğinde; %19,8'inin (n=107) yaşa bağlı riski olduğu, % 4,1'inin (n=22) T21 riski, %0,6'sında (n=3) T13-18 riski, % 0,6'sında (n=3) NT ye bağlı riski olduğu görülmüştür. Olguların % 22,4'ünde (n=121) ikili tanı tarama test sonucunda risk olduğu görülmüştür.



Şekil 7: İkili Tarama Testi Sonuçları

Üçlü tarama testi sonuçları;

Araştırmaya katılan olguların %9,4'ü (n=51) üçlü tanı tarama testi oldukları görülmüştür. Olguların üçlü tarama test sonuçları incelendiğinde; %8,3'ünde (n=3) yaşa bağlı riski olduğu, %3,1'inin (n=1) NTD riski, %4,2'sinde (n=2) T21 riski olduğu görülmüşken; T13-18 riski hiçbir olguda görülmemiştir. Olguların %11,8'inde (n=6) üçlü tarama test sonucunda risk olduğu görülmüştür.



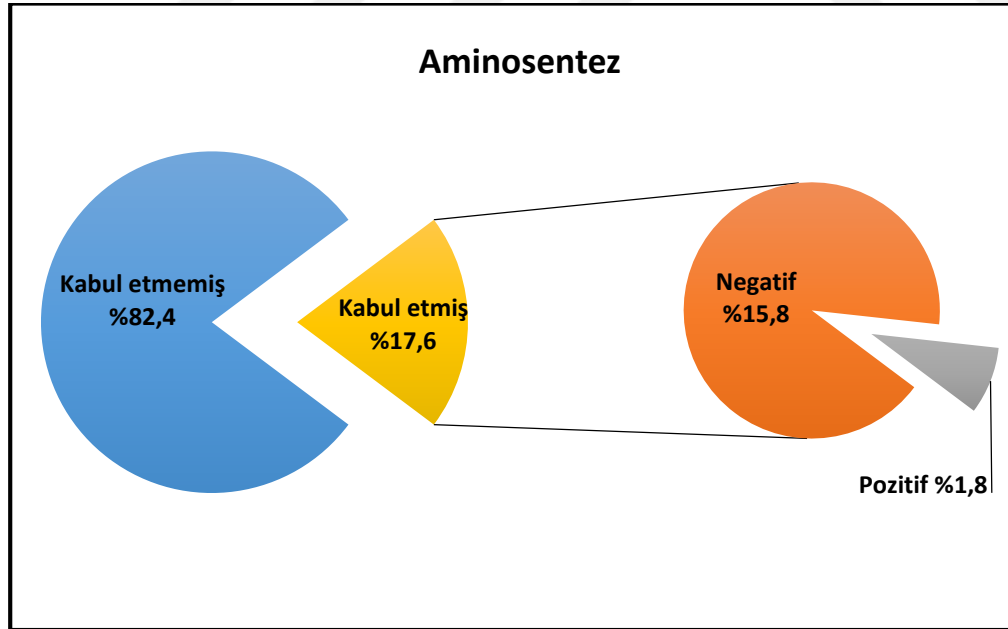
Şekil 8: Üçlü Tarama Testi Sonuçları

Nt ye göre fetal anöploidi açısından riskli görülen 3 gebenin postnatal 1 bebekte kromozomal anöploidi tespit edilirken iki bebekte kromozomal anöploidi görülmemiştir.

Tablo 10: Aminosenitez sonuçlarının dağılımı

		n (%)
Aminosenitez teklif edilen hastalar		199 hasta
Aminosenitez kabul eden hastalar	Kabul etmemiş	164(82,4)
	Kabul etmiş	35 (17,6)
Aminosenitez sonucu	Negatif	32 (15,8)
	Pozitif	3 (1,8)

Araştırmaya katılan 199 olguya amniosentez teklif edilmiştir. Amniosentez teklif edilen olguların %17,6'sının (n=35) kabul ettiği ve %1,8'inin (n=3) test sonucunun pozitif olduğu görülmüştür. Test sonucunun pozitif olduğu 2 gebelik ailenin istemiyle termine edilmiştir.



Şekil 9: Aminosenitez kabul etme ve test sonuçlarının dağılımları

Tablo 11: Olgulara ilişkin özelliklerin dağılımları

PAPP-A	<i>Ort±Ss</i>	3276,00±2485,86
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2630 (310-20003)
β-hCG	<i>Ort±Ss</i>	40,13±40,04
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	30 (4-512)
GRAVİDE (n=538)	<i>Ort±Ss</i>	2,35±1,42
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-8)
PARİTE (n=321)	<i>Ort±Ss</i>	1,44±0,69
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-4)
ABORT (n=120)	<i>Ort±Ss</i>	1,66±1,00
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-6)
Kürtaj (n=47)	<i>Ort±Ss</i>	1,30±0,55
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-3)
Aile öyküsü	Yok	535 (98,7)
	Var	7 (1,3)
Doğum dış merkez	Araştırma yapılan hastane	186 (34,3)
	Diğer hastaneler	356 (65,7)
APGAR 1.dk (n=186)	<i>Ort±Ss</i>	7,67±1,22
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (0-9)
APGAR5.dk (n=186)	<i>Ort±Ss</i>	8,67±1,12
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (0-10)
Doğum haftası	<i>Ort±Ss</i>	36,96±5,32
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	38 (4-41)
Doğum şekli (n=18)	Normal doğum	50 (26,9)
	Sezaryen doğum	136 (73,1)
Doğum Ağırlığı	<i>Ort±Ss</i>	3149,08±587,85
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3197,5 (500-4905)
YBÜ YATIŞ	Yok	515 (95,0)
	Var	27 (0,5)
2.Düzey Usg	Yok	515 (95,0)
	Var	27 (5,0)
Cff-DNA (n=3)	Düşük risk	1 (33,3)
	Yüksek risk	2 (66,7)

Araştırmaya katılan olguların PAPP-A ölçüm değerleri 310 ile 20003 arasında değişmekte olup; ortalama değer $3276,00 \pm 2485,86$ 'dir.

Olguların β -hCG değerleri 4 ile 512 arasında değişmekte olup; ortalama değer $40,13 \pm 40,04$ 'tır.

Olguların GRAVİDE değerleri 1 ile 8 arasında değişmekte olup; ortalama değer $2,35 \pm 1,42$ 'dir.

Araştırmaya katılan olguların PARITE değerler, 1 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama değer $1,44 \pm 0,69$ 'dur.

Olguların ABORT değerleri 1 ile 6 arasında değişmekte olup; ortalama değer $1,66 \pm 1,00$ 'dir.

Olguların kürtaj sayıları 1 ile 3 arasında değişmekte olup; ortalama değer $1,30 \pm 0,55$ 'tir.

Araştırmaya katılan olguların % 1,3'sinde (n=7) aile öyküsü olduğu görülmüştür.

Olguların %34,3'ü (n=186) doğumu araştırma yaptıkları hastanede yaparken, %65,7'si (n=356) başka hastanede doğum yaptığı görülmüştür.

Olguların APGAR 1.dk skorları 0 ile 9 arasında değişmekte olup; ortalama skor $7,67 \pm 1,22$ 'dir. APAR 5.dk skorları 0 ile 10 arasında değişmekte olup; ortalama skor $8,67 \pm 1,12$ 'dir.

Olguların doğum haftaları 20 ile 41 arasında değişmekte olup; ortalama $36,96 \pm 5,32$ haftadır.

Araştırmaya katılan olguların %26,9'u (n=50) normal doğum, %73,1'i (n=136) sezaryen doğum oldukları görülmüştür.

Bebeklerin doğum kiloları 500 ile 4905 kg arasında değişmekte olup; ortalama kilo $3149,08 \pm 587,85$ kg'dir.

Olguların %0,5'i (n=27) yoğun bakım ünitesinde yattıkları görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların %0,5'i (n=27) ayrıntılı ultrason bakıldığı görülmüştür.

Olguların %13,3'ünün (n=1) cff DNA sonuçlarında düşük risk, %66,7'sinde (n=2) yüksek risk çıktığı görülmüştür.

Tablo 12: Tarama testlerine göre kromozomal anöploidi varlığının karşılaştırılması

		Kromozom Anomalisi		<i>p</i>
		Kromozomal anöploidi (-)	Kromozomal anöploidi (+)	
İkili tarama testi sonucu	Risk yok	417 (99,5)	2 (0,5)	<i>0,534</i>
	Risk var	120 (99,2)	1 (0,8)	
Üçlü tarama testi sonucu	Risk yok	45 (88,2)	-	<i>1,000</i>
	Risk var	6 (11,8)		

^a*FisherExact Test*

İkili tarama testi sonuçlarına göre olguların Kromozom anomalisi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kromozom anomalisi görülen 3 vakanın ikili tarama testi sadece 1'inde risk olarak gösterdiği için; testin duyarlılığı % 33,3 olarak; özgüllüğü % 77,65 olarak saptanmıştır.

Pozitif kestirim değeri ise %82,64 ve negatif kestirim değeri ise %99,52 olarak görülmektedir.

Tablo 13: Yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı durumuna Göre PAPP-A ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

		YBÜ yatış		<i>p</i>
		Yok (n=515)	Var (n=27)	
PAPP-A	<i>Ort±Ss</i>	3299,41±2514,34	2796,23±1775,50	<i>0,323</i>
	<i>Medyan (Min-</i>	2645 (349-		
	<i>Maks)</i>	20003)	2418 (310-6444)	

^b*Student-t Test*

Yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı durumuna göre katılımcıların PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

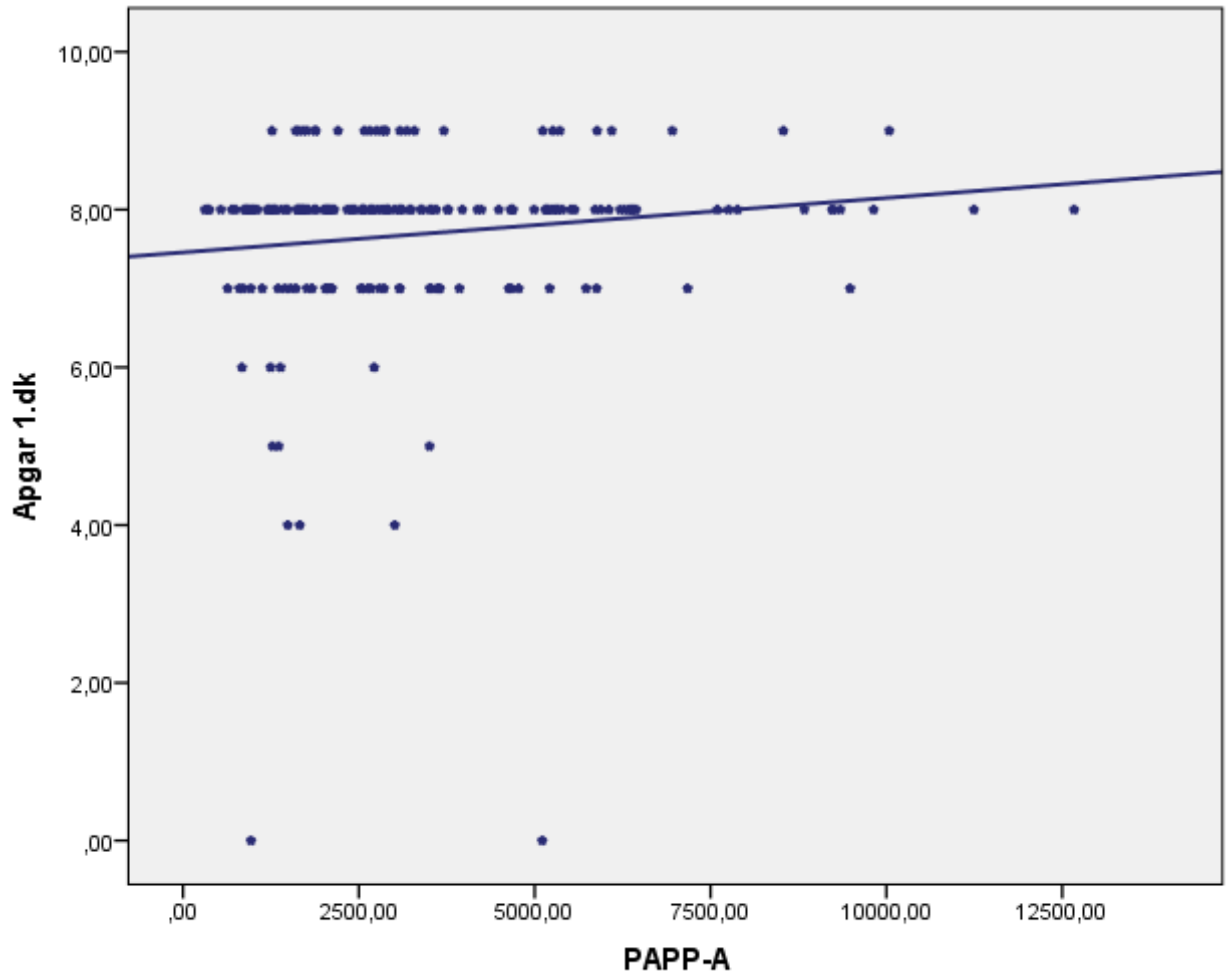
Tablo 14:PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR skorlarının ilişkisi

PAPP-A		
APGAR 1.dk	r	0,160
	p	0,030*
APGAR 5.dk	r	0,082
	p	0,269

r: SpearmanCorrelation Test

* $p < 0,05$

Olguların PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk skorları arasında pozitif yönlü (PAPP-A arttıkça, APGAR artan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,160$; $p=0,030$; $p < 0,05$).



Şekil 10 : PAPP-A İle Apgar 1.dk Skoru İlişkisi

Olguların PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR 5.dk skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15: Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış Durumuna Göre β -hCG Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

		YBÜ yatış		
		Yok (n=515)	Var (n=27)	
β -hCG	<i>Ort±Ss</i>	39,25±34,96	58,20±100,91	^b 0,783
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	30 (4-332)	32 (11-512)	

^bStudent-t Test

Yoğun bakım ünitesinde yatma durumuna göre katılımcıların BHCG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

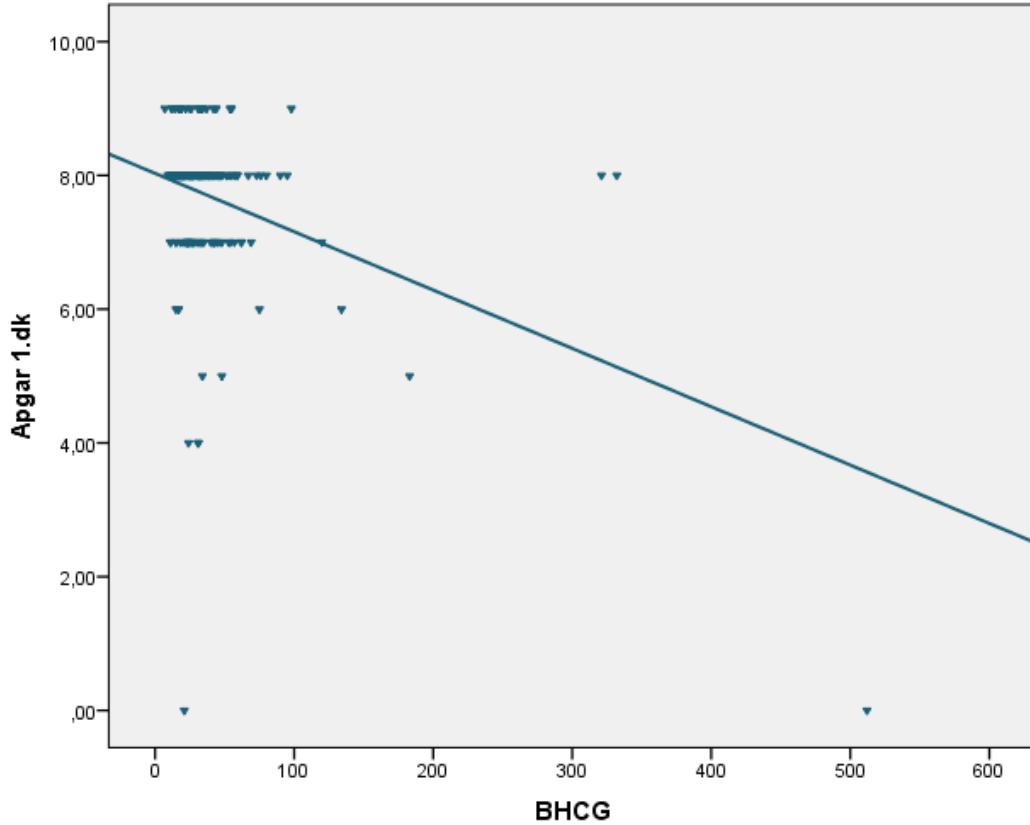
Tablo 16: β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR skorlarının ilişkisi

		β -hCG
APGAR 1.dk	r	-0,169
	p	0,022*
APGAR 5.dk	r	-0,111
	p	0,135

r: SpearmanCorrelation Test

* $p<0,05$

Olguların β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk skorları arasında negatif yönlü (β -hCG arttıkça, APGAR azalan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,160$; $p=0,022$; $p<0,05$).



Şekil 11: β -hCG İle Apgar 1.dk Skoru İlişkisi

Olguların β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR 5.dk skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Tanı tarama testlerine göre anne kilosu ve sigara kullanımının karşılaştırılması

		Anne Kilosu		<i>P</i>	Sigara Kullanımı		<i>p</i>
		Ort±Ss	Medyan (Min- Maks)		Yok	Var	
İkili tarama testi	Risk yok	67,29±14,43	65 (41-131)	<i>b0,001**</i>	369 (78,8)	50 (69,4)	<i>c0,075</i>
	Risk var	73,29±17,38	70 (47-165)		99 (21,2)	22 (30,6)	
Üçlü tarama testi	Risk yok	65,16±13,50	64 (44-128)	<i>b0,271</i>	40 (90,9)	5 (71,4)	<i>a0,186</i>
	Risk var	71,83±16,17	72 (51-97)		4 (9,1)	2 (28,6)	
İkili & Üçlü tanı tarama testleri	Risk yok	67,30±14,46	65 (41-131)	<i>b0,001**</i>	369 (78,5)	49 (68,1)	<i>c0,049*</i>
	Risk var	73,09±17,28	70 (47-165)		101 (21,5)	23 (31,9)	

aFisher Exact Test

bStudent-t Test

cPearson Chi-Square Test

*****p*<0,01 **p*<0,05**

Anne Kilosu ;

İkili tarama testinde yüksek risk görülen olguların kiloları, risk görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

İkili veya üçlü tarama testinde yüksek risk görülen olguların kiloları, risk görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Üçlü tarama test sonuçlarına göre olguların kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sigara kullanımı durumuna göre;

Sigara içen olguların ikili veya üçlü tarama testinde risk görülme oranı, sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,049$; $p<0,05$).

Sigara içme durumlarına göre olguların ikili, üçlü tarama test sonuçları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 18: Bebeğin doğum kilosu ile PAPP-A ve β -hCG ölçüm değerlerinin ilişkisi

		Doğum kilosu
PAPP-A	<i>r</i>	0,122
	<i>p</i>	0,100
β-hCG	<i>r</i>	-0,007
	<i>p</i>	0,925

r: Spearman Correlation Test

Olguların bebeğin doğum kilosu ile PAPP-A ölçüm değerleri ve β -hCG değerleri, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test , tanı tarama testleri (Spesifisite, sensitivite vb) kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

TARTIŞMA

Fetal anöploidileri saptamak için prenatal tarama testleri geliştirilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde uygulanan bu testler ve kombinasyonları, kromozomal anöploidiler için farklı saptama oranlarına sahiptir. Kromozomal anöploidiler için kullanılan tarama testleri, fetüsün gerçekten anomalili olup olmadığını kesin olarak söylememektedir; daha ziyade, fetüsün bu duruma sahip olma ihtimalinin düşük veya yüksek olup olmadığını söyleyebilmektedir. Buna karşılık, bir tanı testi fetüsün anomalili olup olmadığını kesin olarak söyleyebilir. ACOG, yaşlarına bakılmaksızın tüm gebelere 20. gebelik haftasından önce kromozomal anomaliler için bir tarama testi yaptırmaya fırsatı sunulmasını önermektedir (79). Tarama testleri gönüllülük esasına dayanmaktadır. Testleri yaptırmayı yaptırmamak hastanın kendi tercihidir.

Kaya ve ark. tarafından yapılan ve 1841 gebeyi içeren çalışmada ikinci trimester tarama test sonuçlarına göre %5,75'lik bir riskli grup tespit edilmiştir (80). Atak ve arkadaşları çalışmalarında, birinci trimester tarama testi uygulananların %1,5'inde (n=78), ikinci trimester tarama testi uygulananların ise %5,9'unda (n=353) Down sendromu riskini yüksek olarak bulmuşlardır (81). Bizim çalışmamızda birinci trimester tarama testi uygulananların % 4,1'inde (n=22) down sendromu riski yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk trimester tarama testinde anomali açısından yüksek risk görülme oranı %22,4 (n=121), ikinci trimester tarama testinde ise yüksek risk görülme oranı %11,8 (n=6) olarak görülmüştür. Çalışmamızdaki ilk trimester taraması testi yapılan 542 hastadan sadece 51 hasta ikinci trimester tarama testini de yaptırmıştır. Kromozom anomalisi görülen 3 vakanın ikili tarama testi sadece 1'inde risk olarak gösterdiği için; testin duyarlılığı % 33,3 olarak; özgüllüğü % 77,65 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %82,64 ve negatif kestirim değeri ise %99,52 olarak görülmektedir. Tarama testlerinin duyarlılıklarında farklılıklar olduğu bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında prenatal tarama

testlerinin kromozomal anoploidi yakalama oranlarını arttırmak için birinci ve ikinci trimester tarama testlerini kombine eden aşamalı sıralı tarama ve tam entegre tarama test stratejilerinin kullanılmasını önerdiklerini görmekteyiz (82,83) . Bizim olgularımıza baktığımızda literatüre kıyasla daha kısıtlı bir grubun hem birinci hem de ikinci trimester tarama testini yaptırdığını görmekteyiz. Bu da bizim çalışmamızın limitasyonlarından birini oluşturmaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılığı arttıracak şekilde kombine şekilde yapılmasında yarar olduğu kanısındayız.

Tarama testleri anneden bir kan örneği ve bir fetal ultrason değerlendirmesi gerektirir, bu nedenle gebeliği kaybetme riskinde bir artış yoktur. Oysa kromozomal anomaliler için tanı testleri, fetal veya plasental sıvı veya doku örnekleme gerektirir. Gebeliği kaybetme riskinde az da olsa bir artış vardır (Koryonikvillus örnekleme (CVS) için yaklaşık 1/200 ve amniyosentez için 1/300 ila 1/600) (84). Kliniğimizde yüksek riskli görülen 199 hastaya tanı amaçlı invaziv testler önerilmiştir. 35 hastanın testi kabul ettiği ancak 164 hastanın testi kabul etmediği görülmektedir. Amniosentez yapılan hastalardan 3 tanesinde kromozomal anöploidi saptanmış. Bunlardan ikisinde aile gebeliği termine ettirmiş, bir tanesi ise takiplerini dış merkezde devam ettiğinden gebeliğin akıbeti bilinmemektedir. Amniosentez yapılan gebelerde işleme bağlı fetal kayıp izlenmedi. Bu konuda; test sonucunun yüksek riskli çıkması durumunda kesin tanıya ve terminasyona gitmeyecek hastaların kesin tanı testlerini yaptırmayıp sadece tarama testleri ile yetinmelerinin kliniklere lüzumsuz ek bir maliyete sebep olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hastalar için de yersiz bir anksiyeteye neden olmaktadır. Bu konuda klinisyenlerin hastalara yeterli danışmanlık yapmadıkları söylenebilir. Tarama programlarının faydalarının tarama programına katılmaktan dolayı oluşabilecek olumsuz fiziksel ve psikolojik etkilerinden daha belirgin olması gerekmektedir . Tarama testleri sonucunda yüksek risk saptanan olguların tanı testlerini yaptırma oranlarının da incelendiği çalışmamızda tanı testi yaptırmak istemeyen olgulara yapılan tarama testlerinin gebelerde oluşturabileceği kaygıyı ve yapılan çalışmalarda prenatal tarama testi yaptıran gebelerdeki kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda; tarama testi konusunda toplumun yeterli bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın en önemli klinik sonuçlarından birinin de bu sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatüre bakıldığında tarama testlerinin faydaları olmasına rağmen elde edilen risk tahmininin gebelerin kaygı düzeyini belirgin olarak arttırdığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır (85). Tarama testinde kromozomal anomali açısından risk artışı saptanması durumunda tanı testine gitmeyecek ya da gebeliği termine etmeyecek olgulara bu tarama

testlerinin yapılması gereksiz maliyet ve hastalarda kaygı oranını arttırmaktan başka bir anlam ifade etmemektedir.

Gebelerden 3 tanesi cff-DNA taraması yaptırmış. Down sendromu açısından 2 si yüksek riskli, 1 i düşük riskli sonuçlanmış. Yüksek riskli görülen fetüslere yapılan genetik incelemelerde ise 1 fetüste down sendromu görülmüştür.

İkinci trimester tarama testleri sonucu Down Sendromu açısından yüksek riskli rapor edilen ve amniyosentez ile herhangi bir kromozomal anomali saptanmayan gebelerde maternal ve fetal komplikasyonların (erken doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, perinatal fetüs ölümü) artabileceği yönünde çalışmalar vardır . Bu nedenle bu yüksek riskli olguların gebelik boyunca dikkatli takip edilmeleri gerektiği belirtilmektedir (86,87). Maternal serum PAPP-A ve β -hCG değerlerinin, kromozomal anomali riski tayini dışında, ilerleyen gebelik haftalarındaki komplikasyonları öngörmede de anlamlı olabileceği fikri, araştırmacıları bu konuda çok sayıda çalışma yapmaya sevk etmiştir (88,89). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda, gebelik komplikasyonlarından; gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, yüksek doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve preterm eylem ile maternal serum PAPP-A ve β -hCG değerleriyle anlamlı ilişkiler saptanmıştır (90,91). Buna karşın Morssink ve arkadaşları ilk trimester PAPP-A ve β -hCG değerlerinin preterm eylem ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını belirtmişlerdir (92). Biz de çalışmamızdaki olguların sonuçlarını incelerken ek olarak postnatal bebeklerde yoğun bakım ihtiyacı olanların PAPP-A ve bhcg değerleriyle bir ilişkisinin olup olmadığını da araştırdık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık. Ayrıca olguların bebeğin doğum kilosu ile PAPP-A ölçüm değerleri ve β -hCG değerleri, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmamızda fetal anöploidi taramalarında annenin kilo ve sigara kullanımının risk skoruna etkisini de araştırdık. İkili tarama testinde risk görülen olguların kiloları, risk görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Sigara içen olguların ikili veya üçlü tarama testinde risk görülme oranı, sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,049$; $p<0,05$). Bulgularımız literatürle uyumlu olarak maternal kilo ve sigara kullanımının kromozomal anomalilerle ilgili risk artışında etkili olduğunu desteklemektedir.

Olguların PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk skorları arasında pozitif yönlü (PAPP-A arttıkça, APGAR artan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,160$; $p=0,030$; $p<0,05$) . Olguların β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk

skorları arasında negatif yönlü (β -hCG arttıkça, APGAR azalan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,160$; $p=0,022$; $p<0,05$).

Çalışmaya katılan gebelerin büyük çoğunluğu doğumunu kliniğimizde gerçekleştirmemiştir. Doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı ile ilgili maalesef tüm olguların dökümanlarına ulaşamamıştır. Gelecekte gebelikle ilişkili bazı biyokimyasal belirteçlerin gebeliğin komplikasyonları ve postnatal bebekte olası komplikasyonlarla ilişkisinin daha geniş olgu serilerinin dahil edildiği farklı çalışmalarla ortaya çıkacağını düşünüyoruz.



SONUÇ

Fetal anöploidide taramalarında kullanılan testleri bağımsız olarak yorumlamak yanlış pozitif sonuçlara sebep olacaktır. Birinci ve ikinci trimester test sonuçlarının entegre olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kromozomal anöploidiler için kullanılan tarama testleri, fetüsün gerçekten anomalili olup olmadığını kesin olarak söyleyemez; daha ziyade, fetüsün bu duruma sahip olma ihtimalinin düşük veya yüksek olup olmadığını söyleyebilirler. Buna karşılık, bir tanı testi fetüsün anomalili olup olmadığını kesin olarak söyleyebilir. Bu konuda gebelere yapılması gereken danışmanlığın, yeterli olmadığı söylenebilir. Klinisyenlerin danışmanlık noktasında hastalara daha fazla zaman ayırması gerekmektedir.

Prenatal tanı uygulamalarının amacı, sadece anomalileri fetal hayatta saptayıp bu tür gebelikleri sonlandırmak değildir:

-Anormal çocuk sahibi olma riski olan çiftlere; seçenekler konusunda bilgi vermek, endişelerini gidermek; anomalili çocuk riskinden dolayı çocuk sahibi olmaktan vazgeçecek olan çiftlere sağlıklı çocuk sahibi olma olanağı sağlamak ; doğacak çocukta saptanan anomali konusunda aileye bilgi verilerek, çiftin psikolojik olarak hazırlanmasını sağlamak, doğum ve doğum sonrası bakım için gerekli koşulların hazırlanmasını sağlamak, etkilenmiş fetüsün prenatal tedavisine olanak sağlamak gibi pek çok konuda gerekli danışmanlığı sağlamaktır.

Tarama testlerinde sonuçlanan yüksek orandaki yanlış pozitiflik nedeni ile duyarlılığı daha fazla olan anne kanında serbest fetal DNA taramasının daha yaygın hale gelmesinin gereksiz maliyeti ve hastaların yersiz kaygılarını önleyeceği söylenebilir.

Prenatal tarama amaçlı kullanılan bazı serum belirteçleri olası gebelikle ilişkili komplikasyonları ve bebekte neonatal komplikasyonları öngörmeye kullanılabilir.

Çalışmamızın limitasyonları ,göreceli olarak az olgunun dahil edilmiş olması, olguların büyük bir kısmında birinci trimester tarama testine ek olarak ikinci trimester tarama testinin yapılmamış olması ve maternal obstetrik komplikasyonlara ve neonatal sonuçlara olguların başka merkezlerde doğum yapmış olmasından dolayı tam olarak yeterli bilgiye ulaşılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak yeterli prenatal tanı için prenatal tarama testlerinin doğru ve etkin kullanımı çok önemlidir. Prenatal tarama testleri arasında hangi testin uygulanacağı konusundaki karar hekimin bilgisi, deneyimi ve olgular doğrultusunda farklılık gösterebilmektedir. Prenatal tarama testlerine ultrasonografinin de dahil edilmesi şüphesiz ki çok önemlidir. Biz hekimlerin esas sorumluluğu hastalarımızı tarama testleriyle ilgili yeterli ve doğru bilgilendirmek olmalıdır. Bizim amacımız da bu prenatal testlerin ve hastaları doğru bilgilendirmenin önemini vurgulamaktır. Zaman içinde yapılacak daha geniş olgu serilerinin dahil edildiği daha geniş çalışmalar ve gelişmeler testlerin birbirine üstünlüğünü gösterecektir. Erken haftalarda yapılan tarama testlerinin duyarlılığının arttırılarak, uygulanabilirliğinin yaygınlaştırılması ve bilgilendirmenin daha etkin yapılarak olgulardaki gereksiz anksiyetenin azaltılmasıyla ilgili önümüzdeki yıllarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

ÖZET

Çalışmamızda kliniğimize son beş yıl içinde başvuran prenatal anöploidi taraması yapılan gebelerin anomali görülme sıklığının ve bununla ilişkili maternal ve neonatal sonuçların araştırılması amaçlanmıştır

01.07.2017 ile 01.07.2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran tamamı gebe olmak üzere toplam 542 olguyla çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin prenatal fetal anöploidi tarama sonuçları, bu sonuçlara göre amniosentez yapılan gebeler ve maternal sonuçları ve bebeklerde kromozomal anöploidi saptanma oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

İkili tarama testine göre olguların %22,4'ünün (n=121); üçlü tarama testine göre ise olguların %11,8'inin (n=6) kromozomal anöploidi açısından yüksek riskli olduğu görülmüştür. İkili tarama testinde yüksek riskli görülen 2 bebekte kromozomal anöploidi, düşük risk görülen 1 bebekte kromozomal anöploidi izlenmiştir (p=0,534). Araştırmaya katılan 199 olguya amniosentez önerilmiş ve bu olguların %17,6'sı (n=35) kabul etmiş ve amniosentez yapılanlar arasında %1,8'inin (n=3) test sonucunda kromozomal anöploidi saptanmıştır. Anöploidi saptanan 2 gebelik ailelerin istemi ile termine edilmiştir. Tarama testleri sonucunda yüksek risk saptanan olguların tanı testlerini yaptırma oranlarının da incelendiği çalışmamızda tanı testi yaptırmak istemeyen olgulara yapılan tarama testlerinin gebelerde oluşturabileceği kaygıyı ve yapılan çalışmalarda prenatal tarama testi yaptıran gebelerdeki kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda; tarama testi konusunda toplumun yeterli bilgilendirilmesi oldukça önemlidir.

Postnatal bebeklerin yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı durumuna göre PAPP-A ve β -hCG ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında, bebeklerin yoğun bakım ihtiyacı ile katılımcıların PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Olguların β -hCG ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk skorları arasında negatif yönlü (BHCG arttıkça, APGAR azalan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,160; p=0,022; p<0,05). Olguların PAPP-A ölçüm değerleri ile APGAR 1.dk skorları arasında pozitif yönlü (PAPP-A arttıkça, APGAR artan) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,160; p=0,030; p<0,05).

İkili tarama testinde risk görülen olguların kiloları, risk görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Sigara içen olguların ikili veya üçlü tarama testinde risk görülme oranı, sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,049; p<0,05).

Sonuç olarak fetal anöploidi tarama testleri yüksek oranlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmekte bu durum da maternal kaygı düzeyini dolayısıyla gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Prenatal tanı oranlarının maliyet etkin bir şekilde artırılabilmesi için duyarlılığı arttıracak şekilde kombine testlerin yapılmasında yarar vardır ya da daha duyarlı testlere ihtiyaç vardır. Prenatal tanı testi gibi kesin sonuç vereceği şeklinde yanlış algılanan tarama testleri konusunda hastalara daha ayrıntılı danışmanlık yapılması ve toplumun daha çok bilgilendirilmesinin her hekimin en önemli sorumluluklarından olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Amniosentez, Anöploidi, Birinci Trimester Tarama, İkinci Trimester Tarama, Prenatal Tarama

THE EVALUATION OF THE INCIDENCE OF ANOMALY IN POSTNATAL BABIES OF PRENATAL ANEUPLOIDY SCREENINGS IN OUR CLINIC IN THE LAST FIVE YEARS

SUMMARY

In our study, it was aimed to investigate the frequency of anomaly and related maternal and neonatal outcomes in pregnant women who applied to our clinic in the last five years and underwent prenatal aneuploidy screening.

A total of 542 cases, all of whom were pregnant, who applied to our hospital between 01.07.2017 and 01.07.2022 were included in our study.

The prenatal fetal aneuploidy screening results of the pregnant women who participated in the study, the pregnant and maternal outcomes of the pregnant women who underwent amniocentesis according to these results, and the detection rates of chromosomal aneuploidy in infants were retrospectively analyzed.

According to the first trimester screening test, 22.4% of the cases (n=121); According to the second-trimester screening test, 11.8% (n=6) of the cases were found to be at high risk for chromosomal aneuploidy. In the first-trimester screening test, chromosomal aneuploidy was observed in 2 infants with high risk, and chromosomal aneuploidy was observed in 1 infant with low risk (p=0.534).). Amniocentesis was recommended to 199 cases participating in the study, and 17.6% (n=35) of these cases accepted, and chromosomal aneuploidy was found in 1.8% (n=3) of those who underwent amniocentesis. 2 pregnancies with aneuploidy were terminated at the request of the families. Considering the anxiety that the screening tests may cause in pregnant women in our study, in which the rates of patients who were found to be at high risk as a result of screening tests to have the diagnostic tests performed, were also examined, and the anxiety levels of the pregnant women who had prenatal screening test were higher in the studies; It is very important to inform the society adequately about the screening test.

In the comparison of PAPP-A and β -hCG measurement values according to the need for hospitalization in the intensive care unit of postnatal babies, no statistically significant difference was found between the intensive care needs of the babies and the PAPP-A values of the participants (p>0.05).

There was a statistically very weak correlation between the β -hCG measurement values of the subjects and their APGAR 1st min scores (r=0.160; p=0.022; p<0.05). There was a very weak statistically significant correlation between the PAPP-A measurement values of the subjects and the APGAR 1st minute scores (as PAPP-A increased, APGAR increased) (r=0.160; p=0.030; p<0.05)

In the first-trimester screening test, the weight of the subjects with risk was found to be statistically significantly higher than those without risk (p=0.001; p<0.01). The rate of risk In the first-trimester screening test or second-trimester screening of smokers was found to be statistically significantly higher than non-smokers (p=0.049; p<0.05).

As a result, fetal aneuploidy screening tests may give false positive results at high rates, which may adversely affect the level of maternal anxiety and thus pregnancy outcomes. In order to increase the prenatal diagnosis rates cost-effectively, it is useful to perform combined tests to increase the sensitivity or more sensitive tests are needed. We think that it is one of the most important responsibilities of every physician to provide more detailed counseling to patients and to inform the society more about screening tests that are misconceived as giving definitive results, such as prenatal diagnostic tests.

Key Words: Amniocentesis, Aneuploidy, First Trimester Screening, Second Trimester Screening, Prenatal Screening

KAYNAKÇA

1. Gül NC , Kaimal AJ , Dugoff L , Norton ME ; Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji Uygulama Bültenleri Komitesi-Obstetrik;Genetik Komitesi; Maternal-Fetal Tıp Derneği. Fetalkromozomal anormalliklerin taranması: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226. ObstetGynecol. 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/AOG.00000000000004084.
2. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;19–20:5–15.
3. Robert L. Nussbaum , Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard HF. Thompson ve Thompson Tıbbi Genetik. 6. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 17–32, 135–155, 157–178.
4. Edward S. Tobias , Michael Connor , Malcolm Ferguson - Smith . Tıbbi Genetiğin Esasları (Çeviri editörü: Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014;14–17, 24–39, 58–71, 90–114.
5. National Human Genome Research Institute-A Brief Guide to Genomics.
6. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;19–20:5–15.
7. Edward S.Tobias,Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith. Tıbbi Genetiğin Esasları (Çeviri editörü: Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014;14–17, 24–39, 58–71, 90–114.
8. Alqallaf AK , Alkoot FM, Aldabbous MS., Recent Advances in Autism Spectrum Disorders (chapter 16: Discovering the Genetics of Autism)-Vume I, Prof.Michael Fitzgerald (Ed.), ISBN: 978–953–51-1021–7, InTech, 2013;341–358.
9. Edward S.Tobias,Michael Connor , Malcolm Ferguson-Smith.Tıbbi Genetiğin Esasları (Çeviri editörü:Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014;14–17, 24–39, 58–71, 90–114.
10. Şamlı M.Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme.Androloji Bülteni 2014;56:44– 51.
11. Peynirci H, Ertürk E. Klinefelter Sendromu. TurkJem 2013;17:63–67.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter’s syndrome. Lancet. 2004 Jul 17–23;364(9430):273–283.

13. Anton E, Vidal F, Blanco J. Interchromosomaleffectanalysesby sperm FISH: incidence and distribution amongre organization carriers.SystBiolReprodMed. 2011 Dec; 57(6):268–278.
14. Mau-Holzmann UA . Somatic chromosomal abnormalities in infertile men andwomen. CytogenetGenomeRes. 2005;111(3–4):317–336.
15. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/ Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;19–20:5–15.
16. Yakut, T., Acar, H., Egeli , U. and Kimya , Y . (2003) Frequency of recombinant and non recombinant products of pericentric inversion of chromosome 1 in sperm nuclei of carrier: by FISH technique. Mol Reprod Dev 2003;66:67–71.
17. Tempest HG. Meioticre combination errors , the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. SystBiolReprodMed. 2011 Dec;57(6):93– 10
18. Androloji Bülteni 2016; 18(64): 33–39.
19. Obstetrik ve Jinekoloji: Ekim 2020 - Cilt 136 - Sayı 4-pe 48-e69 , doi: 10.1097/AOG.000000000000004084.
20. Nussbaum RL , McInnes RR , Willard HF . Thompson & Thompson genetiği tıpta. 7. baskı. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
21. Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226,Obstetrik ve Jinekoloji136(4):e48-e69, Ekim 2020.
22. Srebniak MI, Joosten M, Knapen MF, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:445–52. (Systematic Review and Meta-Analysis).
23. Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması : ACOG Uygulama Bülteni , Sayı 226, Obstetrik ve Jinekoloji136(4):e48-e69, Ekim 2020.
24. Shiefa S , Amargandhi M , Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. Downsendromu, Patausendromu ve Edward sendromu için biyokimyasal belirteçler PAPP-A ve serbest β -hCG kullanılarak ilk trimestermaternal serum taraması.Hint J ClinBiochem. 2013;28(1):3-12. doi:10.1007/s12291-012-0269-9.
25. Salman Guraya S. Ense saydamlığı ve fetal anormalliklerin ilişkileri ; önemi ve etkileri. J Clin Diagn Res. 2013;7(5):936-941. doi:10.7860/ JCDR/ 2013/ 5888.2989.

26. Prefumo F , Sairam S , Bhide A, Thilaganathan B. Seçilmiş ve seçilmemiş popülasyonlarda ilk trimester ense kalınlığı, burun kemikleri ve trizomi 21. Amer J of Obstet and Gynecol, 2006;194 (3):828-833. doi.org/10.1016/j.ajog.2005.09.008.
27. Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226,Obstetrik ve Jinekoloji136(4):e48-e69, Ekim 2020.
28. Evans MI , Van Decruyes H , Nicolaides KH . Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. Fetal Diagn Ther 2007;22:401–4. (Level II-3).
29. Leschot NJ, Vejerslev LO (ed). Prenatal diagnosis in Europe: Proceedings of an EUCROMIC workshop. Paris, May 23-4, 1996. Eur J Hum Genet 1997;5.
30. Köse D , Tuğrul S , Saya R , Yıldırım G , Oral Ö. (2003) , Üçlü tarama Testinin Gebelik komplikasyonlarını Belirlemede Rölü, Türkiye Klinikleri, Jinekoloji Obstetrik Dergisi, 13(5): 374-377.
31. <http://www.biruni.com.tr> Erişim 20.05.2007.
32. Yılmaz M. N.(2005) Gebelerde Üçlü Tarama Testinin Duyarlılığının Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi). İstanbul.
33. Çakmak F.N. , Acun C. , Petek E. Ve ark. (2003) Türk Popülasyonunda Üçlü Tarama Testi ile Gebelikte Fetal Down Sendromu Riskinin Değerlendirilmesi, Artemis: 4(4), 28-32.
34. Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği Anabilim Dalı yüksek lisans tezi tez no: 2007–030 2007-Afyonkarahisar.
35. Malone FD, Canick JA, Ball RH , Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. N Engl J Med 2005;353:2001–11. (Level II-3).
36. Kagan KO , Staboulidou I , Cruz J , Wright D , Nicolaides KH , 2010, Two stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010; 36: 542–547.
37. Spencer K , Crossley JA , Aitken DA , et al. 2003a. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down's syndrome. Ann Clin Biochem, 2003; 40: 219–231.

38. Spencer K , Spencer CE , Power M, Dawson C , Nicolaides KH. 2003c. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol*, 2003; 110: 281 – 286.
39. Nicolaides KH, 2011, Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2011;29(3), 183–196. doi:10.1159/000324320.
40. Nicolaides KH, 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn*, 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637.
41. Wright D , Kagan KO , Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. 2008. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31: 376–383.
42. Colosi E, D’Ambrosio V, Periti E , 2010, First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system? *J MaternFetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017;30(24):2905- 2017 metinde.
43. Alberry M , Maddocks D , Jones M, et al. Anembriyonik gebeliklerde maternal plazmada serbest fetal DNA: orijinin trofoblast olduğunun doğrulanması. *Prenat Tanı*. 2007;27(5):415-418. doi:10.1002/pd.1700.
44. Gül NC , Kaimal AJ, Dugoff L , Norton ME; Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji Uygulama Bültenleri Komitesi - Obstetrik; Genetik Komitesi; Maternal-Fetal Tıp Derneği. Fetalkromozomal anormalliklerin taranması: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226. *ObstetGynecol*. 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/AOG.000000000000004084.
45. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. 11-13 haftalık gebelikte maternal plazma hücresiz DNA'daki fetal fraksiyon: maternal ve fetal özelliklerle ilişki. *Ultrason ObstetGynecol*. 2013;41:26-32. doi:10.1002/uog.12331.
46. Hu P, Liang D, Chen Y , et al. Hücresiz fetal DNA fraksiyonunu arttırmak ve non-invaziv prenatal tarama için yanlış negatifleri ve test başarısızlıklarını önemli ölçüde azaltmak için bir zenginleştirme yöntemi: bir fizibilite çalışması. *J Transl Med*. 2019;17(1):124. doi:10.1186/s12967-019-1871-x.
47. Gil MM , Accurti V , Santacruz B , Plana MN, Nicolaides KH. Anöploidi taramasında maternal kandaki hücresiz DNA'nın analizi: güncellenmiş meta-analiz. *Ultrason ObstetGynecol*. 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484.

48. Grace MR, Hardisty E, Dotters-Katz SK, Vora NL, Kuller JA. Hücresiz DNA taraması: Klinik uygulamanın karmaşıklıkları ve zorlukları. *ObstetJinekoloSurv.* 2016;71(8):477-487. doi:10.1097/OGX.00000000000000342.
49. Nussbaum RL , McInnes RR , Willard HF . Thompson & Thompson genetiği tıpta. 7. baskı. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
50. Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması :ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226,Obstetrik ve Jinekoloji136(4):e48-e69, Ekim 2020.
51. Blaas HG. Detection of structural abnormalities in the first trimester using ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 341-53.
52. Scabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by transvaginal sonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 1133.
53. Nicolaides KH. First Trimester Diagnosis of Chromosomal Defects. In: *The 11-13+ weeks scan.* Fetal Medicine Foundation 2004. p:7-44.
54. Onyeacholem I , Kleiner B, Hull AD , Chibuk J , Romine L, Anton T, et al. Setting up a Nuchal Translucency Clinic What Radiologists Need to Know. *Ultrasound Quarterly* 2016; 32: 3-14.
55. Ergün E. Birinci Trimester Ultrasonografi İncelemesi. *Trd Sem* 2017; 5: 185-201.
56. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcomes in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-5.
57. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-21.
58. Miegheem TV, Hindryckx A, Calsteren KV. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 143-50.
59. 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: 1219-30.
60. Platt LD. Should the first trimester ultrasound include anatomy survey? *Semin Perinatol* 2013; 37: 310-22.
61. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135-7.

62. Graphic 109019 Version 2.0 © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.
63. Yazarbaşı K, İlgin-Ruhi H. Prenatal Tanı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26.
64. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(1):80-94.
65. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji Uygulama Bültenleri Komitesi — Obstetrik, Genetik Komitesi, Maternal-Fetal Tıp Derneği. Uygulama Bülteni No. 162: Genetik Bozukluklar için Prenatal Tanı Testi. ObstetGynecol 2016; 127:e108.
66. Godden CM. Amniyotik sıvı hücre tipleri ve kültürü. BrMedBull 1983; 39:348.
67. Türkiye Klinikleri J GynecolObst. 2002;12(4):303-5.
68. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Orta gebelikte kordosentez ile ilişkili fetal kayıp oranı. J Obstet Jinekoloj 2001;184:719-23.
69. Ghidini A , Sepulveda W, Lockwood CJ , Romero R. Fetal kan örneklemesinin komplikasyonları. J Obstet Jinekoloj 1993;168:1339-44.
70. Weiner CP. Tanısal endikasyonlar için kordosentez: iki yıllık deneyim. Obstet Jinekoloj 1987;70:664-8.
71. Boulot P, Deschamps F , Lefort G , Sarda P, Mares P, Hedon B, et al.. Kordosentez ile elde edilen saf fetal kan örnekleri: 322 olgunun teknik yönleri. Prenat Diagn 1990;10:93-100.
72. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Orta gebelikte kordosentez ile ilişkili fetal kayıp oranı. J Obstet Jinekoloj 2001;184:719-23.
73. Çavuşoğlu H . Çocuk Sağlığı Hemşireliği. Cilt 2. (7. Baskı) Sistem Ofset Basımevi Tic.Ltd. Şti. Ankara 2004, ss 23-27.
74. Dağoğlu T, Görak G. Temel Neonatoloji Ve Hemşirelik İlkeleri. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, ss 150, 163.
75. Letko M. Understanding the Apgar score. JOGNN 1996, 25:299-303.

76. Başbakkal Z, Kılıç M. Yenidoğan Resüsitasyonu Ve Hemşirenin Rolü. Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic Ltd. Şti. İzmir 1995, ss 26, 81-84.
77. <http://www.acog.org/publicsearch/s97is.dll> - erişim tarihi : 03.02.2005.
78. <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/abstract/pediatrics.98/1/141-> erişim tarihi : 03.02.2005.
79. Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması : ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 226,Obstetrik ve Jinekoloji136(4):e48-e69, Ekim 2020.
80. Kaya H, Cerci SS, Komek H, Yayla M, Alp MN, Oral D. Bölgemiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. Perinatoloji Dergisi 2004;12(1):38-42.
81. Atak PG , Arpacı A , Seydal G. Adıyaman iline ait ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi.Turk J Biochem 2014;39 (2):231-7.
82. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2005;25:645-52. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1215>.
83. Platt LD, Greene N, Johnson A et al. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. Obstet Gynecol 2004;104(4):661-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9>.
84. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J. Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chroionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1991; 1: 86-90.
85. Da Silva, Elaine CP, et al. "Stress and anxiety in pregnant women exposed to ultrasound." The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 25.3 (2012): 295-298.
86. Yaron Y, Cherry M, Kramer R L, O'Brien J E, Hallak M et al. Secon-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum a-fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy out come. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999;181:968- 974.
87. Sağol S, Vidinli H, Asena U. Üçlü Test ile Down Sendromu Taraması Yapılan Gebelerde Yanlış Pozitiflik ve Obstetrik Komplikasyon İlişkisi. Ege Tıp Dergisi.2000;39 (2): 121-125.
88. Krantz D , Goetzl L , Simpson JL , 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. *Am J ObstetGynecol* 2004; 191:1452-1458.

89. Pihl K , Sørensen TL , Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *PrenatDiagn* 2008; 28:247-253.
90. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J PerinatMed* 2006; 34:145-148.
91. 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.
92. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *PrenatDiagn* 1998; 18:147-152.

EKLER

Ek.1 Etik Kabul Onay Formu

BASYURU BİLGİLERİ		Araştırmanın Açık Adı	Kliniklerimizde son 5 yılda fetal anöploidi taramaları yapılan gebelerin postnatal bebeklerinde anormal insidansının değerlendirilmesi			
KARAR BİLGİLERİ		Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi İke Özer-Aşan / TNKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum			
		Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.07.2022			
		Araştırma Protokol Numarası	2022.145.07.12			
		Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
		Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
		Araştırmanın Bütçesi	315 b.			
		Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgele araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvurduğu dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ömit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER
İmza: