



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
SONUÇLARININ AMNİYOSENTEZ SONUCUYLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezginur BATMAN GÖBELEK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Arif GÜNGÖREN

HATAY-2023

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

BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
SONUÇLARININ AMNİYOSENTEZ SONUCUYLA
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezginur BATMAN GÖBELEK
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arif GÜNGÖREN

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
SONUÇLARININ AMNİYOSENTEZ SONUCUYLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ezginur BATMAN GÖBELEK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

.....
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Prof. Dr. Arif GÜNGÖREN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.

2.

3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FETAL KROMOZOMAL ANÖPLOİDİ.....	3
2.1.1. Trizomi 21 (Down Sendromu).....	3
2.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)	4
2.1.3. Trizomi 13 (Patau Sendromu).....	4
2.1.4. Monozomi X (Turner Sendromu).....	5
2.2. PRENATAL TANI.....	6
2.3. PRENATAL TARAMA TESTLERİ	7
2.3.1. Birinci Trimester Tarama.....	7
2.3.2. İkinci Trimester Tarama	12
2.4. PRENATAL TARAMADA İNVAZİV YÖNTEMLER.....	16
2.4.1. Koryon Villus Örnekleme (CVS)	16
2.4.2. Amniyosentez	19
2.4.3. Perkütan Umbilikal Kan Örnekleme-Kordosentez (PUBS).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni.....	23
3.2. Çalışmanın Evren ve Örnekleme	23
3.3. Çalışmada Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri.....	24
3.4. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32

7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER.....	51
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı.....	51
9. ÖZGEÇMİŞ	52



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. İkili, üçlü ve dördlü test sonuçlarının dağılımı	26
Tablo 2. Amniyosentez sonuçlarının dağılımı	26
Tablo 3. İkili test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum.....	27
Tablo 4. Üçlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum.....	28
Tablo 5. Dördlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum.....	28
Tablo 6. Amniyosentez sonucunda kromozom anomalisi saptanan hastaların karyotip bulguları.....	29
Tablo 7. Amniyosentez sonrası komplikasyon varlığının değerlendirilmesi	30
Tablo 8. Diğer amniyosentez endikasyonlarının dağılımı.....	31

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Transabdominal CVS	17
Şekil 2. Transservikal CVS.....	18
Şekil 3. Amniyosentez işleml	21



VI. KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AFP	: Alfa Feto Protein
AK	: Asetilkolinesteraz
AP	: Anteroposterior
AVSD	: Atriyoventriküler Septal Defekt
β-hCG	: Beta-İnsan Koryonik Gonadotropin
cfDNA	: Cell Free Deoksiribonükleik Asit
CRL	: Baş-Popo Mesafesi
CVS	: Koryon villus örnekleme
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DV	: Duktus Venozus
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-4	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-4
LH	: Luteinize Edici Hormon
MoM	: Multiple Of The Median
NB	: nazal kemik
NT	: Nükal Transluzens
OHA	: Orak Hücre Anemisi
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
PUBS	: Perkütan Umbilikal Kan Örnekleme
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
uE3	: Unkonjuge Estriol
USG	: Ultrasonografi

VII. TEŞEKKÜR

Antakya sevdalısı ruhumuzun derin yara aldığı bu felakette, aramızdan ayrılan canlarımızın huzurlu olduklarını umut edip yüreğimizde sonsuza dek yaşatacağımıza söz vererek başladığımız her güne selam olsun...

Uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca yardımını hiç bir zaman esirgemeyen, bu hayatta tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve becerilerinden ilham aldığım, kıymetli zamanını bana ayırarak bu zorlu yolda rehberim olup önümü açan ve güler yüzünü hiç eksiltmeyip her daim destek olan, sayın hocam Prof. Dr. Arif GÜNGÖREN'e teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlıktan uzmanlığa evrilme sürecinde belki de emeği en çok geçen, açtığı yolda ilerlemekten gurur duyduğum, cerrahi olarak kendimi yetiştirmemde bir ekol olarak görüp örnek aldığım, çok değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU'na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bilgi, beceri, hekimlik sanatının gelişmesinde katkıda bulunan; hekimlik disiplini ve hastalara bütüncül yaklaşım konularında bize her zaman yol gösteren, klinik yönetimi konusunda gelişmemize katkıda bulunan kıymetli hocam Prof.Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde hasta takibinin ve mesleki disiplinin önemini öğreten, hastalar için en doğrusunun yapılmasını isteyen ve bu konuyu her zaman önemsememizi sağlayan değerli hocam Prof.Dr. Ayşe Güler OKYAY'a teşekkürlerimi sunuyorum

Vakalarda olan desteği, zor vakalarda verdiği cesaret ve teşvik edici tutumuyla cerrahiye daha fazla bağlanmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Oya SOYLU KARAPINAR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tıp fakültesi ve asistanlık süresince her türlü katkılarından dolayı Doç. Dr. Mustafa Doğan ÖZÇİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimize geldiği günden bu yana iyi günde, kötü günde kısıtlı zaman ve şartlarda bile akademik bilgisi yüksek cerrahlar olmamız yolunda desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BEYAZIT'a saygılarımı sunarım.

Asistanlık süresince her türlü sorumuza cevap ve her türlü sorunumuza çözüm olduğu için, tez sürecindeki desteği ve katkılarından dolayı Tıbbi Genetik Anabilim Dalı başkanı sayın Dr. Öğr. Üyesi Semih AŞIKOVALI'ya şükranlarımı sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinin ağır yükünü ve aynı zamanda keyfini beraber paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerimize, personellerimize ve kıymetli sekreterlerimize sevgilerimi sunarım.

Beni öncelikle iyi bir insan olma ve sonrasında iyi bir hekim olma yolunda her zaman destekleyen, her engeli aşmama yardımcı olan, sayamacağım kadar çok fedakarlıklar gösteren ve bugünlere getiren canımın içi annem Hamami BATMAN'a, canım babam Yunus BATMAN'a ve biricik abim Yusuf ve can parçam Eylül'e,

Asistanlığın en zor zamanlarında sabırla yanımda olan, yaşadığım sorunları ivedilikle bertaraf eden, hayatımı kolaylaştırmak için elinden gelen her şeyi yapan sevgili eşim Cihan GÖBELEK'e ve canımın canı kızım Badem'e hayatımda var oldukları için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Ezginur BATMAN GÖBELEK

Hatay-2023

VIII. ÖZET

BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ SONUÇLARININ AMNİYOSENTEZ SONUCUYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada kliniğimize 2015-2023 yılları arasında başvuran hastaların kombine, üçlü veya dördlü tarama testi sonuçları ile amniyosentez sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 2015-2023 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve kombine, üçlü ve dördlü test sonuçlarına ve amniyosentez sonuçlarına ulaşılan 1508 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, kliniğe başvuru zamanındaki yaşı, kombine, üçlü ve dördlü test sonuçları, anomali öyküsü varlığı, USG bulguları, amniyosentez sonuçları ve komplikasyonları tarandı ve kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve amniyosentez uygulanan 1508 gebenin ortalama yaşı $32,4 \pm 6,7$ yıl bulundu. En sık 35-39 yaş grupta amniyosentez yapıldığı saptandı. Amniyosentez yapılan hastalarda kromozomal anomali oranı %5,3 olarak bulundu. Amniyosentez yapılan 12 hastada (%0,7) abortus, 1 hastada (%0,06) intrauterin ex görüldü. Kromozomal anomali saptanan hastalarımızdan 45'inde (%55,5) trizomi 21, 8'inde (%9,8) trizomi 18, 4'ünde (%5,0) Klinefelter Sendromu, 4'ünde (%5,0) triploidi, 3'ünde (%3,7) trizomi 13, 1'inde (%1,2) Turner Sendromu izlendi. Kombine, üçlü ve dördlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum saptandı (Kappa uyum katsayısı sırasıyla; 0,556, 0,480, 0,432). Kombine testin yalancı pozitiflik oranı %3,4; testin duyarlılığı %63,0; özgüllüğü %96,5 bulundu. Üçlü testin yalancı pozitiflik oranı %3,0; testin duyarlılığı %65,2; özgüllüğü %96,9 bulundu. Dördlü testin yalancı pozitiflik oranı %7,8; testin duyarlılığı %71,4; özgüllüğü %92,1 bulundu. USG'de pozitif bulgu saptanan 130 hastadan 23'ünde (%32,8) amniyosentez sonucu kromozomal anomali saptandı.

Sonuç: Kliniğimizde takip edilen hastaların kombine, üçlü ve dördlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında orta düzeyde bir uyum bulundu. Dördlü testin duyarlılığının kombine ve üçlü testlere kıyasla daha yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: prenatal tanı, amniyosentez, anöploidi, kromozomal anomali

IX. ABSTRACT

Comparison of First and Second Trimester Screening Test Results with Amniocentesis Result

Aim: In this study, it was aimed to compare the results of double, triple or quadruple screening test with amniocentesis results of patients who applied to our clinic between 2015-2023.

Materials and Methods: Our study is a single-center retrospective study. The study included 1508 patients who were followed up in Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic between 2015 and 2023 and whose results of double, triple and quadruple tests and amniocentesis were reached. The age of the patients, age at the time of admission to the clinic, double, triple and quadruple test results, presence of anomaly history, ultrasonography (USG) findings, amniocentesis results and complications were scanned and recorded.

Results: The mean age of 1508 pregnant women included in the study who underwent amniocentesis was 32.4 ± 6.7 years. It was found that amniocentesis was performed most frequently in the 35-39 age group. The rate of chromosomal anomaly was found to be 5.3% in patients who underwent amniocentesis. Abortion was seen in 12 patients (0.7%) and intrauterine ex was observed in 1 patient (0.06%) who underwent amniocentesis. Of our patients with chromosomal anomalies, 45 (55.5%) had trisomy 21, 8 (9.8%) trisomy 18, 4 (5.0%) Klinefelter Syndrome, 4 (5.0%) triploidy, 3 (3.7%) had trisomy 13, 1 (1.2%) had Turner Syndrome. A statistically significant and moderate agreement was found between the results of the double, triple and quadruple tests and the results of amniocentesis (Kappa coefficient of agreement; 0.556, 0.480, 0.432 respectively). The false positive rate of the double test was 3.4%; the sensitivity of the test was 63.0%; The specificity was 96.5%. The false positive rate of the triple test was 3.0%; the sensitivity of the test was 65.2%; The specificity was 96.9%. The false positive rate of the quadruple test was 7.8%; the sensitivity of the test was 71.4%; The specificity was found to be 92.1%. Chromosomal anomaly was found as a result of amniocentesis in 23 (32.8%) of 130 patients with positive findings on USG.

Conclusion: A moderate agreement was found between the results of double, triple and quadruple tests and amniocentesis results of the patients followed up in our clinic. The sensitivity of the quadruple test was found to be higher than the double and triple tests.

Keywords: prenatal diagnosis, amniocentesis, aneuploidy, chromosomal anomaly

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kromozomal anormallikler tarih boyunca ölü doğan ve malformasyonlu doğan fetüsler için başlıca sebep olmuştur. En önemli risk faktörü anne yaşı olsa da diğer risk faktörleri arasında infertilite ve kromozomal bozukluk öyküsü vardır. Yumurta ve spermin oluşma sürecinde mayoz bölünmede hatalar görülmesi anöploidilere neden olmaktadır (1). En sık görülen kromozomal anöploidi trizomi 21'dir. Bunu trizomi 18 ve trizomi 13 takip eder. En yaygın görülen seks kromozomu anöploidi ise 47, XXY olan Klinefelter sendromu olup geçerli olan tek monozomi 45,X yani Turner sendromudur (2).

Yaygın kromozomal anöploidilerin saptanması için dünya çapında prenatal tanı testleri kullanılmaktadır. Prenatal tanı testleri fetüste olabilecek kromozomal, genetik veya yapısal anomalilerin anne karnında belirlenmesini sağlayan testlerdir. Bebekte olabilecek kalıtsal ve kromozomal hastalıkları, konjenital anomalileri saptamak için kullanılan prenatal tanı testlerinin amacı ailelerin sağlıklı bir gebelik sonucuna ulaşmasını sağlamaktır (3,4). Yapılan prospektif çalışmalarda kombine tarama testinin trizomi 21 belirleme oranı %79 ile %87 arasında, %5'lik yalancı pozitiflik oranının %5 olduğu bildirilmiştir (5). Trizomi 13 ve trizomi 18 saptama oranı ise %90 olarak bildirilmiş olup yalancı pozitiflik oranı %2'dir (6). Üçlü tarama testinin %5 yanlış pozitiflikle trizomi 21 vakaların %69'unu gösterebildiği bildirilmiştir. Bu teste dimerik inhibin-A biomarkeri eklendiğinde %5 yanlış pozitiflikle bu oranın %81'e yükseldiği gözlenmiştir (7,8).

Prenatal taramada başka bir non invaziv seçenek olan cfDNA; maternal kan örneklemesinden elde edilen, serbest olarak maternal kanda dolaşan fetal DNA'nın saptanması prensibine dayanmaktadır (9). Bu testin trizomi 21,18 ve 13 saptama oranlarının; %0,5 veya daha az yanlış pozitiflik oranı ile %98'e ulaştığı bildirilmiştir (10). Fetüs açısından invazif olmayan bir işlem olması ve güvenilirliğinin %98'e varan oranda olması açısından gelecek vaad eden bir yöntem olarak günümüzde uygulanmaktadır. Yeni ve özellikli bir test olması nedeniyle maliyeti yüksektir ve bu durum kullanımını kısıtlamaktadır (11,12).

Gebelik takip sürecinde yapılan kombine ve üçlü tarama testleri, USG ile yapılan fetal anomali taraması ve bu testlerde risk tespit edilen gebelere uygulanan CVS ve amniyosentez gibi ileri değerlendirmeler ile fetüste olabilecek problemleri ortaya koyabilmek hedeflenmektedir (13).

Ülkemizde de riskli gebelikleri belirlemek için birinci trimesterde kombine tarama testi, ikinci trimesterde üçlü veya dördü tarama testi ve USG ile fetal anomali taraması ve yapılan bu testlerde risk tespit edilen gebeler için tanıyı kesin olarak koyabilmek amacıyla amniyosentez veya CVS gibi testler yapılmaktadır (14,15).

Bu çalışmanın amacı kliniğimize 2015-2023 yılları arasında başvuran hastaların kombine, üçlü veya dördü tarama testi sonuçları ile amniyosentez sonuçlarını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL KROMOZOMAL ANÖPLOİDİ

Sağlıklı bir insanın somatik hücresinde 46 kromozom bulunur. Bunların ikisi cinsiyet kromozomu iken diğerleri otozomal kromozomlardır. Anöploidi, hücrede bir ya da daha fazla kromozomun eksik ya da fazla olması sonucu dengesiz sayıda kromozom varlığına denir. Ekstra genetik materyal veya genetik materyalde kayıp ile sonuçlandığından, düşük veya ölü doğum meydana gelebilir, yaşayanlar ise konjenital ve fonksiyonel anormallikle doğarlar (16).

Kromozom anomalileri 150 canlı doğumda bir görülür (17). Risk faktörleri; ileri anne yaşı, önceden anöploid fetüs öyküsü ve fetal anomali varlığıdır (16). En sık otozomal trizomiler görülür. Bunlardan karşımıza en sık çıkanı, ekstra 21. kromozom içermesi nedeniyle trizomi 21 olarak bilinen ve 1/800 canlı doğumu etkileyen Down sendromudur (17). En sık seks kromozom anöploidisi ise 47,XXY ile Klinefelter sendromudur. Yaşayabilen tek monozomi Turner sendromudur (45,X) (16).

2.1.1. Trizomi 21 (Down Sendromu)

Yirmi birinci kromozomun tamamının ya da kritik bir kısmının üç kopyasının bulunmasından dolayı görülen, mental yetersizliğin en sık kromozomal bozuklukla ilişkili formudur (18). Fazladan gelen üçüncü kromozomun en sık sebebi ayrışma hatasıdır. Bu durum ileri maternal yaşla artar ve ayrışma sorunu mayoz bölünmenin anafaz I evresinde meydana gelir (19).

Down sendromu riski, 30 yaşında bir anne için 1/1000 iken, bu risk 40 yaşında 9/1000'e yükselir (20). Down sendromu fenotipi hafif veya ağır olabilir. Atriyovenriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalığı %30-40'ında görülür. Duodenal atrezi, imperfore anüs görülebilir. Ense katlantısında artış, nazal kemik hipoplazisi ya da aplazisi, geniş lateral ventriküller görülebilir (21). Mental yetersizlik eşlik eder (22). Dış görünüşlerinde basık burun, epikantal katlantılı gözler, kısa boy,

ellerde Simian çizgisi, büyük bir dil ile dikkat çekerler. Dişi fetüsler fertil olabilir ancak erkekler genellikle üreyemez. Lösemi, sağırılık ve Alzheimer hastalığı riskleri artmıştır (18). Ortalama yaşam süreleri 17 yıl olup %8'i 40 yaşını geçebilir (19).

2.1.2. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Edwards sendromu olarak da bilinir. 18. kromozom materyalinden klinik olarak üç kopya bulunmasıyla meydana gelir. Dişi fetüslerde daha sık görülür ve prevalansı 1/2500'dür (23). Son 20 yılda, ortalama anne yaşının artması nedeniyle trizomi 18 prevalansı artmıştır (22). Prenatal dönemde, büyüme kısıtlılığı, polihidramniyoz, korpus kallosum agenezisi, koroid pleksus kisti, ense katlantısında artış, clenched eller, kalp defektleri, omfalosel ve tek umbilikal arter bulgusu verebilir (24).

Fetal kayıp ve ölü doğum riski yüksektir (22). Fetüslerin yaklaşık %40'ı doğum sırasında ölür ve hayatta kalan fetüslerin üçte biri erken doğar. Edwards sendromu için medyan sağkalım 3 gün ile 14,5 gün arasında değişmektedir. Sağkalım yüzdesi ilk haftada %60-75, bir ayda %20-40 ve bir yılda %10'dur. Edwards sendromu hastalarının %5 ila %10'u yaşamın ilk yılından sonra hayatta kalır (25). Edwards sendromlu kız bebeklerin hayatta kalma şansları erkek bebeklere göre daha fazladır. Mortalitenin en önemli nedenleri kardiyak defektlere bağlı kalp yetmezliği, obstrüktif apneye bağlı solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, hipoventilasyon ve santral apnedir (22).

2.1.3. Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Patau Sendromu olarak da bilinir. 13. kromozom materyalinden klinik olarak üç kopya bulunmasıyla meydana gelir. Prevalansı 1/5000 canlı doğumdur (26). Medyan yaşam süresi doğum sonrası 10 gündür (27). Kliniğinde mikrosefali, büyüme kısıtlılığı, kardiyak hastalık, yarık damak dudak, alobar holoprosensefali gibi majör defektler başta olmak üzere çoklu anomaliler içerir (28).

Trizomi 13 ile doğanların %82'si ilk ayda ölürken, yalnızca %5'i ilk 6 ay yaşayabilmektedir (29). Sağ kalanlarda zekâ geriliği vardır ve sıklıkla nöbet geçirirler. Sendromun prognozu kötü olduğu için erken prenatal tanı önemlidir. Prenatal USG'deki gelişmeler; konjenital anomalilerin erken saptanmasına, prenatal bakımın artmasına ve ölümcül bozuklukların olduğu olgularda gebeliğin sonlandırılması seçeneğinin sunulmasına olanak sağlamıştır (30,31).

2.1.4. Monozomi X (Turner Sendromu)

Dişilerde en sık görülen seks kromozom bozukluğu olup 45 otozomal kromozomun yanında tek X kromozomu bulunması durumudur. Diğer bir adı Turner sendromudur. Canlı doğan her kız bebekten 1500'de bir ila 2500'de birinde görülmektedir (32). Spontan düşüklerin fetal genetik materyali incelendiğinde yaklaşık %15'inin 45, X karyotipine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda 45, X karyotipine sahip embriyoların 100'de 1'inin terme ulaştığı düşünülmektedir. Turner sendromu, dişî bireylerde var olması gereken iki X kromozomundan birinin tam veya kısmi eksikliğinden kaynaklanmaktadır (33).

45, X karyotipine sahip fetüslerin %99'unun ilk trimesterde spontan düşük ile sonuçlanması sebebiyle ancak %1'i terme kadar ulaşabilmektedir (34). Kanıtlanmamış olsa da terme ulaşan 45, X bireylerin henüz keşfedilmemiş kısmi mozaizizmlere sahip olabileceği düşünülmektedir (35). Karyotip çalışmaları periferik lenfositler üzerinde yapılmakta olup diğer hücre serilerindeki mozaizizmi belirlemenin zorluğu ortadadır. Bilinmeyen mozaizizmlerin de bu sebeple genotip-fenotip arasındaki farklılıklarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (36).

Mortalite sağlıklı popülasyona göre 3 kat artmış olup, en riskli grubun 45, X karyotipine sahip olanlar ve erken yaşta tanı alanlar olduğu saptanmıştır. Mortalitenin en sık sebebi toplam %49 ile kardiyovasküler problemler olup; %41'inin edinsel vasküler problemlere (hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı) bağlı, %8'inin ise doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olduğu bulunmuştur. Mortalitenin başka bir sebebi olan kanser genel olarak normal popülasyonda beklenene yakındır.

Meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde risk daha az iken, santral sinir sistemi tümörlerinde artmış risk olduğu bulunmuştur (37).

Dismorfolojik bulgular, Turner sendromlu bireylerin tanınmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Diğer tüm genetik bozukluklarda olduğu gibi bazı spesifik dismorfolojik bulguların bir araya gelmesi, basit bir fizik muayene yaparak bile klinisyenlere Turner sendromu ön tanısını verebilmektedir. Özellikle yele boyun (pterygium colli), ayırık meme başları, 4. metakarp veya metatars kısalığı, cubitus valgus, çok sayıda pigmente nevüs birlikteliği Turner sendromu ön tanısı düşündürecek bulgulardandır. Bunların dışında görülen dismorfolojik bulgular; gözlerde epikantus, miyopi, pitozis, strabismus; ağızda mikrognati, yüksek- kubbe damak, dental malokluzyonlar; boyunda düşük ense saç çizgisi, yele-kısa boyun; torakal bölgede yelken göğüs, ayırık meme başları; ciltte lenfödem, çok sayıda pigmente nevüs, tırnak hipoplazisi, vitiligo, alopesi; iskelet sisteminde boy kısalığı, cubitus valgus, gelişimsel kalça displazisi, skolyoz, Madelung deformitesi, 4. metatars veya metakarpda kısalık, genu valgum şeklinde sayılabilir (38).

2.2. PRENATAL TANI

Prenatal tanı, fetüsteki malformasyonları, doğum kusurlarını, kromozomal anormallikleri ve diğer genetik sendromları belirleme işlemidir. Prenatal tanı, anöploidi ve nöral tüp defektleri için rutin tarama, koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi invaziv tanı testleri, belirli genetik bozukluklar için yüksek risk taşıyan kişiler için ek tarama ve önerilen tanı testleri ve özel USG ve diğer fetal görüntüleme teknikleri ile yapısal malformasyonların tanımlanmasını içerir. Amaç, prognoz, nüks riski ile olası tedaviler hakkında doğru bilgiler sağlayarak danışmanlık hizmetlerini geliştirmek ve sonuçları iyileştirmektir. Gebeliklerin %3'ünde önemli doğumsal anomaliler hemen gebelik sırasında veya doğum ardından teşhis edilir. Bu anormallikler, bebek ölümlerinden sorumludur ve erken doğumu aşan bebek ölümlerinin önde gelen nedeni haline gelmiştir (39).

Doğum öncesi taramaların öncelikli amacı, anneye yönelik riskleri minimize ederken sağlıklı bir yenidoğanın doğumunu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için birkaç unsur gereklidir:

1. Gebelik haftasının erken ve doğru teşhisi
2. Anne veya fetus için morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşıyan gebeliklerin tanınması
3. Anne ve fetusun sağlığının düzenli izlenmesi
4. Morbiditeyi engellemek veya minimize etmek için müdahaleyle problemlerin tahmin edilmesi
5. Sağlığı iyileştirme, eğitim ve ortak katılım
6. Sağlığın sosyal ve yapısal bileşenlerinin ve sağlık bakımındaki eşitsizliklerin gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin öngörülmesi (39).

Doğum öncesi bakım ilk trimesterde, tercihen gebeliğin 10. haftasında başlamalıdır, çünkü bu haftada bazı tarama ve tanı testleri yapılabilir. Taramaya erken başlama, gebelik yaşının ve temel ölçümlerin (örneğin; kilo [vücut kitle indeksi], kan basıncı, kronik hastalığı olan hastalarda laboratuvar testleri) yapılabilmesi ve gerektiğinde erken sosyal desteğin ve müdahalelerin sağlanmasında da yararlıdır. Gebeliğinin birinci trimesterinde takibe gelen gebelerin oranı, maternal sağlık hizmetlerinin kalitesini ölçmek için kullanılan standart klinik performans parametrelerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya genelinde hamile kadınların %60'ının doğum öncesi bakıma hamileliğin 12. haftasından önce başladığını tahmin etmektedir; ancak bölgesel ve gelir farklılıkları mevcuttur. Düşük gelirli ülkelerde bu oran %25'e kadar düşmektedir (39).

2.3. PRENATAL TARAMA TESTLERİ

2.3.1. Birinci Trimester Tarama Testi (Kombine Test)

Birinci trimester tarama testleri, gebeliğin 10-14. haftaları arasında anneden alınan kan örneğinde PAPP-A ve serbest β -hCG ölçümünden oluşan testlerdir. Ayrıca bu haftalarda USG ile fetus CRL ölçülerek gebelik haftası belirlenir ve fetal NT

ölçümleri yapılır. Gebelik haftası, anne yaşı ve annenin kromozomsal anomalili çocuk doğurup doğurmadığı bilgileri, NT ölçümü, serbest β -hCG ve PAPP-A kan düzeyi sonuçları ile birlikte değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda bir takım kromozomal anomalilerin (trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi) görülme riskleri hesaplanmaktadır (40,41).

2.3.1.1. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

Pregnancy associated plasma protein-A plasental kaynaklı bir glikoproteindir. PAPP-A'nın hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik rol oynadığı, lokal IGF konsantrasyonunu regüle ederek pek çok fizyolojik ve patolojik olayla ilişkili olduğu yapılan hücre kültürü ve hayvan deneyi çalışmalarında gösterilmiştir (42). PAPP-A'nın ilk tespit edildiği yıllarda sadece gebe kadınların plasentasından sentezlendiği kabul edilmiştir. Günümüzde sadece plasentadan sentezlenmediği; aynı zamanda uterus; endometrium ve miyometriumda, over dokusunda, tuba uterinada, osteoblast ve fibroblastlarda, damarın endotel ve düz kas hücrelerinde, böbrekte, kalın bağırsakta da sentezlendiği bilinmektedir (43). PAPP-A'nın-IGFBP-4 spesifik proteaz olduğu ve IGF-1 ve IGF-2 ile ilgili birçok fizyopatolojik olayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. IGF'lerin gebeliklerde desiduaya trofoblastik invazyonun regülasyonunda önemli bir rol oynadığı ve serbest IGF salınımındaki bozuklukların kötü plasental perfüzyona sebep olarak fetal büyümeyi kötü yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (44,45).

Gebelikte PAPP-A'nın asıl sentez yeri plasentadır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve ovulasyondan 33 gün sonra maternal kanda ölçülebilir. Gebelik süresinde ölçülen değeri sürekli artar ve en yüksek değere termde ulaşır. Normal bir gebelikte trofoblastlar desidual invazyon yaparlar ve küçük müküler maternal spiral arterleri daha büyük ve elastik hale getirerek kan akımını arttırırlar. Bu mekanizmada IGF moleküllerinin etkisi mevcut olup PAPP-A bu IGF moleküllerinin oluşmasında rol oynamaktadır (46).

Serbest IGF moleküllerinin oluşmasında meydana gelen bir eksiklik sonucunda yetersiz plasental perfüzyon ve bunun yol açtığı gebelik komplikasyonları meydana gelebilir (47,48). PAPP-A'nın fetal gelişme ile bağlantısı IGF sistemindeki

aktivitesine dayanmaktadır. IGF'ler aktif ya da bağılı olmayan formlarında sinyalleri aktive ederler. Ancak genellikle dolaşımda bağılı formda bulunmaktadırlar. PAPP-A, IGFBP-4 için proteaz rolü oynamaktadır. Bu etkisi sayesinde IGF'ler dolaşımda serbest kalarak mitojenik sinyalleri oluşturabilmektedirler (42). PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonları gelişmede rol oynayan IGF'nin aktivitesini arttırmaktadır. Düşük konsantrasyondaki PAPP-A molekülleri ise bunun aksine IGF'nin bağılı olarak bulunan formunu arttırmaktadır (49). PAPP-A düşüklüğü ile gelişme bozuklukları arasındaki anlamlı ilişkinin sebebi bu şekilde açıklanmaktadır.

PAPP-A'nın gebelikte oluşan immunsupresyonda da rol oynadığı saptanmıştır. Gebeliğin 10-13. haftaları arasında PAPP-A düzeyinin Down sendromlu hastalarda %60 daha az olduğu saptanmıştır. PAPP-A düzeyinin trizomi 18, trizomi 13, turner sendromu ve triploidilerde azalmış, seks kromozom anomalililerinde ise normale yakın düzeylerde olduğu bildirilmiştir (50,51).

2.3.1.2. β -hCG

Gebeliğin erken döneminde, hCG esas olarak farklılaşmış sinsitiyotrofoblastlar tarafından üretilir ve gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan önemli bir embriyonik sinyali temsil eder. hCG ortak bir alfa alt birimi ve hormona özgü bir beta alt biriminden oluşan glikoprotein hormon ailesinin bir üyesidir. hCG'nin alfa alt birimi, diğer hipofiz hormonları TSH, FSH ve LH ile ortaktır. hCG salgılanması gebeliğin çok erken döneminde başlar ve gebeliğin 9-11. haftalarında zirve yapar. Zirve seviyeleri 30–100 U/l aralığındadır ve sadece birkaç gün sürer, ardından kademeli olarak yaklaşık 20 haftada 5–10 U/l'lik en düşük seviyeye düşer ve gebeliğin ikinci yarısı boyunca bu seviyede kalır. Zirve seviyeler, plasentanın kütlesi ile ilişkilidir. Birden fazla fetus olduğunda tepe seviyeleri daha yüksek ve daha uzundur. hCG'nin en iyi bilinen biyolojik işlevi, korpus luteum işlevinin sürdürülmesi ve progesteron üretiminin devamlılığının sağlanmasıdır. Normal gebelikte en yüksek hCG seviyeleri anında, serum TSH seviyeleri düşer ve hCG zirvesine bir ayna görüntüsü taşır (52).

β -hCG seviyeleri serbest veya total formu fark etmeksizin Down sendromlu gebelerde öploid gebeliklere göre ortalama iki kat daha fazladır. Down sendromu taramasında serbest β -hCG 9+0 ile 13+6 haftaları arasında etkilidir. Bu haftalar arasında gebelik yaşı ilerledikçe tarama performansı artar (53). Total β -hCG ise 11+0

ile 13+6 haftaları arasında etkilidir ve bu aralıkta gebelik yaşı ilerledikçe tarama performansı artar (54-66).

PAPP-A ve NT ölçümü ile birlikte yorumlandığında, 11+0 ile 13+6 haftaları arasında, Down sendromu taraması için serbest β -hCG'nin total β -hCG'den anlamlı derecede daha iyi performans gösterip göstermediği konusunda net bir fikir birliği yoktur (53-55). İlk trimesterde düşük serbest β -hCG düzeyleri artmış fetal kayıpla ilişkilidir (57).

2.3.1.4. Birinci Trimester Ultrasonografi

Öploid fetüslerden anomalili fetüslerin ayırıcı tanısında kullanılan sonografik taramada CRL'nin 45 ile 84 mm olduğu haftalar (11 ile 13+6) tercihen optimal görüntülemeyi verir. Taramada kullanılan diğer parametreler arasında NT, NB, frontomaksiller yüz açısı , DV doppleri ve triküspit regürjitasyonu yer almaktadır.

- Nukal Transluserensi

Fetüsün boynunun arka kısmında cilt ile vertebra arasındaki saydam bölgenin ölçülebilen en büyük kalınlığıdır. Bu ölçüm fetüsün baş popo mesafesi olan CRL'nin 38 ile 84 mm arasındayken bakılır. NT'nin ölçümü, anöploidi taramasında kullanılan belirteçlere benzeyen bir şekilde, gebelik haftasına özgü ortalamanın katı olarak ifade edilir. Ancak bu belirteçlerden bağımsız bir riske işaret eder. NT yüksekliği fetüste bir anormalliği göstermekten çok o gebeliğin artmış riski ile ilgili bir belirteçtir. NT'si artmış olarak ölçülen üç fetüsten biri bir kromozomal anomaliye sahip olacaktır ve bunların yarısı da Down sendromudur. Çoğul gebeliklerde serum belirteçleri doğru bilgi vermediği için NT tek başına risk belirtir. NT'nin 3-4 mm'yi geçtiği durumlarda anöploidi riski serum belirteçlerinden bağımsız çok yüksek olduğundan invaziv tetkikler önerilir. Bu yüzden NT 3,5 mm'den yüksek ise fetal karyotipleme, sonografik değerlendirme ve fetal ekokardiyografi yapılması önerilir. Tüm bunlardan bağımsız olarak NT'nin anöploidiyi işaret edebilmesi için büyük bir hassasiyetle ölçülmesi önemlidir (58).

- Nazal Bone

Yüksek riskli bir popülasyonda yapılan araştırmaya göre trizomi 21'li fetüslerin %73'ünde NB izlenmezken, normal fetüslerde bu oran %5'tir (59). Yeterli

inceleme için fetal baş ve üst toraks tüm ekranı kaplamalı, fetüsün yüzü yukarı dönük olmalı. Fetal profil ile 45 derecelik bir uygulama açısı olmalı, midsagittal kesitte fetal profil iyi tanımlanabilmeli, burun ucu, üçüncü ve dördüncü ventrikül izlenmeli, nazal kemik üzerindeki ciltten daha parlak olarak veya cilt ile eşit parlaklıkta izlenmelidir (58).

- **Duktus venozus doppleri**

Duktus venosus, umblikal venden oksijen zengin kanı inferior vena kavaya taşıyan fetal kan damarıdır. Ölçüm yapılacak olan yer sağ atriumun altında, umblikal venle inferior vena kava arasında ductus venosusdaki kan akımıdır (60). İlk trimesterde, duktus venosusun normal doppler görüntüsü sabit ileri akışla birlikte trifaziktir. Duktus venosustaki ters akım, hem fetal anöploidi hem de konjenital kalp defektleri ile ilişkilidir (61).

- **Triküspit Regürjitasyonu**

Triküspit akımdaki anormallikler ile fetal anöploidiler arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (62). Triküspit yetersizliği, sistol sırasında kapağın tam olarak kapanmaması nedeniyle kanın sağ atriya geri sızması sonucu ortaya çıkan bir kalp kapağı anormallığıdır. Karakteristik olarak sistolün yarısından daha uzun süren ve hızı 60 cm/s'den daha hızlı olan kapak boyunca ters akım olarak da tanımlanır (60). Çoğunlukla gebeliğin 11 ila 14. haftaları arasında USG'de görülebilir. USG'de triküspit regürjitasyon varlığı da fetal Down sendromunun yararlı bir göstergesidir (63).

- **Frontomaksiller yüz açısı**

Frontomaksiller yüz açısı, fetüsün midsagittal düzlemde damağının üst yüzeyi ile frontal kemik arasındaki, maksillanın altına göre konumunu gösterir. Prospektif bir çalışmada trizomi 21'li fetüslerin FMY açısının 85 dereceden büyük olduğu bulunmuş ve bu bulgu bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (64).

2.3.1.5. Cell Free DNA

Zamanla daha yaygın hale gelen cfDNA anne kanından fetal örnekleme üretildiği, prenatal taramada non invaziv bir diğer makul seçenektir. Bu yöntemin tanımlayabileceği anomaliler çok çeşitlidir. Bu yöntem geniş kapsamlı bir anormali taraması yapma imkânı sunmaktadır. Bunlar otozomal trizomiler (21, 18, 13), 45X, 47XXY, 47XYY ve 47XXX gibi fetal cinsiyet kromozomu anomalileri, trizomi 16 gibi nadir görülen otozomal trizomiler, angelman sendromları, 22q11.2, 1p36 delesyonları ve Prader-Willi, Cri-du-chat'tan sorumlu mikrodelesyonlar gibi spesifik ve daha büyük mikrodelesyonları tarama şansı mevcuttur (65). İki prospektif gözlemsel çalışma, taranmak isteyen tüm hamile hastalar için cfDNA taraması önerilmesini desteklemiştir (66,67). Böyle bir çalışmada 15.000'den fazla hamile kadın 10.+0 ve 13.+6 haftalarda anöploidi taraması için başvurmuş, başlangıçtaki anöploidi riskine bakılmaksızın hem NT ölçümü ile serum biyokimyasal markerlar hem de cfDNA taraması yapılmıştır. Trizomi 21 saptanması için cfDNA'nın daha yüksek duyarlılığa (%78,9), daha düşük bir yanlış pozitif oranına (%5,4) ve daha yüksek bir pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalar, bu testin yüksek ve düşük riskli popülasyonlarda yüksek duyarlılığını ve özgüllüğünü doğrulamıştır (68). ACOG, tüm hamile hastalar için bir tarama seçeneği olarak değerlendirilmesi açısından cfDNA testini desteklemektedir (69). cfDNA taraması, ikiz gebelik tanısı almış hastalar için uygundur. İkizlerde cfDNA testinin bildirilen hata oranı %3,8'dir (aralık 1,6 ila 13,2) (70).

2.3.2. İkinci Trimester Tarama

2.3.2.1. Entegre Testler

Tam entegre test; birinci trimesterde, 9 ile 13+6 gebelik haftaları arasında PAPP-A alınır. 10+3 ile 13+6 gebelik haftaları arasında USG ile NT ölçümü yapılır. İkinci trimesterde dörtlü tarama testi belirteçleri olan alfa fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3), β -hCG, inhibin-A istenir. Bu altı parametre ve anne yaşı da kullanılarak bir risk hesaplanır. Anöploidi saptama oranı %85 iken, yanlış pozitiflik oranı %1'dir. Yanlış pozitiflik oranı dörtlü tarama testine ve kombine teste göre düşüktür (71). Bu da gereksiz invaziv tanı testlerine daha az başvurulmasını sağlar.

Serum entegre test; NT ölçümü yapılamayan yerlerde geri kalan beş parametre ile yapılır. NT ölçümü olmayan ve cfDNA'nın yapılamadığı yerlerde en çok saptama oranına sahip olan testtir. Anöploidi saptama oranı %85 iken, %4'lük yanlış pozitiflik oranına sahiptir (72).

Alfa fetö protein; nöral tüp defekti taramasında önemli bir serum belirteçidir. Her gebelik haftası için MoM'ın katları olarak ifade edilir. AFP için 2-2,5 MoM değeri anormal bir sonuç olarak değerlendirilir (73).

Unkonjuge estriol; gebelik östrojeni olarak bilinir. Majör kaynağı DHEA ve DHEA-S'tır. DHEA-S'in kaynağı da fetal adrenallerdir. Estriol üretimi fetüs ve plasenta ortaklığı ile gerçekleşir ve fetoplasental iyilik halini gösterir. Down sendromlu fetüslerde düzeyi azalır ancak Down sendromu taramasında en az etkili belirteçtir (74).

İnhibin-A; gebelikte önce korpus luteumdan sonra plasentadan salgılanmaktadır. Üçlü test belirteçlerine eklendiğinde test dördümlü test adını alır. Down sendromunda düzeyi artar ve yaklaşık 1,9 MoM civarında olur (24).

2.3.2.2. Üçlü Tarama (Triple Test)

On beş ile 22+6 gebelik haftaları arasında yapılabilir. Maternal serumda AFP, serbest veya total β -hCG, uE3 bakılır. Bu üç belirteç ve anne yaşı ile birlikte risk hesabı yapılır. Testin anöploidi saptama oranı %73, yanlış pozitiflik oranı %5'tir (75).

2.3.2.3. Dördümlü Tarama (Quadruple Test)

On beş ile 22+6 gebelik haftaları arasında yapılabilir. Maternal serumda AFP, serbest veya total β -hCG, uE3, dimerik inhibin-A bakılır. Dört serum belirteci ve anne yaşı ile birlikte risk hesaplaması yapılır. ABD'nde en yaygın Down sendromu tarama testi olarak bu test kullanılıyor. Anöploidi saptama oranı %85 iken %7'lik yanlış pozitiflik oranına sahiptir (76).

- Trizomi 21'de AFP, uE3, PAPP-A azalırken; β -hCG, inhibin-A artar.
- Trizomi 18'de AFP, uE3, inhibin-A, β -hCG azalır, PAPP-A azalır.
- Trizomi 13'de AFP, uE3, inhibin-A, β -hCG değişmez, PAPP-A azalır.
- Nöral tüp defektinde AFP, β -hCG artar, uE3 azalır.

2.3.2.4. Kademeli Sıralı Test

Entegre taramanın ilk trimesterdeki aşaması yapılır. Yüksek riskli bulunan hastalara invaziv tanı testi önerilir. Riski düşük bulunan hastalarda testin ikinci trimester kısmına devam edilir. Böylece yüksek riskli fetüsler erken tespit edilmiş olur. Riski düşük çıkan fetüsler için de ikinci trimester testlerine devam edilerek daha yüksek saptama oranı ve daha düşük yanlış pozitiflik oranıyla bir sonuç elde edilmiş olur (77).

2.3.2.5. Sonografik Tarama

Prenatal taramanın en önemli noktası fetüsün anatomik yapısının, genetik sonogram olarak da adlandırılan ikinci trimesterde USG ile değerlendirilmesidir. İkinci trimesterde kullanılan iki temel yaklaşım vardır; majör fetal yapısal anormalliklerin USG ile tespiti ve Down sendromunun minör belirteçlerinin tespiti. Trizomi 21'li bebeklerde doğumda belirgin olan fenotipik özellikler iyi tanımlanmıştır. Bunlar ensede fazla deri, kas hipotonisi, basık bir yüz profili, kısa boy, beşinci parmağın orta falanksında displazi, epikantus kıvrımları ve tek bir palmar çizgi olarak sayılabilir (78).

- Trizomi 21 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak defektler (AVSD, ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisi), duodenal atrezi, brakisefali, klinodaktili, kistik higroma, hidrops ve hidrosefali bunlar arasında sayılabilir (78).

- Trizomi 21 için soft markerlar

Ense pilisi kalınlaşması, ventrikülomegali, kısa femur veya humerus, nazal kemiğin hipoplazisi veya yokluğu, barsaklarda ekojenite artışı, piyelektazi, ayak parmağında sandal gap, tek umblikal arter, geniş cisterna magna , geniş ileal açığı, aberran sağ subklavian arter, koroid pleksus kisti ve ekojenik kardiyak odak bunlar arasındadır (79).

Nazal kemiğin soft marker olarak kullanılabilmesi için 5 mm ise neonatal USG; >10mm ise 3. trimester sonografi yapılması gerekmektedir. İzole ise takip edilebilir.

Ek ultrasonografik bir anomali varlığı veya hastanın yaşının 35'in üzerinde olması veya taramada artmış bir anöpoloidi riski var ise karyotipleme yapılması önerilir.

Tek umbilikal arter varlığı fetal kardiyak ve renal anomaliler ile sıklıkla ilişkilidir. Aynı zamanda fetal gelişme geriliği ile ilişkili olabileceği için 3. trimesterde bakılmalıdır.

Barsak hiperekojenitesinden bahsedebilmek için USG kemik yoğunluğuna göre değerlendirilmeli ve grade 2 ve 3 hiperekojenite gözlenirse bu kistik fibrozis ve anöplöidi ile ilişkilendirilebilir.

Serebral ventrikülomegali diyebilmek için ventrikülün transvers çapının 10 mm'den büyük olması gerekmektedir.

Cisterna magna AP çapının 10 mm'den büyük olması geniş CM için tanısaldır.

Kısa femur ve humerus varlığında trizomi 21 riski 11 kat artmıştır. Fetal gelişme kısıtlılığı ve iskelet displazisi ile de ilişkilidir.

Klinodaktili; 5. parmaktaki orta falanksın hipoplazisidir. Trizomi 21 ile ilişkisi %60 oranındadır.

- Trizomi 18 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak anomaliler, özefagus atrezisi, çilek şeklinde kafa, diyafragma hernisi, omfalosel, meningomiyelosel, korpus kallosum yokluğu, dudak ve damak yarığı, ayak şekil bozuklukları (pes ekinovarus-talipes), rocker bottom ayak deformitesi, radius yokluğu, parmak deformitesi (overlapping toe) umbilikal kist, kistik higroma ve hidrops olarak sayılabilir.

- Trizomi 18 için soft markerlar

Bu markerlar; koroid pleksus kistleri, geniş cisterna magna, ventrikülomegali, kısa femur ve humerus, nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi, hiperekojen barsak, piyelektazi, tek umbilikal arterdir.

- Trizomi 13 için majör yapısal anomaliler

Kardiyak anomaliler, diyafragma hernisi, omfalosel, holoprosensefali, yüz yarıkları, tek göz sendromu, kistik higroma ve hidrops, korpus kallosum yokluğu,

rocker bottom ayak deformitesi polidaktili, ayak şekil bozuklukları (pes ekinovarustalipes) olarak sayılabilir.

- **Trizomi 13 için soft markerlar**

Ekojenik intrakardiyak odaklar, geniş cisterna magna, ventrikülomegali, piyelektazi, tek umblikal arter olarak sayılabilir (79,80).

2.4. PRENATAL TARAMADA İNVAZİV YÖNTEMLER

Prenatal tanı testi dediğimiz zaman akla ilk gelen CVS ve amniyosentezdir. Nadiren de uygulansa fetal kan örnekleme de bu gruba dahil edilebilmektedir.

Doğum öncesinde genetik tanı testlerinin kullanılmasının sebepleri;

- Kromozom anomalisi veya genetik hastalığı olan çocuk doğurma öyküsü
- Her iki ebeveynin de otozomal resesif bir hastalığın taşıyıcısı olması
- Birinci veya ikinci trimester ultrasonografide konjenital anomali varlığı
- Birinci veya ikinci trimesterde yapılan anöploidi taramalarında anormal sonuç elde edilmiş olması
- Ebeveynlerden birinin dengeli translokasyon veya diğer yapısal kromozom anomalilerinin taşıyıcısı olması
- Kadın ebeveynin cinsiyetle ilişkili bir hastalığın taşıyıcısı olması şeklinde sayılabilir.

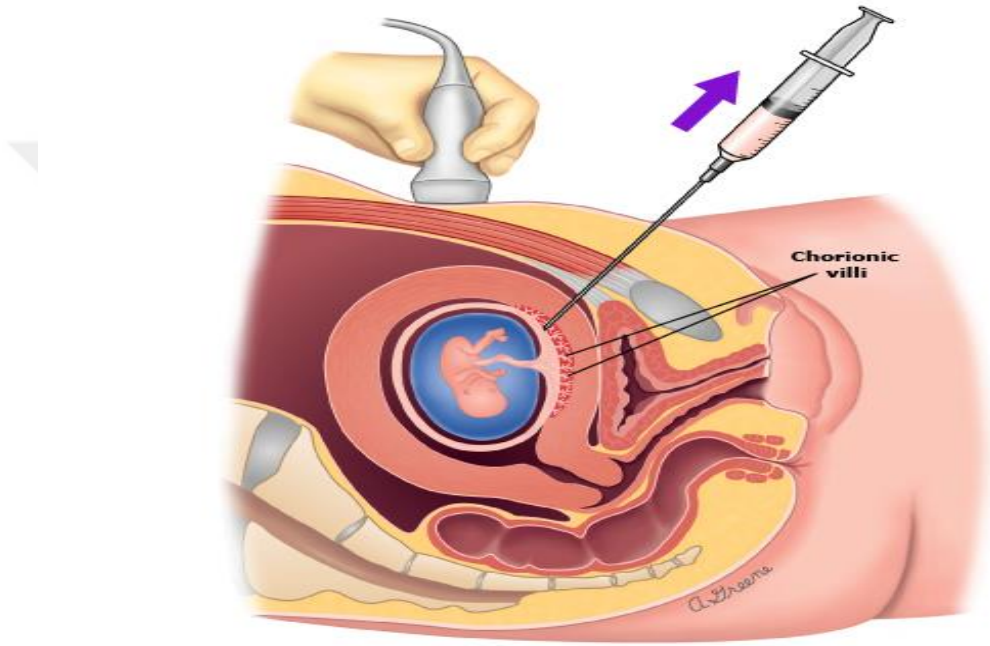
2.4.1. Koryon Villus Örnekleme (CVS)

Genellikle 10-13. gebelik haftaları arasında, amniyotik boşluğa girilmeksizin plasentadan yapılan doku biyopsisidir (81). Transabdominal veya transvajinal yoldan uygulanabilir. Transabdominal yöntemin daha güvenli olduğu bilinmektedir. CVS, yaklaşık %0,5-2 olan amniyosentezden daha yüksek bir düşük yapma riskine sahiptir (82). CVS ile teşhis edilen fetal hastalıklar, kromozomal anormallikler ve genetik anormallikler amniyosentezdekilere benzerdir (83).

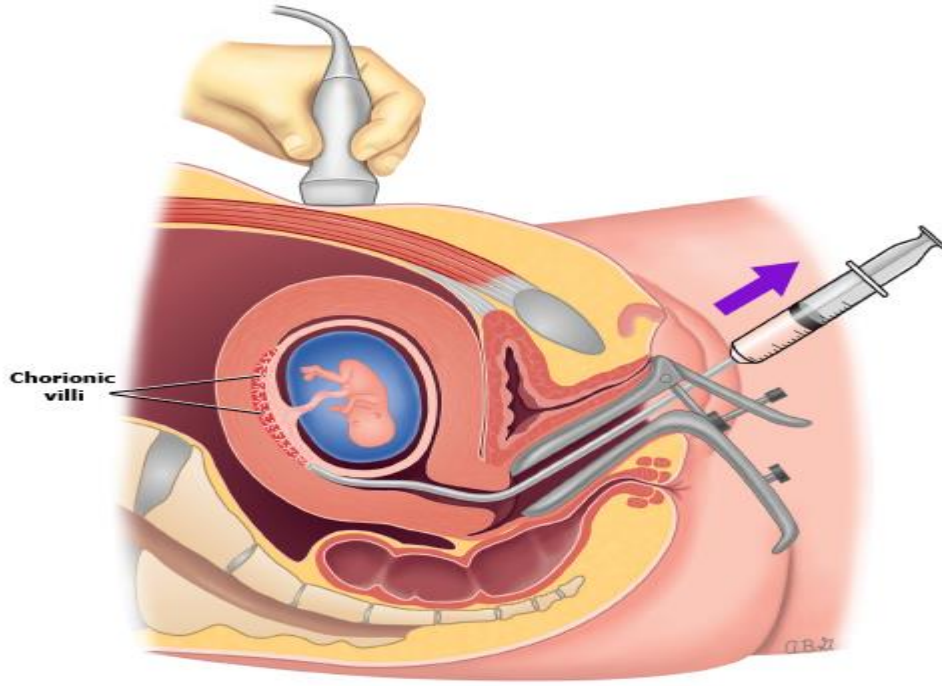
2.4.1.1. Teknik

Koryon villus örnekleme, mümkün olan steril şartlarda transabdominal veya transservikal yoldan yapılabilir (Şekil 1, Şekil 2). Her iki yaklaşımın eşit

güvenlik ve etkinlikte olduğu düşünülmektedir. Transservikal villus örneklemesi özel tasarlanmış kör uçlu şekil alabilen bir stile içeren esnek polietilen katater ile yapılır. Transabdominal örnekleme daha sıklıkla tercih edilmekle birlikte 18 ile 20 numaralı spinal enjektör ile yapılır. USG ile iğnenin plasentaya girişi takip edilir ve villüsler aspire edilir. İşlem sonrasında fetal kardiyak aktivite ve olası kanama varlığı kontrol edilip belgelenir.



Şekil 1. Transabdominal CVS (84)



Şekil 2. Transservikal CVS (85)

2.4.1.2. Kontrendikasyonlar

Mutlak bir kontrendikasyon olmamakla birlikte rölatif kontrendikasyonlar; vajinal kanama, aktif genital enfeksiyonlar, uterusun aşırı antevert veya retrovert olması olarak sayılabilir. Hastada Rh-Rh uyuşmazlık var ve Rh-D negatif ise anti-D immünglobulin işlemden sonra uygulanmalıdır.

2.4.1.3. Komplikasyonlar

Koryon villus örnekleme sonrası fetal mortalite oranı amniyosentez sonrası fetal mortaliteye kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni erken gebelik haftasında olan kayıp yüzdesinin daha yüksek olmasıdır. CVS sonrası fetal kayıp oranı amniyosentez ile benzerdir (ACOG). CVS endikasyonunun da fetal ölüm oranını etkilediği unutulmamalıdır. CVS yapılanların %2 kadarında kromozomal mozaizm saptanması CVS'in kısıtlılığıdır. Bu durumda amniyosentez önerilir (58).

2.4.2. Amniyosentez

Amniyosentez; anne karnından USG eşliğinde bir iğne ile girilerek bebeğin amniyotik sıvısından örnek alınması işlemidir (86-88). Amniyosentez gebeliğin ikinci trimesterinde kromozomal ve genetik hastalıklarının tanısını koyabilmek için, üçüncü trimesterde ise fetal akciğer maturitesini belirleyip doğum kararı alabilmek için yapılmaktadır (89). Amniyon sıvısı gebeliğin ikinci trimesterinde yaklaşık 300-400 ml'dir. Terme doğru artarak bir litreye ulaşmaktadır. Amniyosentez işlemi ile alınan amniyon sıvısı miktarı 15-20 ml olup içeriğinde cilt, respiratuar, gastrointestinal ve ürogenital sisteme ait fetal hücreler ve biyokimyasal markerlar bulunmaktadır (88).

2.4.2.1. Tarihçe

Amniyosentez işlemi prenatal tanı için kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Tedavi için ise yaklaşık 100 yıl öncesinde polihidroamniyoz için kullanılmıştır (90). Günümüzde ise yüksek doğruluk ve düşük risk özellikleri nedeniyle en yaygın kullanılan invaziv prenatal tanı testidir (91). Amniyosentez ilk kez 1950'li yıllarda cinsiyet tayini için yapılmaya başlanmıştır. Fuch ve Riis amniyosentez yapıp elde edilen hücrelerden gerekli analizler yapıp ilk prenatal cinsiyet tanısını 1956 yılında bildirmişlerdir. Komplike gebeliklerde 1952'de izoimmünizasyonla immünizasyon derecesini saptamada kullanılmıştır (88). Steele Breg'in amniyon sıvı hücre kültürlerinde 1966'da insan karyotipi üretmesi ile birlikte insan sitogenetiği yepyeni bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Kromozomal anomalliğe ait ilk prenatal tanı 1967 yılında bildirilmiş olup, Nadler tarafından 1968 yılında amniyon sıvısında fetal hücre kültürleri kullanılarak enzim testleri yapılmış ve aynı yıl trizomi 21 rapor edilmiştir (92-94).

2.4.2.2. Endikasyonlar

Amniyosentez endikasyonlarını genel hatlarıyla şu şekilde sıralayabiliriz (89,95-97);

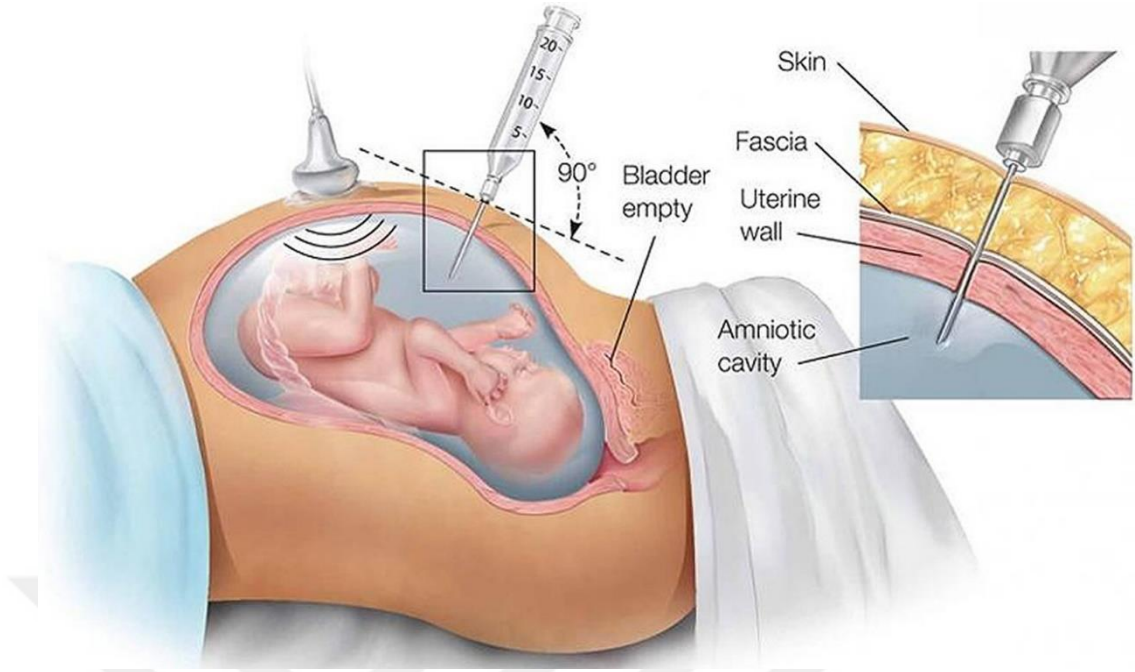
1. İleri anne yaşı
2. Fetal USG'de anormal bulgu
3. İkili testte artmış risk
4. Üçlü testte artmış risk
5. Dörtlü testte artmış risk

6. USG’de ense kalınlığı bulgusu
7. Kromozam anomalili bebek doğum öyküsü
8. Habitual abortus öyküsü
9. CVS örneklenmesinde mozaicism saptanması

2.4.2.3. Yapılma Zamanı ve Tekniği

Standart amniyosentez genellikle trans abdominal yoldan 15-17. gebelik haftalarında yapılmakla birlikte 22. haftaya kadar yapılabilmektedir (98,99). Erken amniyosentez; 15. gebelik haftasından daha önceki haftalarda yapılan amniyosentezdir. Fakat birçok çalışmada komplikasyon oranı ikinci trimester amniyosentez ve koryonik villus örneklemeyle karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuştur (100). Diğer fetal girişimlere göre daha yüksek işleme bağlı komplikasyon oranlarına sahiptir. Geleneksel amniyosentez ile karşılaştırıldığında; amniyotik sıvı kaçağı, fetal kayıp ve talipes ekinovarus oranları daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu sebeplerden dolayı erken amniyosentez yapılması önerilmemektedir (101). Ancak erken amniyosentez sitogenetik tanının ve Alfa Feta Protein ve Asetilkolinesteraz bakılarak nöral tüp defektlerinin değerlendirilmesine erken dönemde olanak sağlar (92,98,102).

Amniyosentez işleminin 15. gebelik haftasından sonra yapılması maternal-fetal risklerin ve komplikasyon oranının düşük olması, işlem sonuçlarının güvenilir olması nedeniyle sık kullanılan prenatal tanı testi haline gelmesini sağlamıştır. Ancak bazı olumsuz özelliklere de sahiptir. Örneğin; test sonuçlarının çıkması 18- 20. gebelik haftasını bulmaktadır. İleri gebelik haftalarında yapılan gebelik sonlandırmaları erken gebelik dönemine göre annede psikolojik travmanın ve işleme bağlı komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmaktadır (103).



Şekil 3. Amniyosentez işlemi (104)

Fetüsün canlılığı, sayısı ve anatomik değerlendirmesi, amniyotik sıvı miktarı, plasantanın yerleşim yeri, uterusda herhangi bir kitle veya anomali olup olmadığını tespit edebilmek için amniyosentez işlemi öncesi USG ile değerlendirme yapılmalıdır (92,97). USG değerlendirmesi sonrası annenin karın bölgesi antiseptik solüsyon (povidon iyot) ile temizlenir ve işlem yapılacak bölge steril bir bez örtülür. İğne girişi için en güvenilir bölge seçilir (88). Daha sonra uygun spinal iğneler ile amniyosentez işlemine başlanır. İşlem için 20-22 gauge iğne önerilmektedir. İlk alınan 0,5 cc örnek maternal kontaminasyonu riski olması nedeniyle imha edilir. Her hafta başına 1 cc olmak üzere yaklaşık 15-20 cc amniyotik sıvı iki yeni enjektöre alınır. İşlem sonrası fetal canlılık ultrason ile kontrol edilir. Yeterli örnek alınamaması durumunda günde en fazla iki defa iğne ile girilip işlem tekrarlanabilir. Örnekler en kısa zamanda değerlendirilmek üzere laboratuvara ulaştırılmalıdır (88,97).

2.4.2.4. Amnion Mayinin Değerlendirilmesi

Amniyosentez işlemi ile alınan örnekler en kısa zamanda değerlendirilmek üzere laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örnekteki bütün hücrelerin tüpün en alt kısmına inmesi için santrifüj işlemi yapılır. Tüpün üst kısmında kalan sıvı nöral tüp defekti tanısı koymak için yapılan AFP analizi için kullanılabilir. Tüpün dibindeki hücreler

hücre kültür kaplarına koyulur. Hücre kültür kapları inkübatöre alınıp hücrelerin çoğalması için beklemeye başlanır (105). Hücrelerin üremesi yaklaşık olarak 10-15 günden 3-4 haftaya kadar sürebilmektedir. Yeterli sayıda hücre üremesi gerçekleştiği zaman örnek inkübatörden alınıp preparasyon işlemi yapılır. En azından 15 hücre analizi yapılır. Bantlama yöntemiyle kromozomlar boyanıp sayılır ve tek tek yapıları değerlendirilir. Görüntü analiz sistemleri veya teknik özellikleri yüksek mikroskoplar bu amaçla kullanılmaktadır. Bir veya iki hücrenin kromozomları fotoğraflanıp, kesilip karşıt üyesi ile eşleştirilir. Numerik sırasına yerleştirilip karyotipleme işlemi tamamlanır (92,105).

2.4.2.5. Komplikasyonlar

Amniyosentez işlemine bağlı fetal kayıpların 1/300 ile 1/500 arasında olduğu görülmüştür. Bu kayıpların oranı obezlerde iki kata kadar artabilir. İkiz gebeliklerde ise bu oranın %1,8 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kayıpların bir kısmı ise amniyosentezden ziyade anormal plasenta yerleşimi, plasenta dekolmanı, uterin ve fetal anomaliler veya enfeksiyonlara bağlıdır. Diğer bir komplikasyonu ise amniyotik sıvı kaçağı ve %0,1'den az görülen koryoamniyonittir (58).

2.4.3. Perkütan Umbilikal Kan Örneklemesi-Kordosentez

Amniyosentez ve CVS sonrası en yaygın endikasyon mozaizmin belirlenmesidir. Ayrıca fetal anemi, trombositopeni, intrauterin enfeksiyonlar, hidrops fetalis, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi nedenlerle uygulanmaktadır. Fetal kayıp riski %2 olarak tahmin edilmektedir (106). Perkütan kordon kanı örneklemesi olarak da adlandırılan kordosentez, doğrudan fetal umbilikal vene bir iğne ile girilmesi şeklinde yapılır. Gebeliğin ikinci trimesterindeki kadınlar için uygundur ve genellikle gebeliğin 17. haftasından sonra yapılır (107). İstatistiksel analizler, PUBS'nin düşüklerin yaklaşık %2-3'üne neden olduğunu göstermiştir (108). Bununla birlikte, PUBS, CVS veya amniyosentez ile tespit edilemeyen fetal kromozomal anormallikleri, enfeksiyonları ve metabolik bozuklukları teşhis etmek için kullanılabilir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni

“Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testi Sonuçlarının Amniyosentez Sonucuyla Karşılaştırılması” adlı çalışmamız “Retrospektif tanımlayıcı” tipte bir çalışmadır.

Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul’undan onay alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.2. Çalışmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmamızda 2015 - 2023 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde takip edilen fetal kromozomal anomali riski yüksek olan, tarafımızdan tespit edilen veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca refere edilen ve amniyosentez uygulanan toplamda 1734 hasta taranmıştır. Taranan hastalardan 1287 hastanın kombine, üçlü ve dördü test sonuçlarına ulaşılmıştır. Hastalardan 221’inin ise ileri anne yaşı, önceki gebeliğinde anomalili bebek anamnezi veya anomali öyküsü olan akraba anamnezi veya USG ile tespit edilmiş anomali veya anöploidi düşündüren belirteç gibi nedenler ile başvurduğu tespit edilmiştir. Geriye kalan 226 hasta perinatal tarama sonuçlarının eksik olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız 1508 hasta ile tamamlanmıştır.

Hastaların yaşı, kliniğe başvuru zamanındaki yaşı, kombine, üçlü ve dördü test sonuçları, USG yapılıp yapılmadığı (yapılmışsa sonuçları), anomali öyküsü varlığı, amniyosentez sonuçları ve komplikasyonları tarandı ve kaydedildi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri

Bölümümüzde sonografi için Voluson 730 pro 2011 ve Voluson p6 2018 model USG cihazı kullanılmıştır. Sonogram bölümümüzdeki uzmanlarımız tarafından yapılmıştır.

Ultrasonografi cihazının kayıtlarından ve kromozom analizi yapılan dış laboratuvar verileri ve hastanemiz Tıbbi Genetik ve Biyoloji Ana Bilim Dalı'ndan elde edilen 1508 hastaya ait bilgiler derlenmiştir. Çalışmaya toplam 1508 gebenin verileri dahil edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli veriler için minimum, maksimum, aritmetik ortalama±standart sapma; kategorik veriler için ise sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. Sürekli verilerin normallik varsayımına uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. İkili, üçlü ve dörtlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyumu değerlendirmede Kappa uyum testi kullanıldı ve duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri ve doğruluk hesaplandı. Kappa istatistiğinin yorumlanmasına ilişkin değer aralıkları -1,0 ile +1,0 arasında değerlendirilmiştir (<0,00:zayıf; 0,00-0,20:önemsiz; 0,21-0,40:düşük; 0,41-0,60:orta; 0,61-0,80:önemli; 0,81-1,00:yüksek) (110). Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak belirlendi ve SPSS 22.0 istatistiksel paket programından yararlanıldı.

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

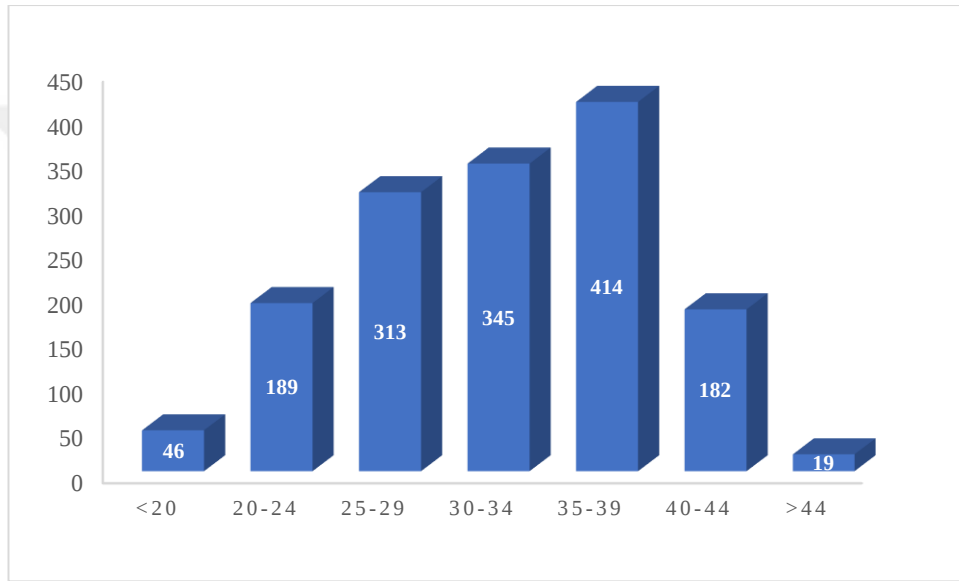
Özgüllük (Spesifite): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

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

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

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1508 hastanın yaş ortalaması $37,4 \pm 7,0$ (min-maks:19-58) yıl olup hastaların kliniğe müracaat ettiği dönemdeki yaş ortalaması ise $32,4 \pm 6,7$ (min-maks:16-55) yıl olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre amniyosentez uygulanan hastaların dağılımı Şekil 4’te verilmiştir. Amniyosentez uygulamasının 35-39 yaş arası hastalarda daha fazla yapıldığı görülmüştür.



Şekil 4. Yaş gruplarına göre amniyosentez uygulanan hastaların dağılımı

Tablo 1’de hastaların kombine, üçlü ve dördü test sonuçlarının dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmamızda prenatal tarama testi yapılan 1287 hastanın 429’una (%33,3) kombine test yapılmış olup 31’i (%7,3) riskli olarak değerlendirilmiştir. Dört hastanın kombine test sonucu normal raporlanırken USG’de anomali bulgusu saptanmıştır.

Çalışmamızda prenatal tarama testi yapılan 1287 hastanın 737’sine (%57,2) üçlü test yapılmış olup 37’si (%5,1) riskli olarak değerlendirilmiştir. İki hastanın üçlü test sonucu normal raporlanırken USG’de anomali bulgusu saptanmıştır.

Çalışmamızda prenatal tarama testi yapılan 1287 hastanın 121'ine (%9,4) dördlü test yapılmış olup 14'ü (%11,6) riskli olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Kombine, üçlü ve dördlü test sonuçlarının dağılımı

Kombine test	Sayı	Yüzde (%)
Normal	398	92,7
Riskli	31	7,3
Toplam	429	100,0
Üçlü test	Sayı	Yüzde (%)
Normal	700	94,9
Riskli	37	5,1
Toplam	737	100,0
Dördlü test	Sayı	Yüzde (%)
Normal	107	88,4
Riskli	14	11,6
Toplam	121	100,0

Amniyosentez sonuçları değerlendirildiğinde; prenatal tarama testi yapılan 1508 hastadan 1422'sinin (%94,2) test sonucunun negatif, 81'inin (%5,3) ise pozitif olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Amniyosentez sonuçlarının dağılımı

Amniyosentez Sonucu	Sayı	Yüzde (%)
Negatif	1422	94,2
Pozitif	81	5,3
Sonuç eksik	5	0,3
Toplam	1508	100,0

Kombine test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum görülmüştür ($p < 0,001$). İki sonuç arasındaki uyum düzeyi 0,556 olarak saptanmıştır (Kappa uyum katsayısı: 0,556). Kombine test

sonuçlarına göre hastaların %7,3'ünde (n=31) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %6,3'ünde (n=27) risk saptanmıştır (Tablo 3).

Buna göre testin duyarlılığı %63,0; özgüllüğü %96,5; pozitif prediktif değeri %54,8; negatif prediktif değeri %97,4 ve doğruluğu %94,4 olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Kombine test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum

		Kombine Test Sonucu			p
		Normal	Risk	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Amniyosentez Sonucu	Normal	388 (97,5)	14 (45,2)	402 (93,7)	<0,001
	Risk	10 (2,5)	17 (54,8)	27 (6,3)	
	Toplam	398 (92,7)	31 (7,3)	429 (100,0)	
Kappa Değeri: 0,556 Duyarlılık: %63,0 Özgüllük: %96,5 Pozitif Prediktif Değer: %54,8 Negatif Prediktif Değer: %97,4 Doğruluk: %94,4					

Üçlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum görülmüştür ($p < 0,001$). İki sonuç arasındaki uyum düzeyi 0,480 olarak saptanmıştır (Kappa uyum katsayısı: 0,480). Üçlü test sonuçlarına göre hastaların %5,0'inde (n=37) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %3,1'inde (n=23) risk saptanmıştır (Tablo 4).

Buna göre testin duyarlılığı %65,2; özgüllüğü %96,9; pozitif prediktif değeri %40,5; negatif prediktif değeri %98,8 ve doğruluğu %95,9 olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Üçlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum

		Üçlü Test Sonucu			p
		Normal	Risk	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Amniyosentez Sonucu	Normal	692 (98,9)	22 (59,5)	714 (96,9)	<0,001
	Risk	8 (1,1)	15 (40,5)	23 (3,1)	
	Toplam	700 (95,0)	37 (5,0)	737 (100,0)	
Kappa Değeri: 0,480 Duyarlılık: %65,2 Özgüllük: %96,9 Pozitif Prediktif Değer: %40,5 Negatif Prediktif Değer: %98,8 Doğruluk: %95,9					

Dörtlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum görülmüştür ($p < 0,001$). İki sonuç arasındaki uyum düzeyi 0,432 olarak saptanmıştır (Kappa uyum katsayısı: 0,432). Dörtlü test sonuçlarına göre hastaların %11,6'sında ($n=14$) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %5,8'inde ($n=7$) risk saptanmıştır (Tablo 5).

Buna göre testin duyarlılığı %71,4; özgüllüğü %92,1; pozitif prediktif değeri %35,7; negatif prediktif değeri %98,1 ve doğruluğu %94,7 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Dörtlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasındaki uyum

		Dörtlü Test Sonucu			p
		Normal	Risk	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Amniyosentez Sonucu	Normal	105 (98,1)	9 (64,3)	114 (94,2)	<0,001
	Risk	2 (1,9)	5 (35,7)	7 (5,8)	
	Toplam	107 (88,4)	14 (11,6)	121 (100,0)	
Kappa Değeri: 0,432 Duyarlılık: %71,4 Özgüllük: %92,1 Pozitif Prediktif Değer: %35,7 Negatif Prediktif Değer: %98,1 Doğruluk: %94,7					

Çalışmamızda 1508 hastaya amniyosentez uygulanmış olup 81 hastada anomali tespit edilmiştir. Hastaların 45'inde (%55,5) trizomi 21, 8'inde (%9,8) trizomi 18, 4'ünde (%5,0) Klinefelter Sendromu, 4'ünde (%5,0) triploidi, 3'ünde (%3,7) trizomi 13, 1'inde (%1,2) Turner Sendromu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Amniyosentez sonucunda kromozom anomali saptanan hastaların karyotip bulguları

Amniyosentez Sonucu	Sayı	Yüzde (%)
Trizomi 21	45	55,5
Trizomi 18	8	9,8
Klinefelter Sendromu	4	5,0
Triploidi	4	5,0
Trizomi 13	3	3,7
47,--, +mar	2	2,4
Turner Sendromu	1	1,2
47, XYY	1	1,2
48,XXX,+21	1	1,2
45,--,rob(14;15)(q10;q10) (USG'de multianomali)	1	1,2
46,--, +21,der(21;21)(q10;q10)	1	1,2
46,XY(38)/46,XX(7)	1	1,2
46,XY(38)/46,XX(12)	1	1,2
46,--,der(8)add(8)(p23)	1	1,2
46,--,der(4)t(1;4)(q13;p15.2)	1	1,2
46,--,t(2;13)(q21;q14)	1	1,2
46,--,t(2;8)(q31;q22.1)	1	1,2
46,-- (40)/92, ----(10) Mozaik Tetraploidi	1	1,2
46,-- (25)/92, ----(5) Mozaik Tetraploidi	1	1,2
46,-- (17)/92,---(7) Mozaik Tetraploidi	1	1,2
47,--inv(9)(p11q13) +Trizomi 18	1	1,2
Toplam	81	100,0

Amniyosentez uygulanan 1508 hastada komplikasyon varlığı araştırılmış olup 923'ünde (%61,2) komplikasyon gelişmediği, 16'sında (%1,0) kanama, 12'sinde (%0,7) abortus, 4'ünde (%0,2) kanama+su gelişi, 3'ünde (%0,1) anhidroamniyos, 1'inde (%0,06) intrauterin ex geliştiği saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Amniyosentez sonrası komplikasyon varlığının değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde (%)
Komplikasyon yok	923	61,2
Kanama	16	1,0
Abortus	12	0,7
Kanama+su gelişi	4	0,2
Anhidroamniyos	3	0,1
İntrauterin ex	1	0,06
Sonucuna ulaşamadı	549	36,4
Toplam	1508	100,0

Çalışmamızda diğer nedenler ile amniyosentez yapılan 221 hastanın endikasyon dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Amniyosentez endikasyonları incelendiğinde; ilk sırada %58,8 ile orak hücre anemisi (OHA) taşıyıcılığı ve talesemi taşıyıcılığı alırken, ikinci sırada da %31,6 ile pozitif USG bulgusu olan hastalar, üçüncü sırada ise %6,7 ile anomali öyküsü olan hastalar yer almaktadır.

Orak hücre anemisi taşıyıcılığı olan 130 hastadan 1'inde, pozitif USG bulgusuna sahip 70 hastadan 23'ünde, anomali öyküsü olan 15 hastadan 5'inde, cfDNA yapılan 1 hastada ve radyoaktif iyot kullanan 1 hastada kromozomal anomali saptanmıştır.

Tablo 8. Diğer amniyosentez endikasyonlarının dağılımı

	Hasta (n=221)		Amniyosentez kromozom anomalileri	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
OHA taşıyıcısı/ Talesemi taşıyıcılığı	130	58,8	1	0,7
Pozitif USG bulguları	70	31,6	23	32,8
Anomali öyküsü	15	6,7	5	33,3
Toxo IgM (+)	2	0,9	0	0,0
Kistik fibrozis taşıyıcısı	1	0,4	0	0,0
İleri anne yaşı	1	0,4	0	0,0
CfDNA	1	0,4	1	100,0
Radyoaktif iyot kullanımı	1	0,4	1	100,0

n:Sayı

5. TARTIŞMA

Genetik anormalliklerin ve doğum kusurlarının saptanması prenatal tarama politikalarının ana odak noktası olmuştur. Günümüzde prenatal tarama riskli gebeliklerin saptanarak söz konusu hastalığa yönelik testlerin belirlenmesi, fetal dokularda bu testlerin uygulanması ve fetüste herhangi bir anomali saptanması durumunda aileye gebeliği sonlandırabilme olanağını sunmaktadır (111).

Yaygın kromozomal anöploidilerin saptanması için dünya çapında prenatal tarama testleri geliştirilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde uygulanan bu testler ve kombinasyonları, kromozomal anöploidiler için farklı saptama oranlarına sahiptir (2). 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. Fetal karyotip hakkında bilgi edinilmesi için, invazif prenatal tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Tanıyı kesin olarak koyabilmek amacıyla amniyosentez veya CVS gibi testler yapılmaktadır.

Bu çalışmada son 7 yılda kliniğimize başvuran hastaların kombine, üçlü veya dörtlü tarama testi sonuçları ile amniyosentez sonuçları karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen ve amniyosentez uygulanan 1508 gebenin ortalama yaşı $32,4 \pm 6,7$ yıl olarak bulunmuş, yaş grupları beşer yaş aralığı alınarak gruplara ayrılmıştır. En sık 35-39 yaş grupta amniyosentez yapıldığı saptanmıştır. Milewczyk ve ark. 420 gebeyi retrospektif olarak inceledikleri çalışmada ortalama yaşı 37,6 yıl olarak bulmuşlardır (112). Gök ve ark. amniyosentez uygulanan 246 gebeyi retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada ortalama yaşı 34 yıl olarak bulmuşlardır (113). Bahadırılı ve Davas'ın birinci trimester tarama testi parametrelerini amniyosentez sonuçlarına göre karşılaştırdıkları çalışmada ortalama yaş $32,8 \pm 4,9$ yıl olarak bulunmuştur (114). Şeker'in amniyosentez uygulanan 217 gebeyi retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmasında ortalama yaş $32,3 \pm 6,2$ yıl olarak bulunmuş en sık

yaş aralığı 30-34 yaş grubu saptanmıştır (115). Çalışmamızdaki gebelerin yaş ortalaması ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda amniyosentez yapılan hastalarda kromozomal anomali saptama oranı %0,9 ila %20,2 arasında değişmektedir (116-123). Milewczyk ve ark.'nın 420 gebeyi retrospektif olarak inceledikleri çalışmada bu oran %5,4 olarak bulunmuştur (112). Başaran ve ark.'nın 301 gebe ile yaptıkları çalışmada kromozom anomali oranı %3,5 (n=11) olarak bulunmuştur (124). Sjogren ve ark. 211 gebe ile yapmış oldukları çalışmada bu oranı %2,5 olarak saptamışlardır (125). Boso'nun 1298 gebede birinci-ikinci trimester tarama testlerinin kromozom analizi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada bu oran %13,7 (n=102) saptanmıştır (126).

Çalışmamızda 1508 hastaya amniyosentez uygulanmış olup 81 hastada (%5,3) kromozomal anomali saptanmıştır. Kromozomal anomali saptanan hastalarımızdan 45'inde (%55,5) trizomi 21 (Down sendromu), 8'inde (%9,8) trizomi 18 (Edward sendromu), 4'ünde (%5,0) Klinefelter Sendromu, 4'ünde (%5,0) triploidi, 3'ünde (%3,7) trizomi 13 (Patau sendromu), 1'inde (%1,2) Turner Sendromu izlenmiştir. Gök ve ark. amniyosentez uygulanan 246 gebeyi retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada da hastaların %4,5'inde kromozomal anomali görülmüş bunlardan da en sık olarak 10 hastadan 8'inde trizomi 21 saptanmıştır (113). Kaya ve ark. tarafından yapılan ve 1841 gebeyi içeren çalışmada hastaların %6,1'inde kromozomal anomali görülmüş bunlardan da en sık olarak 113 hastadan 2'sinde trizomi 21, 1'inde trizomi 18 ve 1'inde 47, XXX saptanmıştır (127). Ülkemizde yapılan 17 çalışmada en sık kromozomal anomali olarak trizomi 21 saptanırken, 2 çalışmada trizomi 18, 1 çalışmada Turner, 1 çalışmada Klinefelter, bir çalışmada da trizomi 21, Turner ve Klinefelter aynı oranda saptandığı bildirilmiştir (128). Çalışmamızdaki kromozomal anomali oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Kombine testin; sık görülen fetal anöploidilerin tayininde yüksek sensitiviteye (%93-96) ve düşük yalancı pozitiflik oranına (%2-3) sahip olduğu bildirilmiştir (129,131). Kavak ve ark.'nın 453 gebede 11-14. hafta erken tarama testinin kromozomal anomalileri saptamadaki başarısını araştırdıkları çalışmada yalancı pozitiflik oranı %3,5; testin duyarlılığı %100,0; özgüllüğü %96,0; pozitif prediktif değeri %11,0; negatif prediktif değeri %100,0 ve doğruluğu %96,0 olarak saptanmıştır

(132). Spencer'in 120.000 gebe üzerinde birinci trimester tarama testinin doğruluğunu araştırdığı çalışmada test sonucu hesaplanan risk ile trizomi 21 prevalansı arasında yüksek bir ilişki bulunmuş ve %99 oranında bir tanı doğruluğu bildirilmiştir. Birinci trimester tarama testindeki risklerin trizomi 21 prevalansı ile çok yakından örtüştüğü ve kadınlara riskleri konusunda danışmanlık yaparken güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (133). Park ve ark.'nın 1156 gebe üzerinde birinci trimester kombine testin kromozomal anomalileri saptamadaki başarısını araştırdıkları çalışmada; trizomi 21 için yalancı pozitiflik oranı %7,0; duyarlılığı %75,0; özgüllüğü %92,9; pozitif prediktif değeri %4,0 ; negatif prediktif değeri %99,8 olarak saptanmıştır. Trizomi 18 için yalancı pozitiflik oranı %1,2; duyarlılığı %100,0; özgüllüğü %98,7; pozitif prediktif değeri %7,5; negatif prediktif değeri %99,8 olarak saptanmıştır (134). Çalışmamızda kombine test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum saptanmıştır. Kombine test sonuçlarına göre hastaların %7,3'ünde (n=31) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %6,3'ünde (n=27) risk saptanmıştır. Buna göre yalancı pozitiflik oranı %3,4; testin duyarlılığı %63,0; özgüllüğü %96,5; pozitif prediktif değeri %54,8; negatif prediktif değeri %97,4 ve doğruluğu %94,4 bulunmuştur.

Down sendromunda ikinci trimester taraması için farklı serum belirteçleri kullanılır. AFP düzeyi, konjuge olmayan E3 ve serbest β -hCG birlikte kullanıldığında, üçlü testin duyarlılığı ve özgüllüğü tek başına AFP ile taramadan daha yüksektir (135). Ancak tarama araçları arasında tarama performanslarını karşılaştırmak için yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik oranı %5 olarak sabitlendiğinde, üçlü test ile tespit oranı %66,8-77 bulunurken, kombine testte ile %75,9-92 olarak bulunmuştur. Üçlü testin duyarlılığı, birinci trimester kombine testinden daha düşük saptanmıştır (133,136,137).

Çalışmamızda üçlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum saptanmıştır. Üçlü test sonuçlarına göre hastaların %5,0'inde (n=37) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %3,1'inde (n=23) risk saptanmıştır. Buna göre yalancı pozitiflik oranı %3,0; testin duyarlılığı %65,2; özgüllüğü %96,9; pozitif prediktif değeri %40,5; negatif prediktif değeri %98,8 ve doğruluğu %95,9 bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda literatürden farklı olarak üçlü testin duyarlılığı kombine testin duyarlılığından daha düşük bulunmuştur.

Inhibin-A; gebelikte önce korpus luteumdan sonra plasentadan salınmaktadır. Üçlü test belirteçlerine eklendiğinde test dörtlü test adını alır (24). Wald ve ark. geleneksel üçlü belirteç testine inhibin-A eklendiğinde, üçlü testle bulunan %77'lik saptama oranından %6 daha yüksek olan %83'lük bir saptama oranına ulaşıldığını ortaya koymuştur (135). Bu sonucun birinci trimester kombine testi ile elde edilen sonuca benzer olduğu bildirilmiştir. Dörtlü testte anöploidi saptama oranı %85 , yalancı pozitiflik oranı %7 olarak bildirilmiştir (76).

Çalışmamızda dörtlü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir uyum saptanmıştır. Dörtlü test sonuçlarına göre hastaların %11,6'sında (n=14) risk saptanırken, amniyosentez sonucuna göre hastaların %5,8'inde (n=7) risk saptanmıştır. Buna göre yalancı pozitiflik oranı %7,8; testin duyarlılığı %71,4; özgüllüğü %92,1; pozitif prediktif değeri %35,7; negatif prediktif değeri %98,1 ve doğruluğu %94,7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda gebelerden 1 tanesi cfDNA taraması yaptırmış ve trizomi 21 açısından yüksek riskli sonuçlanmış. Yüksek riskli görülen fetüse yapılan genetik incelemede ise fetüste trizomi 21 görülmüştür. cfDNA testinin trizomi 21,18 ve 13 saptama oranlarının; %0,5 veya daha az yanlış pozitiflik oranı ile %98'e ulaştığı bildirilmiştir (10). Fetüs açısından invazif olmayan bir işlem olması ve güvenirliliğinin %98'e varan oranda olması açısından gelecek vaad eden bir yöntem olarak günümüzde uygulanmaktadır. Az da olsa yalancı pozitiflik oranı bildirilmesi sebebiyle pozitif sonuçların amniyosentez veya CVS gibi doğrulayıcı testlerle takip edilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda diğer amniyosentez endikasyonlarında ilk sırada %58,8 ile orak hücre anemisi taşıyıcılığı ve talesemi taşıyıcılığı alırken, ikinci sırada da %31,6 ile pozitif USG bulgusu olan hastalar, üçüncü sırada ise %6,7 ile anomali öyküsü olan hastalar yer almaktadır.

Ultrasonografide pozitif bulgu nedeniyle amniyosentez yapılan olgu serilerinde %4 ile %27,1 arasında kromozomal anomali oranı bildirilmiştir. Stoll ve

ark.'nın fetal USG anomalisi olan 119 hastada yaptıkları amniyosentez uygulaması sonrası %8,9 oranında kromozom anomalisi saptamışlardır (138). Rizzo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada USG'de fetal anomali saptadıkları 173 fetusta %16,8 oranında kromozom anomalisi bildirilmiştir (139). Hsieh ve ark.'nın yaptıkları çalışmada fetal USG anomalisi olan 148 hastada %20,2 oranında kromozomal anomalisi bildirilmiştir (140). Çalışmamızda USG'de pozitif bulgu saptanan 130 hastadan 23'ünde (%32,8) amniyosentez sonucu kromozomal anomali saptanmıştır. Bu oranın literatürden yüksek olmasını kliniğimizde USG taramasının sıklıkla bir perinatolog eşliğinde yapılmasıyla ilişkilendirmekteyiz.

Çalışmamızda amniyosentez yapılan 12 hastada (%0,7) abortus, 1 hastada (%0,06) intrauterin ex görülmüştür. Eddleman ve ark.'nın 1605 hastada amniyosentez sonrası gebelik kayıp oranlarını değerlendirdiği çalışmada fetal kayıp oranını %0,15 olarak bulmuşlardır (141). Armstrong ve ark.'nın 28163 hastada amniyosenteze ilişkin kayıp oranlarını değerlendirdiği çalışmada fetal kayıp oranını %0,2 olarak bildirmişlerdir (142). Lockwood'un 14 haftadan küçük olan gebeliği olan 1375 gebeden alınan amniyotik sıvı örneğini incelediği çalışmasında fetal kayıp oranı %0,4 bulunmuştur (143). Anderson ve ark. amniyosentez yapılan 1200 hasta ile yaptığı çalışmada %0,8 fetal kayıp bulmuşlardır (144). Bulgularımız literatürdeki oranlar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezde yapılan retrospektif ve kesitsel bir çalışma olması, uygulanan işlem sonrası erken ve geç dönem komplikasyon verilerine yeterince ulaşamaması, USG ile yapılan ölçümlerin çoğu zaman tek bir hekim tarafından yapılmaması ve özellikle kombine testte NT ölçümünün doğru standartlarda yapılamaması ve farklı cihazlar kullanılmış olması, bu cihazların kalibrasyonundaki farklılıklar ve laboratuvar kaynaklanabilen hatalar bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde yapılan kombine, üçlü ve dördü tarama testlerinin tarama performansını amniyosentez sonuçları ile kıyaslayarak değerlendirmektir.

Amniyosentez uygulanan hastaların %5,3'ünde kromozomal anomali saptanmış, en sık görülen kromozomal anomalileri sırasıyla trizomi 21 ve trizomi 18 olmuştur.

Kliniğimizde takip edilen hastaların kombine, üçlü ve dördü test sonuçları ile amniyosentez sonuçları arasında orta düzeyde bir uyum saptanmıştır. Normal şartlarda kombine testin dördü teste göre duyarlılığı daha yüksektir. Fakat bizim çalışmamızda dördü testin duyarlılığının kombine ve üçlü testlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dördü testin duyarlılığının daha yüksek olmasının USG parametrelerinin birden fazla hekim tarafından ölçülmesi ve birden fazla cihaz kullanılması gibi bir takım faktörlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; invaziv girişim sayısının azaltılması amacıyla güvenilir, uygun maliyetli, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek noninvaziv tarama testleri oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hixson L, Goel S, Schuber P, Faltas V, Lee J, Narayakkadan A, et al. An overview on prenatal screening for chromosomal aberrations. *Journal of laboratory automation*. 2015;20(5):562-73.
2. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME, Obstetricians ACo, Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, number 226. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;136(4):e48-e69.
3. Boso, B. Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Birinci İkinci Trimester Anomali Tarama Testlerinin Kromozom Analizi Sonuçları, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana; 2018.
4. Yüreğir Özalp Ö, Büyükkurt S, Koç F, Pazarbaşı A. Prenatal (Doğum Öncesi) Tanı, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, (*Archives Medical Review Journal*). 2012;21(1):80-94.
5. 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. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001-2011.
6. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67.
7. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers R, Smith-Levitin MK, Rosenwaks M, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):678-687.
8. Gardosi J, Vanner T, Francis A. Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(7):792-797.
9. Bacino CA, Lee B. Chapter 80: Cytogenetics. *Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition* 2016; 604 – 626.
10. American College of, O. and G. Gynecologists Committee on, Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1532-4.

11. Nicolaides KH, Wright D, et al. First – Trimester Contingent Screening For Trisomy 21 By Biomarkers And Maternal Blood Cell – Free DNA Testing. *Ultrasound In Obstetrics And Gynecology*. 2013;42:41–50.
12. Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, et al. Fetal – Specific DNA Methylation Ratio Permits Noninvasive Prenatal Diagnosis Of Trisomy 21. *Nature Medicine*. 2011;17: 510–514.
13. Karakuş R. Gebelerin İkili ya da Üçlü Testler Hakkındaki Bilgi Düzeyinin Araştırılması, *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2015;12(5):174-178.
14. Koçak V, Ege E. Prenatal Tarama Testi Uygulanan Gebelerin Kaygı Düzeyi ve İlişkili Faktörler, *Genel Tıp Derg*. 2016;26(4):113-120.
15. Dölen İ. Doğum Öncesi Bakımda Down Sendromlu Fetüsün Teşhisi Nasıl Olmalıdır, *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*. 2021;3(2):39-49.
16. ACOG Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123-e137.
17. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Chapter %, Principles of clinical cytogenetics and genome analysis;2016:57–74.
18. OMIM. #190685 Down Syndrome. 2019 (Erişim Tarihi 21 Haziran 2023). Erişim adresi: <https://www.omim.org/entry/190685?search=trisomy%2021&highlight=21%20trisomy>
19. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT. An Introduction to Genetic Analysis. 7th ed. New York: W. H. Freeman; Aneuploidy.2000(17):657-668.
20. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*. 1983;249(15):2034-8.
21. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. 2021 (Erişim Tarihi 21 Haziran 2023). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
22. Balasundaram P, Avulakunta ID. (2023). Edwards Syndrome. In StatPearls StatPearls Publishing. (Erişim Tarihi 21 Haziran 2023). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570597/>

23. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(7):820-6.
24. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):245-9.
25. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):777-84.
26. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):3062-9.
27. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child*. 1994;71(4):343-5.
28. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, et al. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(6):1278-83.
29. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of human Malformation*, 5th edition. Philadelphia: WB. Saunders. 1997;14-15.
30. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur, C, Marks, K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:967-969.
31. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77–95% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med*. 2000;19:565-576.
32. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. 2021 (Erişim Tarihi 30 Haziran 2023). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>
33. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet*. 1991;28(3):151–5.
34. Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet*. 1986;2(C):105–10.

35. Deng X, Berletch JB, Nguyen DK, Disteché CM. X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease. *Nat Publ Gr.* 2014;15:367.
36. Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. Vol. 181, *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2019. p. 68–75.
37. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: A national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4735–42.
38. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome [Internet]. Vol. 151, *European Journal of Endocrinology.* European Society of Endocrinology; 2004p. 657–87.
39. Prenatal care: Initial assessment - UpToDate. (Erişim Tarihi 05 Temmuz 2023). Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-initialassessment?search=PRENATAL%20TANI&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
40. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1029- 1036.
41. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation - PubMed. (Erişim Tarihi 05 Temmuz 2023). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589055/>
42. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3149-53.
43. Kale İ, Gülerman HC, Moraloğlu Ö, Gürlek B, Yenicesu O, Sarıkaya Ö, et al. İlk Trimester Düşük PAPP-A Düzeyleri ile Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22(1).
44. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, González-Parra S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;140(1-2):129-35.
45. Conover CA, Harrington SC, Bale LK. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(3):213-20.

46. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004; 131:1187-94.
47. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008; 28:1029-36.
48. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004; 131:1187-94.
49. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):e43-e45.
50. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2000;20:390-4.
51. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10- 14 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2000;20:495-500.
52. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:249-265.
53. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:198.
54. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH, D'Alton M.E. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol*. 2006; 108:1192.
55. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem*. 2007;43:177.
56. Wald NJ, Hackshaw AK, Walters J, Mackinson AM, Rodeck C, Chitty L. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess*. 2003;7:1.

57. Tıraş B, Çakıroğlu AY (Ed.). Williams Obstetrik. 25. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara; 2020.
58. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics New York: McGraw-Hill Medical. 2014;7:28-1125.
59. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. J Ultrasound Med. 1987;6(1):23-27.
60. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies : Differential Diagnosis and Prognostic Indicators. Erişim Tarihi: 08 Temmuz 2023. Erişim adresi:<https://www.routledge.com/Ultrasound-of-Congenital-Fetal-Anomalies-Differential-Diagnosis-and-Prognostic/PaladiniVolpe/p/book/9781466598966>
61. Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning - PubMed. Erişim Tarihi: 08 Temmuz 2023. Erişim adresi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993291/>
62. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005;26(1):22-27.
63. Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves-PubMed. Erişim Tarihi: 09 Temmuz 2023. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3306495/>
64. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. Radiol Clin North Am. 1990;28(1):39-50.
65. Down syndrome: Overview of prenatal screening - UpToDate. Erişim Tarihi 11 Temmuz 2023. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-overview-of-prenatal-screening?search=2.%20trimester%20tarama&source=search_result&selectedTitle=2~150&u_sage_type=default&display_rank=2
66. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. N Engl J Med. 2015;373(17):1589-1597.
67. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med. 2014;370(9):799-808.

68. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(5):530-538.
69. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(4):e48-e69.
70. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Jun 13 (Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2023);2012(6).
71. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Jun 13 (Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2023);2012(6).
72. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. Vol. 111, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. *BJOG*; 2004:521–31. (Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2023)
73. Reichler A, Hume RF, Drugan A, Bardicef M, Isada NB, Johnson MP, et al. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum α -fetoprotein. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994 (Erişim Tarihi 12 Temmuz 2023);171(4):1052–5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524324/>
74. Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE. Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: Risk of perinatal complications associated with placental sulfatase deficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997 (Erişim Tarihi 12 Temmuz 2023);176(3):531–5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9077601/>
75. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: The results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technology Assessment*. 2003 (Erişim Tarihi 12 Temmuz 2023);7(11). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709291/>
76. Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2005 (Erişim Tarihi 12 Temmuz 2023);106(3):562–8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135588/>
77. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: Large scale validity study. *BMJ*. 2011 Jan 22 (Erişim Tarihi 12

Temmuz 2023);342(7790):217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224326/>

Erişim adresi:

78. Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Queenan's Management of High-Risk Pregnancy : An Evidence-Based Approach. Wiley-Blackwell; 2012.
79. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145(1):62-72.
80. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester "genetic sonogram" for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):511-517.
81. Wapner RJ, Evans MI, Davis G, Weinblatt V, Moyer S, Krivchenia EL, et al. Procedural risks versus theology: Chorionic villus sampling for Orthodox Jews at less than 8 weeks' gestation. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 186. Mosby Inc. 2002:1133-1136.
82. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, & US National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group*. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. *New England Journal of Medicine.* 1992;327(9):594-598.
83. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: An 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;34(1):19-24.
84. <https://www.uptodate.com/contents/chorionic-villus-sampling-beyond-the-basics/print> (Erişim Tarihi 14 Temmuz 2023)
85. <https://sso.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI%2F66814> (Erişim Tarihi 14 Temmuz 2023)
86. Ejder S. Amniyosentez Uygulanan Gebelerin Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Programı, İzmir; 2007.
87. Isuog. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:256–268.
88. Rafioğlu Özşeker G. Hastanemizin İkinci Trimester Genetik Amniyosentez Sonuçları, Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; 2007.

89. Anık Y, Altıntuğ K, Ege E, Öney N, Sağlam N, Acar A, et al. Amniyosentez ve Kordosentez Öncesi Gebelerde Kaygı Düzeyi Etkileyen Faktörler, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2019;2:1.
90. Coşkun Z. Amniyosentez Uygulanan 615 Olgu Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır; 2008.
91. Altunyurt S. Koryon Villus Örnekleme, Amniyosentez ve Kordosentez, T Klin J Gynecol Obst. 2002;12.
92. Bahadır A. Kliniğimiz Ocak 2007- Ocak 2009 Aralığında ki 1.Trimester Tarama Testinde Kromozom Anomali Yüksek Riskli Olgularının Amniyosentezlerinin Yorumu, Uzmanlık Tezi, Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul; 2009.
93. Biesecker BB. The Psychological Well-being of Pregnant Women Undergoing Prenatal Testing and Screening: A Narrative Literature Review, Hasting Center Report, May-June; 2019;49:53-60.
94. Yüreğir Özalp Ö, Büyükkurt S, Koç F, Pazarbaşı A. Prenatal (Doğum Öncesi) Tanı, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, (Archives Medical Review Journal). 2012;21(1):80-94.
95. Merih Doğan Y, İlter F, Potur Coşkun D, Alioğulları A. Prenatal Tanı Testleri Sonrasında Riskli Gebelik Tanısı Alan Gebelerin Sürece Yönelik Görüşleri, Kadın Sağlığı Dergisi. 2018;4:1.
96. Oskay Yeşiltepe Ü. Yüksek Riskli Gebeliklerde Hemşirelik Bakımı, Perinatoloji Dergisi. 2004;12:1.
97. Şeker E, Elçi E, Öçal A, Yalınkaya A. Amniyosentez Uygulanan 217 Olgunun Analizi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dicle Tıp Dergisi/Dicle Med J. 2020;47 (2):431- 438.
98. Balcı O, Gezginç K, Acar A. Prenatal Tanı Yöntemleri, Kadın Doğum Dergisi. 2006;5(1):999-1005.
99. Ergün E. Birinci Trimester Ultrasonoğrafi İncelemesi, Türk Radyoloji Seminerleri. 2017;5:185-201.
100. Aksin Ş. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları, Van Tıp Dergisi. 2017;24(4):410-414.
101. Corton MM. Williams Obstetrics. 2014, McGraw-Hill Education. 2014;297.

102. Acar A, Ercan F, Gezginç K, Balcı O, Toy H, Sarıkaya S. Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız: 3721 Vakanın Analizi, Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni. 2016;50:1.
103. Yardibi M. Terminasyon Öncesi Gebelerin Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul; 2018.
104. <https://healthjade.com/amniocentesis/> (Erişim Tarihi 14 Temmuz 2023)
105. Sürmeliler E. Prenatal Tanı Amaçlı, Kromozom Analizi Gerektiren Amniyosentez Endikasyonları ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana; 2005:78.
106. Percutaneous umbilical blood sampling, fetal skin sampling, and fetal liver biopsy - PubMed. (Erişim Tarihi 14 Temmuz 2023)
107. Percutaneous umbilical cord blood sampling - PubMed. (Erişim Tarihi 15 Temmuz 2023). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584899/>
108. Scopus preview - Scopus - Document details - Fetal blood sampling - Indication-related losses. (Erişim Tarihi 15 Temmuz 2023). Erişim adresi: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0031758375&origin=inward>
109. Cheng WL, Hsiao CH, Tseng HW, Lee TP. Noninvasive prenatal diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(4):343-349.
110. Wood JM. Understanding and computing Cohen's Kappa: A tutorial. WebPsychEmpiricist; 2007. Erişim Adresi: http://wpe.info/papers_table.html (Erişim Tarihi: 29 Temmuz 2023)
111. Giovannopoulou E, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Papoulidis I, Athanasiadis A, et al. Invasive prenatal diagnostic testing for aneuploidies in singleton pregnancies: a comparative review of major guidelines. Medicina. 2022;58(10):1472.
112. Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. The evaluation of the results of genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. Ginekol Pol. 2004;75: 603-608.

113. Gök S, Gök BC, Çetin GO. Kliniğimizde invaziv prenatal tanı yöntemi olarak amniyosentez uygulanan olguların retrospektif değerlendirilmesi. Pamukkale Tıp Dergisi. 202;14(1):215-221.
114. Bahadırılı A, Davas Nİ. Birinci trimester tarama testi parametrelerinin amniyosentez sonuçlarına göre karşılaştırılması. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2013;47(4):181-186.
115. Şeker E. Amniyosentez Uygulanan 217 Olgunun Analizi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır; 2014.
116. Ocak Z, Özlü T, Yazıcıoğlu HF, Özyurt O, Aygün M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of 6124 cases. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;40(1):139-146.
117. Tseng JJ, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ES. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;45(1):39-41.
118. Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A, Group of Cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011;157(2):156-160.
119. Zhang S, Lei C, Wu J, Sun H, Yang Y, Zhang Y, Sun X. A retrospective study of cytogenetic results from amniotic fluid in 5328 fetuses with abnormal obstetric sonographic findings. Journal of Ultrasound in Medicine. 2017;36(9):1809-1817.
120. An N, Li LL, Wang RX, Li LL, Yue JM, Liu RZ. Clinical and cytogenetic results of a series of amniocentesis cases from Northeast China: a report of 2500 cases. Genet Mol Res. 2015;14(4):15660-15667.
121. Bell JA, Pearn JH, Smith A. Prenatal cytogenetic diagnosis. Amniotic cell culture versus chorionic villus sampling. The Medical journal of Australia. 1987;146(1):27-29.
122. Coşkun Z. Amniyosentez Uygulanan 615 Olgunun Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır; 2008.
123. Gaudry P, Esvan M, Meynard JB, Lebbar A, Choiset A, Lewin F, et al. Amniocentesis performed for karyotyping after identified ultrasonographic abnormalities: what to expect?. Fetal diagnosis and therapy. 2012;31(1):55-62.

124. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yuksel A. Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Dergisi. 1992;6:81-89.
125. Sjogren B, Uddenberg N. Decision making during prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview Study of 211 women participating in prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 1989; 9: 263 -273.
126. Boso B. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Birinci İkinci Trimester Anomali Tarama Testlerinin Kromozom Analizi Sonuçları, Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana;2018.
127. Kaya H, Çerç SS, Kömek H, Yayla M, Alp MN, Oral D, et al. Bölgemiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. Perinatoloji Dergisi. 2004;12(1):38-42.
128. Acar A, Ercan F, Yildirim S, Görkemli H, Gezginç K, Balci O, et al. Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız: 3721 Vakanın Analizi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2016;50(1):33.
129. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):45-67.
130. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;192(4):1005-1021.
131. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31(1):7-15.
132. Kavak ZN, İlhan AH, Pekin T, Gökaslan H, Uzuner A, Ukudeeva A. Birinci Trimester Tarama Programı Kromozomal Anomalileri Tanımda Ne Kadar Etkindir?. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 2003;13(2):113-116.
133. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. Prenatal diagnosis. 2002;22(3):244-246.
134. Park SY, Jang IA, Lee MA, Kim YJ, Chun SH, Park MH. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. Obstetrics & Gynecology Science. 2016;59(5):357-366.

135. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*. 1988; 297:883–887.
136. Engels MA, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? *Prenat Diagn*. 2011;31:1241–1245.
137. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, et al. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. *Obstet Gynecol*. 2015; 126:753–759.
138. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M. Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. *Hum Genet* 1993; 91: 37 – 41.
139. Rizzo N, Pittalis MC, Pili G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetus. *Prenat Diagn*. 1990;10:17–23.
140. Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, et al. Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. *J Formos Med Assoc*. 1992;91:276-282.
141. Eddleman K, Berkowitz R, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis: The FASTER trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:S111.
142. Armstrong J, Cohen AW, Bombard AT, Bondi R. Comparison of amniocentesis-related loss rates between obstetrician-gynecologists and perinatologists. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(4):65S.
143. Lockwood H, Neu R. Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. *Prenat Diagn*. 1993;13:801-805.
144. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS. Prenatal diagnosis multipl gestation. 20 years experience with amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*. 1991;11:263-270.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
30/05/2023	03	14

KARAR 06- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Arif GÜNGÖREN'in (Arş.Gör.Dr.Ezginur BATMAN GÖBELEK'in uzmanlık tezi) "Birinci ve ikinci trimester tarama testi parametrelerinin amniyosentez sonuçlarıyla karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
(Başkan)

(İmza)
Prof.Dr.Hülya YALÇIN
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Emre DİRİCAN
(Başkan Yardımcısı)

(Katılmadı)
Doç.Dr.Ümit Doğan ÜSTÜN
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Fatma ÖZ
(Üye)

(Katılmadı)
Doç.Dr.Fundagül BİLGİÇ ZORTUK
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Yener AKYUVA
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr. Sibel SEVİNÇ

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Semih AŞIKOVALI
(Üye)

(İmza)
Enver Sedat F
(Rapor

9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■ yılında ■■■■■ ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Suudi Arabistan-Riyadh Uluslararası Türk Okulu'nda derece ile tamamladım. 2012-2018 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimimi tamamladım. 2018 yılında mesleğimin pratisyenlik tecrübesini Şanlıurfa Birecik Devlet Hastanesi'nde edindim. 2019 yılı Temmuz ayında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistanlık sürecine başladım ve halen devam etmekteyim.

