

İkili ve Üçlü Tarama Testleri, Fetal Nazal Kemik ve Ense Saydamlığı Değerlendirmesinin Fetal Kromozomal Anomali Tespitine Katkıları

Contribution of First-Second Trimester Prenatal Screening Tests, Fetal Nasal Bone and Nuchal Translucency Assessment in the Fetal Chromosomal Anomaly Detection

Dr. Duygu YARDIM,^a
Dr. Suna KABİL KUCUR,^b
Dr. Çağan YARDIM,^a
Dr. Ali YAZGAN,^b
Dr. Naile İnci DAVAS^b

^aAdıyaman Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Adıyaman

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 21.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Duygu YARDIM
Adıyaman Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Adıyaman,
TÜRKİYE/TURKEY
dugi79@hotmail.com

ÖZET Amaç: Prenatal tarama amacıyla yapılan birinci-ikinci trimester maternal serum biyokimyasal belirteçleri, fetal nazal kemik ve ense saydamlığı (NT) ölçümünün fetal kromozomal anomali tespitine katkılarını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2007-Aralık 2009 yılları arasında gebeliği süresince birinci-ikinci trimester tarama testleri, NT ve nazal kemik değerlendirmesi yapılmış olup prenatal tanı amacıyla amniyosentez yapılan 131 olguyu retrospektif olarak inceledik. **Bulgular:** Amniyosentez sonucunda, 131 olgunun 3 (%2.3)'ünde Trizomi 21, (%0.8)'inde 15p delesyon ve 2 (%1.5)'sinde INV9 (P11Q13) görülmüştür. Üç olguda nazal kemik izlenmemiştir. İşleme bağlı fetal kayıp oranımız %0.7 bulunmuştur. NT kalınlığı, kombine ve üçlü test riski ile amniyosentez sonucu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$). **Sonuç:** Amniyosentez sonuçlarına göre 6 (%4.6) olguda kromozom anomalisi tespit edildi. Çalışmamızda artmış kombine risk, üçlü test riski ve artmış NT kalınlığının kromozomal anomali saptanmasında ileri derecede anlamlı olduğu izlendi ($p < 0.01$). Karyotip anomalisi saptadığımız %50 olguda nazal kemik izlenmedi. Çalışmamızda NT ve nazal kemik değerlendirmesinin tek başına maternal biyokimyasal belirteçlere göre daha önemli olduğu gözlemlendi. Nazal kemik yokluğunun ilk trimesterde PAPP-A, serbest β HCG ve NT'den bağımsız olarak artmış kromozomal anomali bulgusu olduğu gözlemlendi. Böylece bu parametrenin de eklenmesiyle tarama testlerinin yanlış pozitiflik oranının azaltılabileceği düşünülmektedir. Yeni ultrasonografik ve biyokimyasal belirteçlerin eklenmesi gelecek yıllarda karyotip anomalisi riskinin belirlenmesini güçlendirecektir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı; nazal kemik; nukal saydamlık ölçümü; amniyosentez

ABSTRACT Objective: To evaluate the contribution of first-second trimester maternal serum biochemical markers, fetal nasal bone and nuchal translucency assessment in the fetal chromosomal abnormality detection. **Material and Methods:** We evaluated the data of 131 patients who were performed genetic amniocentesis and had first-second trimester screening tests, nasal bone and nuchal translucency assessment in Istanbul Sisli Etfal Training and Research Hospital second clinic of Obstetrics and Gynecology Department between January 2007 and December 2009. **Results:** According to the results of amniocentesis, 6 (4.6%) chromosomal abnormalities were detected. Three of them had Trisomy 21 (2.3%), one had 15p deletion (0.8%) and two had INV9 (1.5%). Absent nasal bone was detected in 3 fetuses. Fetal complication rate was %0.7. We found statistically highly significant relationship between NT, combined, triple risk and fetal chromosomal abnormalities in amniocentesis ($p < 0.01$). **Conclusion:** Thick NT, high combined and triple test risks were found to be highly statistically significant findings for chromosomal abnormalities ($p < 0.01$). Absent nasal bone was found in 50% of chromosomally abnormal fetuses. NT and nasal bone assessment themselves were found more predictive than maternal serum biochemical markers alone. Absence of nasal bone was an independent chromosomal abnormality finding, so incorporation of nasal bone assessment into combined test can decrease the false positive rate. We hope that, addition of new biochemical and ultrasonographic markers will improve the detection of chromosomal abnormality risk in the following years.

Key Words: Prenatal diagnosis; nasal bone; nuchal translucency measurement; amniocentesis

Prenatal tanı fetal tıbbın önemli bir ögesidir. Amniyosentez, en sık kullanılan ve en az komplikasyon oranına sahip invaziv prenatal tanı yöntemidir.¹ Günümüzde tarama testlerinin yaygınlaşması, ileri yaş gebeliklerin artması ve detaylı obstetrik ultrasonografinin yaygınlaşması prenatal tanı yöntemlerine duyulan ihtiyacı arttırmıştır.

Fetal anöploidi taraması esas olarak ultrasonografik bulgular ve çeşitli maternal serum belirteçlerine dayanmaktadır. Bu belirteçlerin tek başına Down Sendromu (DS) tespit oranı %24-49'dur. İlk trimesterde serum PAPP-A ve serbest β HCG ise sırasıyla %44 ve %28 DS tespit oranına sahiptir.²

Çalışmamızda, prenatal tanı amacıyla 16-21. gebelik haftalarında genetik amniyosentez yapılmış 131 olguyu inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde, Ocak 2007-Aralık 2009 tarihlerinde genetik amaçlı amniyosentez yapılan 131 olgunun karyotip sonuçlarıyla tarama testi biyokimyasal belirteçleri, nazal kemik ve ense saydamlığı (NT) ölçümünün ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmaya dâhil edilen olgular ilk trimester NT ve burun kemiği ölçümleri "Fetal Medicine Foundation"da tanımlandığı şekilde bakılmış olup, ikili ve üçlü tarama testleri yapılmış hastalardı.

Amniyosentez yapılacak her hastaya genetik danışma verilmek üzere genetik polikliniğine yönlendirildi. İşlemin detayları ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verilerek işlemi kabul eden çiftlerden girişim öncesi yazılı onam alındı.

Olguların amniyosentez endikasyonları sırasıyla tarama testinde artmış risk (DS Risk $\geq 1/300$), ileri anne yaşı (≥ 35), anomalili bebek öyküsü ve ultrasonografide fetal anomali saptanması veya kromozomal anomali düşündürcek bulguların tespiti.

Amniyosentez öncesinde her fetus ultrasonografi ile ayrıntılı olarak incelendi. Amniyosen-

tez işlemi, 16-21. gebelik haftaları arasında prenatal tanı ve tedavi ünitesinde çalışan ve deneyimli dört farklı operatör tarafından gerçekleştirildi. Cilt temizliği povidon-iyot ile yapıldı. Ponksiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 10 mL'lik enjektörlerden, 9 cm'lik 22G spinal iğnelere yararlanıldı. Girişimler ultrasonografi eşliğinde (Siemens Acuson Antares 4D ultrason cihazı ile 5.71 Mhz konveks abdominal) serbest el tekniği ile yapıldı. Genellikle uterusun üst ve orta hatta yakın bölümlerine ponksiyon yapılmasına, ayrıca plasentadan geçilmemesine dikkat edildi; ancak plasentadan geçmek zorunda olduğu durumlarda, umbilikal damarların plasentaya giriş yeri ve kenar bölgeler kullanılmadı ve kotiledon yüzeyi dik geçildi. Daha sonra iğnenin mandreni çekilerek serbest amniyon sıvısı gelişi gözlemlendi ve ilk enjektörle alınan 0.5-2 mL amniyon sıvısı dışarı atıldı. Takiben sitogenetik analiz için 2 tane 10 mL'lik enjektör ile her gebelik haftası için 1 mL olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Hastalara olası komplikasyon belirtileri hakkında bilgi verilerek evlerine gönderildiler. Çoğul gebelikler çalışmaya alınmadı. Amniyosentez işlemi sırasında rutin lokal anestezi ve girişim sonrası antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara anti-D IgG yapıldı. Alınan sıvılar hastanemizde genetik laboratuvarı olmadığından anlaşılabilir bir hastanenin laboratuvarına yönlendirildi. Giemza-tripsin bantlama yöntemi ile karyotipleme yapılarak sayısal ve yapısal anomaliler değerlendirildi.

Karyotip sonuçları, işlemin komplikasyonları ve gebeliğin prognozu hakkında hastalardan bilgi alındı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi,

Fisher's Exact ki-kare testi kullanıldı. Risk hesaplamalarında olasılık oranı hesaplandı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Prenatal tanı amaçlı amniyosentez yapılan 131 olgunun ortalama yaşları 33.98 ± 4.93 'tür. Olguların %49.6'sı 35 yaş ve üzerindedir. Parite ortalaması 1.38 ± 1.02 'dir. Olguların CRL haftaları ortalaması 12.54 ± 0.63 haftadır. Amniyosentez sonucunda, olguların 125 (%95.4)'ünün sonucu normal görülürken, 3 (%2.3)'ünde Trizomi 21, 1 (%0.8)'inde 15p delesyon ve 2 (%1.5)'inde INV9 görülmüştür (Tablo 1). Amniyosentez nedenlerinin dağılımına bakıldığında, olguların 64 (%48.9)'üne tarama testlerinde artmış risk, 61 (%46.6)'ine ileri anne yaşı, 4 (%3.1)'üne anomalili bebek öyküsü ve 2 (%1.5)'ine ultrasonda anomali görülmesi nedeniyle amniyosentez uygulanmıştır.

Olguların NT mm düzeyleri 1 ile 7.5 arasında değişmekte olup, ortalaması 1.88 ± 0.76 'dır. Olguların ilk trimester PAPPa ve serbest β HCG (MOM) düzeyleri ortalaması sırasıyla 0.70 ± 0.64 ve 1.60 ± 0.93 'tür. Olguların ikinci trimester AFP, HCG ve E3 (MOM) düzeyleri ortalaması sırasıyla 0.89 ± 0.25 , 1.57 ± 0.83 ve 0.98 ± 0.50 'dir. Olguların 3 (%2.3)'ünde nazal kemik izlenmemiştir. NT kalınlığı ile amniyosentez sonucu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$). NT kalınlığı 2.5 mm'nin altında olan olguların tamamında amniyosentez sonucu normal iken, NT kalınlığı 2.5 mm'nin üzerinde olan olguların %31.6'sının amniyosentez sonucu anormal çıkmıştır (Tablo 2).

NT kalınlığı ile nazal kemik varlığı arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). NT kalınlığı 2.5 mm'nin altında olan olguların %99.1'inde ve NT kalınlığı 2.5 mm'nin üzerinde olan olguların %89.5'inde nazal kemik izlenmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte; PAPPa (MOM) düzeyinin 0.5 ve altında ol-

TABLO 1: Amniyosentez sonucu, amniyosentez nedeni ve nazal kemik varlığı dağılımı.

		N	%
Amniyosentez sonucu	Normal	125	95.4
	Trizomi 21	3	2.3
	15p delesyon	1	0.8
	INV9	2	1.5
Amniyosentez nedeni	İleri anne yaşı	61	46.6
	Tarama riski	64	48.9
	Anomalili bebek öyküsü	4	3.1
	Ultrasonda anomali görülmesi	2	1.5
Nazal kemik	Var	128	97.7
	Hipoplazik	3	2.3

TABLO 2: NT (mm) kalınlığına göre amniyosentez sonucu ve nazal kemik varlığı değerlendirilmesi.

		NT (mm)		p
		<2.5 mm	≥ 2.5 mm	
		n (%)	n (%)	
Amniyosentez sonucu	Normal	112 (%100)	13 (%68.4)	0.001**
	Anormal	0 (%0)	6 (%31.6)	
Nazal kemik	Var	111 (%99.1)	17 (%89.5)	0.055
	Hipoplazik	1 (%9.1)	2 (%10.5)	

Ki kare testi ve Fisher's exact test kullanıldı.

** $p < 0.01$.

ması, amniyosentez sonucunun anormal çıkma riskini 2.808 kat arttırmaktadır ($p > 0.05$).

Amniyosentez sonucuna göre olguların serbest β HCG (MOM) düzeylerinin 2 ve üzerinde olma oranları ile amniyosentez sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Amniyosentez sonucu ile biyokimyasal risk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Amniyosentez sonucu anormal olan olguların tamamının biyokimyasal riski 1/300 ve üzerindedir (Tablo 3).

Amniyosentez sonucu ile kombine risk arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p < 0.01$). Amniyosentez sonucu anormal olan olguların tamamının kombine riski 1/300 ve üzerindedir.

TABLO 3: Amniyosentez sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler.

	Amniyosentez Sonucu		p
	Normal	Anormal	
	Ort ± SS (Medyan)	Ort ± SS (Medyan)	
Yaş	33.81 ± 4.84 (34)	37.50 ± 6.06 (39.5)	0.047*
PAPA (MOM)	0.72 ± 0.65 (0.53)	0.41 ± 0.19 (0.33)	0.078
fBHCg (MOM)	1.58 ± 0.91 (1.47)	2.02 ± 1.44 (1.67)	0.461
BK Risk	0.00627 ± 0.00822 (0.00476)	0.02001 ± 0.02222 (0.00951)	0.013*
Kombine Risk	0.01408 ± 0.09093 (0.00336)	0.17365 ± 0.25278 (0.01076)	0.001**
Üçlü Risk	0.00282 ± 0.00253 (0.0022)	0.00763 ± 0.00743 (0.0075)	0.001**
AFP (MOM)	0.90 ± 0.25 (0.88)	0.83 ± 0.18 (0.88)	0.567
E3 (MOM)	0.99 ± 0.50 (0.98)	0.60 ± 0.22 (0.60)	0.037*
HCG (MOM)	1.48 ± 0.53 (1.5)	3.46 ± 2.49 (3.04)	0.047*

Mann Whitney U test kullanıldı.

* p < 0.05.

** p < 0.01.

Amniyosentez sonucu anormal olan olguların üçlü risk düzeyleri, sonucu normal çıkan olguların üçlü risk düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p < 0.01).

AFP (MOM) düzeyinin 0.74 ve altında olmasının amniyosentez sonucu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte; bu düzey amniyosentez sonucunun anormal çıkma riskini 1.394 kat arttırdığı gözlemlendi (p > 0.05).

Amniyosentez sonucu ile E3 (MOM) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadır (p < 0.05). Amniyosentez sonucu anormal olan olgularda E3 (MOM) düzeyinin 0.7 ve altında olma oranı, amniyosentez sonucu normal olan olgulardan anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

Kombine risk ve üçlü testte artış risk karyotip anormalliği üzerine etkili parametreler iken bunları ikinci trimester E3 (MOM) parametresi izlemektedir.

TARTIŞMA

Prenatal tanı günümüzde fetal tıbbın önemli bir ögesi olmuştur. Gelişen ultrasonografi teknolojisi ve artan sonografik ve biyokimyasal belirteçler sayesinde prenatal tanıda invazif girişimlere duyulan ihtiyaç artmıştır. Noninvaziv prenatal tarama testlerinde anne kan biyokimyasal belirteçleri çe-

şitli ultrasonografik ölçümlerle birleştirilerek %90'a varan doğrulukta fetal anöploidi tespit gücüne sahiptirler. İdeal bir tarama testi %100 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olmalıdır. Fakat bu kriterleri kapsayan bir test henüz bulunabilmiş değildir.

Günümüzde en sık kullanılan ve en az komplikasyon oranına sahip invaziv prenatal tanı testi amniyosentezdir. Çalışmamızda amniyosentez endikasyonları arasında tarama testlerinde artmış risk (%48.9) ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi birkaç çalışmanın da en sık endikasyon nedenini oluşturmaktadır.^{3,4} Fakat birçok çalışmada amniyosentez nedenleri arasında ileri maternal yaşı ilk sıradadır. Bu farklılığın nedeninin, hastanemizin hasta popülasyonunun çoğunluğunu genç yaş gebeliklerin oluşturduğu söylenebilir.

Çalışmamızda olguların %4.6'sında karyotip anormalisi görülmüştür. Milewczyk ve ark., bu oranı %5.4 olarak bildirmişlerdir.⁵ Api ve ark.nın serisi ile Yıldırım ve ark.nın serisinde %3.9 iken, Odabaşı ve ark.nın serisinde %5.1 kromozomal anomali saptanmıştır.⁶⁻⁸ Çalışmamızda majör kromozomal anomali sıklığı literatürle uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde çeşitli merkezlerin amniyosentez sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi sayısal kromo-

zomal anomalilerin yapısal anomalilerden daha fazla görüldüğü ve en sık sayısal anomalinin de DS olduğu izlenmiştir.⁸

Prenatal tarama testlerinin prediktif doğruluklarını arttırmak amacıyla birçok belirteç kombine edilmiştir. Örneğin; maternal yaşın 1. trimester NT, PAPP-A ve serbest β HCG ile kombine edilmesiyle %5 yanlış pozitiflikle %80 trisomi 21 vakası tespit edilebilmiştir.⁹⁻¹¹ Orlandi ve ark. ise, 1. trimester taraması ile NT kombinasyonunun %5 yalancı pozitiflikle %87 trisomi tespit oranına sahip olduğunu söylemiştir.¹² Ayrıca Nikolaidis ve ark., nazal kemik varlığı ve NT ile biyokimyasal belirteçlerin birleştirilmesiyle %5 yanlış pozitiflik ve %97 anöploilerin ilk trimesterde tespit edildiğini bulmuştur.¹³ Yakın zamanlarda yapılmış birçok prospektif çalışmada da maternal yaş, fetal NT, maternal serum PAPP-A ve β HCG'nin 11-14. gebelik haftalarında kombinasyonu sayesinde trisomi 21 vakalarının %5 yanlış pozitiflikle %90'ının tespit edilebildiği gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Cicero ve ark. bu parametrelere nazal kemiğin eklenmesiyle %90 trisomi vakasını yalnızca %0.5 yanlış pozitiflikle tahmin edilebileceğini ve çalışmamızda da gözlediğimiz gibi nazal kemik diğer parametrelerden nazal bağımsız olduğundan trisomi 21 taramasında kombine edilebileceklerini öne sürmüşlerdir.¹⁷ Kagan ve ark. ilk trimester kombine teste nazal kemik ölçümünün eklenmesiyle yanlış pozitifliğin %2.9'a düşüp DS yakalama oranının %92'ye çıkacağını göstermişlerdir.¹⁸ Yani böylece kombine testin performansı artacaktır.

Ashwood ve ark. 3411 gebeyi içeren retrospektif çalışmalarında Down sendromlu fetüsleri olan gebelerin serumlarında β HCG'nin belirgin yüksek olduğunu saptamıştır.¹⁹ Birçok çalışmada da bu ilişki izlenmiş olup β HCG >1.83 ve PAPP-A < 0.38 olan %50 hastada DS görüldüğünü bulmuşlardır.^{20,21} Bizim çalışmamızda da amniyosentez sonucunda DS saptanan hastalarda bakılan β HCG MoM değeri de yüksek olarak bulunmuş olup bu bulgu literatüre uygunluk göstermekteydi.

Trizomi 21 prenatal veya postnatal nazal hipoplazi ile ilişkilidir. 12-25. gebelik haftalarında abort

yapmış 105 DS tanısı almış vakayı inceleyen post-mortem radyolojik bir çalışmada %32 olguda nazal kemik osifikasyonunun olmayıp %21'inde de nazal hipoplazik izlenmiştir.^{22,23} Birçok çalışmada da 11-14 hafta trizomi 21 vakalarının büyük çoğunluğunda nazal kemik izlenmemiştir.^{18,24,25} Has ve ark., ise nazal kemik değerlendirmesinin NT risk değerlendirmesi veya kombine teste eklenmesinin DS tespit oranını değiştirmezken yanlış pozitifliği azalttığını öne sürmüşlerdir.²⁶ Bizim olgularımızın 128 (%97.7)'inde nazal kemik var iken, 3 (%2.3) olguda izlenmemiştir.

NT kalınlığı ile amniyosentez sonucu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki izlendi ($p < 0.01$). Monni ve ark. 11-14 haftalar arasında trizomi 21 taramasında NT'nin tanısal belirleyiciliğini toplam 16654 gebede araştırmışlardır. Trizomi 21 için NT'nin sensitivitesi %75, spesifitesi %95.5 olduğunu bildirmişlerdir. NT artışı görülüp normal karyotipli olan olguların 30 (%4)'unda yapısal bozukluklar, bunların da 15 (%2)'inde kalp anomalileri saptamışlardır.²⁷ Bizim çalışmamız toplam 131 olgudan 19 (%14.5)'unda NT 2.5 mm üzerindedir. Bunların 13 (%68.4)'ünde normal karyotip görülmüştür, 6 (%31.6) kromozomal bozukluk saptanmıştır, bunların 3'ü trizomi 21'dir. Altı karyotip anomalisinin 6'sında NT 95. persantilin üzerinde saptanmıştır. Trizomi 21 için NT'in sensitivitesi %87.5, spesifitesi %96.23'tür. Tüm kromozomal bozukluklar için NT'in sensitivitesi %66.66, spesifitesi %96.52 olarak bulundu. NT artışı görülüp normal karyotipli olguların 8 (%17.7)'inde yapısal bozukluklar, bunların da 3 (%6.6)'ünde kongenital kalp anomalileri, 6 (%13.3)'sında kongenital anomaliler (kistik higroma, omfalosel) saptandı. Nicolaidis ve ark. da >3 mm NT nin anöploidi riskini 12 kat arttırdığını bildirmişlerdir.²⁸ Yaptığımız çalışma sonucunda, literatüre benzer olarak NT artışının trizomi 21 saptanmasında yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterildi.

Amniyosentez sonucu anormal olan olguların kombine risk ve üçlü risk düzeyleri, sonucu normal çıkan olguların üçlü risk düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$).

Çalışmamızda NT ve nazal kemik değerlendirmesinin tek başına maternal biyokimyasal belirteçlere göre daha önemli olduğu gözlemlendi. Biyokimyasal belirteçlerden yalnızca ikinci trimester E3 değerinin tek başına anlamlı olduğu gözlemlendi. Maternal yaş tek başına anlamlı bulunmazken kombine test ve üçlü tarama riski fetal karyotip

anomalilerini tespit etmede etkin parametreler olarak bulunmuştur.

Prenatal tarama amaçlı yeni biyokimyasal ve ultrasonografik parametrelerin eklenmesiyle tarama testlerinin duyarlılıkları artacak ve yanlış pozitiflik oranları azalacaktır. Böylece kromozomal anomaliler daha yüksek oranda tespit edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 27: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):Suppl 1-12.
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. 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(11):1-77.
3. Ukudeeva A, İlhan AH, Kavak ZN, Pekin T, Gökaslan H. [Comparing the first trimester and second trimester screening programmes for the screening of Down's Syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2003;13(3):194-8.
4. Turhan NO, Eren U, Seçkin NC. Second-trimester genetic amniocentesis: 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(1):19-21.
5. Milewicz P, Lipiński T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. [Genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw]. *Ginekol Pol* 2004;75(8):603-8.
6. Api O, Özyapı AG, Cengizsoğlu B, Ünal O, Turan MC. [Analysis of seven-year second trimester genetic amniocentesis results of our clinic]. *Turkish Journal of Perinatology* 2009;17(1):1-7.
7. Yıldırım G, Aslan H, Gül A, Güngördük K, Aktaş FN, Çakmak D, ve ark. [Pregnancy outcomes after second trimester genetic amniocentesis: evaluation of 1070 cases]. *Turkish Journal of Perinatology* 2006;14(3):117-21.
8. Odabaşı AR, Yüksel H, Demircan Sezer S, Temoçin K, Bal F, Yapıcı S, et al. [The results of second trimester genetic amniocentesis procedure: Adnan Menderes University experience with the results of 22 centers in Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17(3):196-206.
9. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metznerbauer M, Höfner D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22(3):211-5.
10. Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(2):127-32.
11. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17(9):821-9.
12. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(6):381-6.
13. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
14. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000;107(10):1271-5.
15. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(3):219-25.
16. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110(3):281-6.
17. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23(4):306-10.
18. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(3):259-64.
19. Ashwood ER, Cheng E, Luthy DA. Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy-21 in women 35 years and older: implications for alpha-fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet* 1987;26(3): 531-9.
20. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992;339(8807):1480.
21. Zournatzi V, Daniilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos A, Tzafettas J. A prospective two years study of first trimester screening for Down syndrome. *Hippokratia* 2008;12(1): 28-32.
22. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(1):22-6.
23. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(1):27-30.
24. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358(9294):1665-7.

25. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (1):139-41.
26. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(1):61-6.
27. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J* 2005;46(5): 786-91.
28. 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 (6831):867-9.