



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK HİZMETLERİ**  
**GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

Araştırma, Geliştirme ve  
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme  
Dairesi Başkanlığı



**GEBELİKTE**  
**FETAL KROMOZOMAL**  
**ANOMALİ TARAMASI AMACIYLA**  
**UYGULANAN TESTLERİN ETKİLİLİK**  
**ANALİZİ**

[*Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test ve Anne Kanında Fetal Dna Örneklemesi (cfDNA)*]

Ankara, Mart 2020



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
SAĞLIK HİZMETLERİ  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Araştırma, Geliştirme ve  
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme  
Dairesi Başkanlığı

**GEBELİKTE**  
**FETAL KROMOZOMAL ANOMALİ TARAMASI**  
**AMACIYLA UYGULANAN TESTLERİN**  
**ETKİLİLİK ANALİZİ**

*[Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test ve Anne Kanında  
Fetal Dna Örnekleme (cfDNA)]*

Ankara  
STD 2020 01/00

*Bu rapor, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı sorumluluğunda yayımlanmıştır. Raporla ifade edilen görüş ve öneriler ile savunulan argümanlar, her zaman için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün resmi görüşlerini yansıtmayabilir.*

**T.C. Sağlık Bakanlığı**

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

**T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1162**

**ISBN: 978-975-590-746-8**

Telif Hakkı Sahibi:

© Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020.

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır. 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunu gereği Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü onayı olmaksızın tamamen veya kısmen çoğaltılamaz.

## ÖNSÖZ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin çeşitli yönleri ile incelenmesi ve yorumlanması olup sağlık teknolojisi tanımı içinde; ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler, sağlık hizmeti sistemleri ve benzeri uygulamalar yer almaktadır. Sağlık teknolojisinin değerlendirilmesi öncelikle klinik etkililiği ve hasta güvenliği açısından yapılır. Ardından ekonomik analiz ve kurumsal yönler ile sosyal ve etik yönleri de değerlendirilerek bir rapor ile sonuçlandırılır. İlgili tüm tarafların katkı sağladığı ve şeffaf bir süreçte yapılan STD'nin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınır.

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme süreci, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı tarafından yürütülmektedir. STD Daire Başkanlığının sağlık teknolojisi değerlendirme sürecindeki temel politikası, yeni veya göz ardı edilmiş klinik etkili sağlık teknolojilerinin makul ve eşit biçimde sağlık hizmetlerinde kullanıma girmesini teşvik etmek, klinik olarak etkili olmayan sağlık teknolojilerinin ve finansal açıdan sürdürülebilir olmayan sağlık teknolojilerinin kullanımını azaltarak sağlık hizmetlerinde israfı önlemek olarak belirlenmiştir.

“Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taramasının Yapılması Amacıyla Uygulanan Kombine Test, Üçlü, Dörtlü ve Anne Kanında Fetal DNA Örneklemesi (cfDNA) Testlerinin Etkililiğinin Analizi” konulu STD projesi/çalışması bu çerçevede yürütülerek STD Kısa Raporu olarak sonuçlandırılmıştır.

# İÇİNDEKİLER

<i>Önsöz</i> .....	<i>iv</i>
<i>Tablolar Dizini</i> .....	<i>vi</i>
<i>Şekiller Dizini</i> .....	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar Listesi</i> .....	<i>viii</i>
<i>Yöneticiler</i> .....	<i>ix</i>
<i>Yönetici Özeti</i> .....	<i>x</i>
<i>Hasta ve Hasta Yakini Özeti</i> .....	<i>xiii</i>
<i>Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Projesi</i> .....	<i>xiv</i>

## GİRİŞ ..... 1

### 1. SAĞLIK SORUNU ve TEKNOLOJİNİN MEVCUT KULLANIMI İLE TEKNOLOJİYE İLİŞKİN AÇIKLAMA VE TEKNİK ÖZELLİKLERİ ..... 2

1.1. Giriş .....	2
1.2. Literatür .....	2
1.3. Değerlendirmeler.....	2
1.3.1. Sağlık Sorunu .....	2
1.3.2. Teknolojinin Kullanımı.....	7
1.3.2.1. Anne Yaşı .....	12
1.3.2.2. Kombine Test (İkili Test) .....	13
1.3.2.3. Üçlü ve Dörtlü Test.....	26
1.3.2.4. Beşli Test .....	27
1.3.2.6. Entegre Tarama ve Serum Entegre Tarama .....	27
1.3.2.7. Ardışık Tarama: Aşamalı ve Kontingent Tarama Protokolleri.....	27
1.3.2.8. Hücre Dışı Fetal DNA (Cell-Free DNA(cf-DNA)) Taraması.....	28
1.3.2.9. Ayrıntılı Ultrasonografik Tarama.....	29
1.4. Tartışma ve Sonuç .....	31
1.5. Kaynakça.....	31

### 2. KLİNİK ETKİLİLİK.....37

2.1. Giriş .....	37
2.2. Literatür .....	37
2.3. Değerlendirmeler.....	42
2.4. Sonuç ve Tartışma .....	44
2.5. Kaynakça .....	45

### 3. GÜVENLİLİK ..... 47

3.1. Giriş .....	47
3.2. Literatür .....	47
3.3. Değerlendirmeler .....	52
3.4. Tartışma ve Sonuç .....	54
3.5. Kaynakça .....	55

<b>4. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRMELER .....</b>	<b>56</b>
4.1. Giriş .....	56
4.2. Literatür .....	56
4.3. Metodoloji .....	63
4.4. Değerlendirme.....	78
4.5. Sonuç ve Tartışma .....	80
4.6. Kaynaklar .....	81
<b>5. ORGANİZASYONEL YÖNLER .....</b>	<b>84</b>
5.1. Giriş .....	84
5.2. Literatür .....	84
5.3. Değerlendirmeler .....	85
5.4. Tartışma ve Sonuç .....	86
5.5. Kaynakça.....	88
<b>EK 1. Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı Çıkar Çatışması Bildirimi (Tarafsızlık Beyanı) Formu .....</b>	<b>89</b>

## TABLolar DİZİNİ

---

<b>Tablo 1.1.</b> Gebelerde, 1. ve 2. Trimesterde Fetal Kromozomal Anomali Tarama Testlerinin Mevcut Kullanımı ve Teknolojiye İlişkin Açıklama ve Teknik Özelliklerinin Zaman İçindeki Gelişimini Gösteren Çalışmalar .....	8
<b>Tablo 1.2.</b> Fetal Kromozomal Anomali Tarama Stratejileri ve Klinik Etkililikleri .....	10
<b>Tablo 1.3.</b> Down Sendromu ile Birliktelik Gösteren Ultrasonografik Minör Belirteçler .....	31
<b>Tablo 2.1.</b> Kombine Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri .....	38
<b>Tablo 2.2.</b> Üçlü Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri .....	40
<b>Tablo 2.3.</b> Dörtlü Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri .....	41
<b>Tablo 2.4.</b> İntegrated Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri .....	41
<b>Tablo 3.1.</b> Fetal Kromozomal Tanı Testi Çalışmaların Güvenlilikleri .....	49
<b>Tablo 3.2.</b> Amniyosentez ve CVS Tanı Testlerinin Güvenlilikleri .....	52
<b>Tablo 4.1.</b> Down Sendromu İçin İlk ve İkinci Trimester Prenatal Tarama Maliyet Etkililik Çalışmaları .....	57
<b>Tablo 4.2.</b> Tükiye’de Yıllara Göre Temel Doğurganlık Göstergeleri İstatistikleri .....	64
<b>Tablo 4.3.</b> Tükiye’de Yıllara Göre Temel Ölümlülük Göstergeleri İstatistikleri .....	64
<b>Tablo 4.4.</b> Tükiye’de Yıllara Göre Sosyal Güvenlik Kurumunun Gebelikte Kromozomal Anomali Risk Taramaları İçin Mevcut Verileri .....	65
<b>Tablo 4.5.</b> Farklı Down Sendrom Tarama Metotlarının Performanslarının Karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 4.6.</b> Gebelikte Fetal Anöploid Tarama Testlerinin Maliyet Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	79

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ense Saydamlığı (Nuchal Translucency) Ölçümü .....	15
Şekil 2. Baş Popo Mesafesinin (CRL/BPM) Ölçümü ve NT Ölçümü İçin Sınırları .....	16
Şekil 3. Fetal Kalp Hızı ölçümü .....	19
Şekil 4. Nazal Kemiğin Olmamasının Normal Popülasyonda ve Fetal Kromozomal Anomalilerdeki Dağılımı ..	20
Şekil 5. Fetal Nazal Kemiğin 11-14 Hafta Ultrasonografik İncelemesi .....	20
Şekil 6. Ductus Venosus Doppler Akım Görünümü .....	21
Şekil 7. Normal ve Anormal Ductus Venosu Akım Doppler Parametreleri .....	22
Şekil 8. Anormal Ductus Akım Doppler Bulgusunun Normal ve Kromozomal Anomalili Fetüslerde Dağılımı ..	23
Şekil 9. Triküspit Akımın Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi .....	24
Şekil 10. Triküspit Regürjitasyonu .....	24
Şekil 11. Triküspit Regürjitasyonunun Fetal Kromozomal Anomalilerde Görülme Sıklığı .....	25
Şekil 12. Yüz Kemik Açılarının Normal ve Down Sendromlu Fetüslardaki Dağılımı .....	26
Şekil 13. Sadece Anne Yaşına Göre Gebelikte Down Sendromu Taraması Maliyet Analizi .....	68
Şekil 15. Üçlü Test ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	71
Şekil 16. Dörtlü Test ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	72
Şekil 17. Kombine Test ile Üçlü Testin Birlikte Kullanıldığı Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	74
Şekil 18. Kombine Test ile Dörtlü Testin Birlikte Kullanıldığı Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	75
Şekil 19. Anne Kanında Fetal DNA İncelemesi (cf-DNA) ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	76
Şekil 20. Kombine Test ve Anne Kanında Fetal DNA İncelemesi (cf-DNA) ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi .....	77



## KISALTMALAR LİSTESİ

---

ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti
AFP	Alfa Fetoprotein
bHCG	beta-human chorionic gonadotropin
BPM	Baş-Popo Mesafesi
cfDNA	Anne Kanında Serbest Fetal DNA Örneklemesi
CRL	Crown-Rump Length
CVS	Koryonik Villüs Örneklemesi
DR	Saptama Oranı
DS	Down Sendromu
DV	Ductus Venosus
EUnetHTA	Europan Network for Health Technology Assessment
FPR	Yanlış Pozitiflik Oranı
FKH	Fetal Kalp Hızı
FKA	Fetal Kalp Atımı
HTA	Health Technology Assessment
MoM	Multiple of the expected normal Median
NB	Nazal Bone
NIPT	İnvaziv Olmayan Perinatal Test
NT	Nokal Translusensi
PPAP-A	pregnancy-associated plasma protein-A
SAGEM*	Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü
SHGM	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
STD	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
T13	Trizomi 13, Patau Sendromu
T18	Trizomi 18, Edwards Sendromu
TR	Tricuspid Regurgitation
T21	Trizomi 21, Down Sendromu
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
uE3	ankonjuge estriol
USG	Ultrasonografi

\*SAGEM: 6569 sayılı TUSEB Kanununun 45. Maddesi gereğince SAGEM 26.11.2017 tarihinde kapatılarak tüm devam eden işler SHGM'ye devredilmiştir.

# YÖNETİCİLER

## **Proje Sahibi:**

T. C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma-Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

## **Proje Yöneticileri:**

Prof. Dr. Ahmet TEKİN, (SHGM/Genel Müdür)  
Sevil SERİN, (SHGM/Genel Müdür Yardımcısı)  
Sultan OĞRAŞ, (SHGM/STD Daire Başkanı)

## **Proje Yürütücüsü:**

Gülcan TECİRLİ, (Ebe/ Ekonomist)

## **Projede Katkıda Bulunanlar:**

Adile ACAR, (SHGM)  
Dilek AYDOĞAN KILIÇ, (SHGM)  
Gülcan TECİRLİ, (SHGM)  
İlker SABUNCUOĞLU, (SHGM)  
Mustafa KILIÇ, (SHGM)  
Olgun ŞENER, (SHGM)  
Selda CAN (SHGM, Grafik Tasarım)

## YÖNETİCİ ÖZETİ

Bakanlığımızın yeniden yapılanma sürecinde, 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararnamenin 12. Maddesi ile Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü (SAGEM)'nün görevleri arasında Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD)'ye ilişkin iş ve işlemler yer almıştır. Bu kapsamda Genel Müdürlük organizasyon yapısı içinde Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı oluşturulmuştur. Bu çerçevede, STD Yönergesi ve Politika Beyanı yayınlanarak STD sürecinin nasıl yürütüleceği ve buna yönelik ana ilkeler düzenlenerek STD çalışmaları başlatılmıştır. Yine bu dönemde STD Daire Başkanlığı tarafından, kanıta dayalı sağlık politikaları oluşturulması ve STD tabanlı çalışmaların yaygınlaştırılması amacı ile kapasite geliştirme, yaygınlaştırma ve sürdürülebilirlik iş paketlerini kapsayan “E.6.1 Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) Kapasitesinin Güçlendirilmesi, Yaygınlaştırılması ve Sürdürülebilirliği Projesi” hazırlanmıştır. Bu projede firma danışmanlığı ve rapor bazlı danışmanlık hizmet alımı yöntemleriyle STD raporları hazırlanması aktiviteleri tanımlanmıştır.

E.6.1 Projesi kapsamında, rapor bazlı bireysel danışmanlık hizmet alımı ile, 5 başlıkta (sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı ile teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özellikler, klinik etkililik, güvenilirlik, maliyetler ve ekonomik değerlendirme ve organizasyonel yönler) değerlendirilerek, kısa rapor şeklinde, “Gebelikte Anomalileri Tespit Etmek Amacıyla Uygulanan İkili, Üçlü, Dörtlü ve Anne Kanında Fetal DNA Örnekleme (cfDNA) Testlerinin Etkililiğinin Analizi” konulu STD projesi/çalışması başlatılmıştır.

Sağlık teknolojisi; sağlığın korunması ve geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisi amacıyla kullanılan, başta ilaç, tıbbi cihaz, cerrahi yöntem ve sağlık sistemleri gibi her türlü uygulama olarak tanımlanmaktadır. Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD/Health Technology Assessment- HTA) ise; sağlık teknolojisini genel özellikleri, güvenilirliği, etkinliği ve etkililiği, ekonomik yönleri ve maliyeti, sosyal ve etik yönleri açısından sistematik olarak incelenmesi ve yorumlanmasıdır. STD gelişmiş ülkelerde teknolojileri akılcı bir biçimde değerlendiren bir metot olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. STD'nin asıl amacı, ilgili sağlık teknolojisi hakkında politika oluşturanları kanıta dayalı şekilde bilgilendirmektir.

Gebelik takibinde fetal kromozomal anomalilerin taranması önemlidir. Günümüzde bu amaçla Türkiye’de yaygın kullanılan tarama testleri; kombine test (11-14 hafta kromozomal anomali taraması), 3’lü test, 4’lü test ve anne kanında fetal DNA örneklemesidir (cfDNA). Bu testlerin hepsi en sık rastlanılan ve yaşamla bağdaşan fetal kromozomal anomaliler olan Trizomi 21 (Down Sendromu, T21), Trizomi 18 (Edwards Sendromu, T18), Trizomi 13 (Patau Sendromu, T13) için risk olasılık hesabı ile risk belirler. Her testin kendine özgü sensivite ve spesifite, saptama oranı (Detaction Rate, DR) ve yalancı pozitiflik oranı (False Positive Rate, FPR) vardır.

11-14 hafta fetal kromozomal anomali risk taraması, halk arasında 2’li test olarak adlandırılır ve yaygın olarak yapılan kombine testtir. Bu tarama testinde anne karnındaki bebekte yapılan ultrasonografik ölçümlerin (ense kalınlığı, burun kemiği varlığı, duktus venozus doppler akım değerlendirmesi, triküs pit kapak kaçağı varlığı, fetal yüz kemik açılarının değerlendirilmesi vb.) yanı sıra, anne yaşı, fetal kalp atım hızı ve anne kanında iki hormon (PPAP-A ve serbest b-HCG) bakılır. Bu ölçümler sonucunda incelemenin niteliği ile değişen derecede kombine test, yaklaşık **FPR %5 ve %90 DR ile** Down Sendromunu yakalayabilir.

Buna karşılık 3’lü ve 4’lü testler en iyi sonuç için 16 hafta - 18 hafta 6 gün gebelik haftasında yapılır ve bu testlerde sadece anne kanından alınan hormonlar kullanılır. Ultrasonografik ölçümler bu testler için risk

hesaplamasında yer almaz. Fakat ultrasonografik inceleme ile fetüsün gerekli gebelik haftaları arasında olduğu teyit edilmesi gerekir. Bu hormonlar 3'lü test için b-HCG, Östriol (E3) ve AFP iken, 4'lü testte bunlara ek olarak İnhibin-A eklenir. Her iki test içinde **FPR %5 iken ortalama DR; 3'lü test için %67, 4'lü test için %71'dir.**

Son yıllarda anne kanında fetal DNA örneklemesine dayanan fetal kromozomal anomaliler için risk taraması ise yaklaşık %99,6 DR oranına sahip olmasına karşın, Türkiye'de maliyeti tek bir test için yaklaşık **₺2200 – ₺2800** arasında değişmektedir. cfDNA testi klinik olarak etkili olmasına karşın uluslararası birçok rehberde maliyeti nedeniyle genel tarama metodolojisi olarak önerilmemektedir.

Yukarıdaki özet bilimsel verilere bakıldığında ülkemizde yaygın kullanılan fetal kromozomal anomalilerin tarama testleri içinde güvenilirlik sıralaması; cfDNA, kombine test, 4'lü test ve son olarak 3'lü test olarak sıralanmaktadır. Maliyet olarak ise cfDNA açık ara en pahalı test iken diğer testlerin maliyetleri birbirlerine yakındır. Günümüzde Türkiye genelinde fetal kromozomal anomalilerin taramasında genel olarak uygulanan yöntem; kombine test yapıldıktan sonra ek olarak 3'lü yada 4'lü testin yapılması şeklindedir. Ancak bu durum literatürde var olan bir sağlık problemi için uygulanan tarama stratejileri ile bağdaşmamaktadır. Kombine test, 3'lü teste göre daha efektif (DR %90'a kıyasla DR%67) bir Trizomi 21 saptama oranına sahiptir. Üzerine tekrar daha az güvenilir bir testin yapılması fetal kromozomal anomali taraması adına hiçbir fayda sağlamamaktadır. Ayrıca ülkemizdeki uygulama, kombine test sonrası 3'lü testin birbirleri ile entegre yapılamamakta ve ayrı ayrı yapılmaktadır.

Entegre test literatürde tanımlanmış ve DR %94, FPR %5 olarak belirtilmiştir. Fakat hem maliyet etkili olmaması hem de gebelere en az bir ay ara ile iki farklı kromozomal anomali taraması yapılması nedeniyle, uluslararası klinik kılavuzların çoğunda entegre test önerilmemektedir. Genel olarak kombine test yapıp sonuca göre tanı testlerinin (koryonik villüs örnekleme, amniyosentez, kordosentez) gerekli olup olmadığına karar verilmesi önerilmektedir. Bununla beraber 3'lü yada 4'lü test ile birlikte bakılan AFP hormonu, ayrıca fetal nöral tüp defektleri (NTD) için taramada kullanılabilir de (DR %60-70) ultrasonografik olarak nöral tüp defektlerinin taraması çok daha güvenilirdir (yaklaşık DR%98). Dolayısı ile NTD taraması için AFP hormonu bakma yaklaşımı da 3'lü yada 4'lü testin, kombine test ile birlikte yapılmasına sebep olamaz. Ancak ultrasonografik olarak NTD taramasının yapılamayacağı bölgelerde tarama için anne kanında AFP hormonu bakılması tek başına kullanılabilir.

Bu tarama testleri tek başına %100 fetal kromozomal anomali tanısı koyabilen testler değildir. Söz konusu testler, SGK tarafından yayımlanan 25 Mart 2017 Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile, ikili test P.901.120 SUT koduyla 35,75 puan (₺21,20) ve üçlü test P.904.090 koduyla 57,17 puan (₺33,90) olarak ödenmektedir. Bunlara ek olarak bu haftalarda yapılacak olan gebe ultrasonografi incelemesinin de ek maliyeti (₺2vardır. Türkiye'de her yıl yaklaşık 2.000.000 gebelik olduğu ve yaklaşık **1.300.000'inin** doğumla sonuçlandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda gebelikte fetal kromozomal anomalilerin taranması amacıyla uygulanan testler içerisinde ilk üçayda (trimesterde) yapılan kombine test, diğer tarama testlerine göre daha maliyet etkili bulunmuştur. Türkiye'de popülasyon tabanlı tarama, karar ağacı analizi yöntemi kullanılarak simüle edildiğinde; kombine test tüm gebelere yapıldığında, tek bir Down Sendromlu bebeği yakalayabilmek için **₺21.751** maliyet oluşmakla birlikte etkililik oranı ile (FPR %5 ve DR %90) diğer tarama alternatiflerini domine etmiştir. Yapılan simülasyona göre Türkiye genelinde, halen hatalı klinik uygulama olarak yapılan, fetal kromozomal anomalilerin taramasında sadece kombine test ile tarama yapmak yerine, kombine test

+ üçlü test uyguladığında 5 senede Türkiye fazladan **1.144.532.822** masraf yaparak toplam **3177** Down Sendromlu bebeği daha az yakalayabilecektir. Sadece kombine test ile tarama yapmak yerine, kombine test + dördü test uyguladığında ise **₺ 1.477.301.383** fazladan masraf yaparak toplam **2535** Down Sendromlu gebelik yakalanamayacaktır.

Kombine, 3'lü, 4'lü ve cfDNA testlerine ilişkin kamuoyunda bazı tartışmalar söz konusudur. Bu tartışmalar düşünüldüğünde bu testlerin hangi durumlarda yapılması, ekonomik boyutları ve organizasyonel olarak nelerin değiştirilmesi gerektiğinin incelenmesi ve kanıta dayalı olarak ortaya konulması gerekmektedir. Popülasyonun tümünde fetal kromozomal anomalilerde tarama metodu olarak cf-DNA ile tarama yapılması ise maliyet etkili bulunmamıştır. Tüm popülasyon kombine test ile entegre bir şekilde, kombine tarama sonucuna göre yüksek riskli grupta cf-DNA yapıldığında ise **₺21.557.734.756** fazladan maliyet oluşmaktadır. Dolayısıyla cfDNA ile bir tarama stratejisinin yıllık sağlık harcamaları üzerine ciddi bir ekonomik yük oluşturacağı görülmektedir.

Bu çalışma ile Türkiye için en doğru tarama stratejisinin ne olması gerektiğine yanıt aransa da perintoloji derneklerinin ortak destek verdiği, ileriye dönük, çok merkezli klinik çalışmalar yapılarak sağlıklı verilere ulaşılması önemlidir. Çalışma sonuçlarının, Türkiye'de anne ve çocuk sağlığının iyileştirilmesine ve kamu kaynaklarının doğru dağıtılarak sağlık finansmanının sürdürülebilirliğine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın öne çıkan sonuçları;

1. Gebelik takibi yapılan merkezlerde yeterli ekipman ve eğitim sağlandığı takdirde fetal kromozomal anomalilerin taramasında 11-14. hafta arasında yapılan kombine testin tüm Türkiye'de esas alınan fetal kromozomal anomali taraması olarak kabul edilmesi ve tüm gebelere uygulanması gerektiği,
2. Sağlık Bakanlığı koordinasyonu ile ilk trimester taramasının ülke genelinde standardizasyonunu sağlamak amacıyla, kadın hastalıkları ve doğum asistanlarına ve uzman hekimlerine, 11-14. hafta ultrasonografik inceleme ve perinatal taramalar konusunda sertifika programı geliştirilmesi gerektiği,
3. Gebelikte 11-14. hafta ultrasonografik inceleme ve perinatal taramalar hususunda eğitimler ve standardizasyon tamamlandıktan sonra kombine test yapılmış bir hastaya 3'lü ya da 4'lü test girişinin SUT üzerinden yapılamaması gerektiği,
4. Maddedeki değişikliklerle birlikte kombine testin uygulanmasını teşvik etmek için SUT puanının artırılması gerektiği,
5. Kombine test yapılmamış ya da yaptırmayı kaçırmış hastalarda 3'lü ya da 4'lü test yapılması gerektiği,
6. Gebelikte ultrasonografik nöral tüp defektleri taramasının yaygınlaştırılması gerektiği,
7. Kombine testi yapılmış ve ultrasonografik nöral tüp defektleri taraması yapılamayacak sağlık kuruluşlarında, gebelerde nöral tüp defektleri taraması için 3'lü veya 4'lü test kapsamında AFP bakmak yerine maliyet etkililik açısından SUT'ta tek başına AFP isteme seçeneği oluşturulması gerektiği,
8. cfDNA fetal kromozomal anomalilerin taramasında klinik olarak en etkili test olmasına rağmen, bugünkü maliyetleri ile maliyet-etkililik açısından kombine testin gerisinde olduğundan bu testin maliyeti azalana kadar tüm popülasyonda tarama yöntemi olarak geri ödeme kapsamına alınmaması gerektiği,
9. Kombine test sonucuna göre gebelerin tanı testlerine (CVS, amniyosentez) yönlendirilmesi gerektiği,
10. Fetal kromozomal anomalilerin taramasında daha sağlıklı Türkiye verilerinin ve sonuçların oluşturulması için ileriye dönük çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiği,

şeklindedir.

## HASTA VE HASTA YAKINI ÖZETİ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler, sağlık hizmeti sistemleri ve benzeri uygulamaların çeşitli yönleri ile incelenmesi ve yorumlanmasıdır. Sağlık teknolojisinin değerlendirilmesi öncelikle klinik etkililiği ve hasta güvenliği açısından yapılır; ardından ekonomik analiz ve kurumsal yönler ile sosyal ve etik yönleri de değerlendirilerek bir rapor ile sonuçlandırılır. İlgili tüm tarafların katkı sağladığı ve şeffaf bir süreçte yapılan STD'nin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınır.

İnsan temel olarak DNA'lardan oluşur ve sağlıklı insan DNA'sında 46 kromozom vardır. Hamilelik süresince anne karnındaki bebeklerde (fetüste) rastlanan kromozomal anormallikler, ciddi bebek ölümleri ve yaşam boyu sürecek sağlık sorunlarının en önde gelen nedenlerindedir. Bu yüzden fetal kromozomal anomaliler önemli bir halk sağlığı problemidir. Genel olarak en çok görülen kromozomal anomalilerin başında Down Sendromu yer almaktadır. Tek bir kromozomdaki sayısal değişiklikler ise anöploidi olarak tanımlanmaktadır. Bir kromozomun sayısal olarak eksik olması monozomi olarak adlandırılırken fazla olması durumunda bu kromozomun sayısına göre trizomi, tetrazomi olarak adlandırılmaktadır. Kromozom anormalliklerinin görülme sıklığı yaklaşık olarak 160 yenidoğanda birdir. Ek olarak ilk üç ayda spontan düşüklerinin %50'den fazlasında ve ölü doğumların %5'inde kromozomal anomalilere rastlanmaktadır. İleri yaşla birlikte anöploidi görülme sıklığı artmaktadır. Ancak anne yaşına bakmaksızın her yaşta anöploidi görülebilmekte olup, görülme sıklığı ırk ve etnik kökenden bağımsızdır. Daha önceki gebelikte anöploidi öyküsü ya da fetal anomali saptanması durumunda da risk ayrıca artmaktadır.

1886 yılında Dr. Longdon Down, dış görünüş olarak bir grup insan tarif etmiştir. 1960'lı yıllara kadar bu ortak karakteristik özelliklere sahip olan insanlara Mongol adı verilmiş, 1965'te ise bu insanların tanımında kullanılmak üzere Down Sendromu (Trizomi 21) terimi evrensel olarak kabul görmüştür.

Tüm gebe kadınlara gebeliğin erken döneminde ideal olarak ilk gebelik muayenesinde anöploidi taraması ve tanı testleri anlatılmalı ve önerilmelidir. Fetal kromozomal anomalisi olan bebeklerin birçoğu erken gebelik haftalarında kendiliğinden düşükle sonuçlanmaktadır. Bunların dışında ciddi sekellerle birlikte olup yaşamla bağdaşan üç önemli anöploidi (Down Sendromu, Edwards Sendromu, Patau Sendromu) bulunmaktadır. Gebelik sırasında bu fetal kromozomal anomalilerin tanısını koyabilmek için günümüzde pek çok tarama metodu mevcuttur. Farklı duyarlılıklara sahip bu testler (anne yaşı, kombine test, üçlü test, dördü test, NIPT vb.) sonucunda fetal kromozomal anomaliler açısından yüksek riskli gruba tanı testleri (CVS, amniyosentez, kordosentez) uygulanır.

Fetal kromozomal anomalilerin taramasında bazı kısıtlılıklar nedeni ile temel bilgi sağlama amacıyla olan bu çalışmada ülkemizde Down Sendromu için fetal kromozomal anomali taraması stratejilerinde kullanılan testler, klinik etkililik ve maliyet etkililik açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda kombine testin (İkili test ve ultrason muayenesi) uygulanması gerektiği, kombine test uygulanan bir hastaya ek olarak üçlü veya dördü test uygulanmasının klinik etkililiğinin olmadığı ek olarak yapılan bu testlerin sağlık harcamalarına ciddi bir yük getirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca kombine testte yer alan ultrason muayenesinin en etkili şekilde yapılabilmesi için uygulanabilecek düzenlemelere ilişkin önerilerde bulunulmuştur. Fetal kromozomal anomalilerin taraması konusunda ülkemizde daha güçlü verilere ulaşmak için ileriye dönük, çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

# SAĞLIK TEKNOLOJİLERİ DEĞERLENDİRME PROJESİ

## 1. Proje Kapsamı, Metodu ve Hedefi

Projenin kapsamı; “Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taramasının Yapılması Amacıyla Uygulanan Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test ve Anne Kanında Fetal DNA Örneklemesi (cfDNA) Testlerinin Etkililiğinin Analizi” konusunun STD yöntemi kullanılarak;

1. Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı ile Teknolojiye İlişkin Açıklama ve Teknik Özellikler,
2. Klinik Etkililik,
3. Güvenlilik,
4. Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme,
5. Organizasyonel Yönler,

olmak üzere beş başlık altında incelenmesi, değerlendirilmesi ve kısa rapor şeklinde raporlanmasıdır.

Bu çalışmayla, kanıta dayalı sağlık politikaları, sağlık uygulamalarının oluşturulması ve sürdürülebilirliğin sağlanması ile karar vericiler için bilimsel ve tarafsız bilgi kaynağı oluşturulması amaçlanmaktadır.

## 2. Politika sorusu ve PICO

Türkiye’de gebelikte yapılan tarama testlerine ilişkin;

- Bu testler Türkiye’de ne kadar uygulanmaktadır?
- Her gebeye uygulanmalı mıdır?
- Testlerin ekonomik maliyeti ne kadardır?
- Bu testlerin uygulanması ve maliyetine ilişkin yapılabilecek organizasyonel değişiklikler var mıdır?

Sorularına yanıt aramak için “Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taranması Amacıyla Uygulanan Testlerin Etkililiğinin Analizi (*Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test Ve Anne Kanında Fetal Dna Örneklemesi (Cfdna)*)” konulu raporun PICO’su şu şekilde belirlenmiştir:

<b>Popülasyon/Problem/Hasta</b> Çalışmanın yapıldığı evreni/popülasyonu, sorunu ve hasta grubunu tanımlar.	<b>Türkiye’de 15-45 yaş arası gebe kadınlar</b>
<b>Müdahale/Girişim/ Intervention</b> Çalışmanın yapıldığı popülasyona yönelik çalışma konusu olan girişimi/ müdahaleyi tanımlar.	Gebeliğin 11-14. hafta arasında yapılan kromozomal anomali taraması testi olan kombine test
<b>Mukayese /Karşılaştırma/Comperator</b> Çalışma konusu olan girişimin/müdahalenin alternatif(ler)ini tanımlar.	Kombine Test + 3’lü test Kombine Test + 4’lü test Kombine Test + cf-DNA testi
<b>Çıktı(lar)/Outcomes</b> Çalışma konusu olan müdahalenin/girişimin alternatiflerine göre değerlendirileceği sonuçları tanımlar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Maliyet etkililik</li> <li>► Sağlık personelinin daha verimli ve etkili iş üretmesi</li> <li>► Gereksiz yapılan invaziv testlerin azaltılması</li> <li>► Kromozomal anomali taramasının etkililiği artırılarak, invaziv işlemlere bağlı sekonder gebelik kayıplarının azaltılması</li> </ul>

## 3. Sorumluluk

“Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taranması Amacıyla Uygulanan Testlerin Etkililiğinin Analizi (*Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test Ve Anne Kanında Fetal Dna Örneklemesi (Cfdna)*)” konulu STD projesi ve süreç sonunda yayımlanacak olan STD Raporunun tüm hakları SHGM’ye aittir.

#### 4. Maliyetlerin Belirlenmesi

Çalışmada kombine test ve diğer karşılaştırılan teknolojilerin maliyetleri ortaya konmaya çalışılmıştır.

- ▶ Maliyetler geri ödeme kuruluşu perspektifinden ele alınmıştır.
- ▶ SHGM Sosyal Güvenlik Uygulamaları Daire Başkanlığı’ndan kamu, özel ve üniversite hastanelerinde yıllara göre yapılan ikili, üçlü, dörtlü ve AFP hormonu tetkik sayısı alınmıştır.
- ▶ Gebelik sayısı tahmini için TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) yaşam istatistikleri kullanılmıştır,
- ▶ Karar ağacı olasılık modellemesi ile toplum tabanlı tarama maliyetleri tahmin edilmeye çalışılmıştır.

#### 5. Sistematik Tarama

Sistematik literatür taraması, 1990-2019 tarih aralığında, Ulakbim, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmıştır:

- ▶ Screening for fetal aneuploidy,
  - «and/or»
    - Benefits;
    - Consequences;
    - Cost;
    - Noninvasive prenatal testing
    - Amniocentesis;
    - Combined test;
    - Cost-effectiveness;
    - Down syndrome;
    - Economic analysis;
    - Prenatal screening;
    - Triple test
    - Quadrable test
    - Effectiveness
    - Turkey
- ▶ Human only,
- ▶ Turkish and English.

Sistematik taramalarda toplam 25936 çalışmaya ulaşılmıştır. Belirlenen PICO kriterleri üzerinden bu çalışmaların başlık ve özetleri değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu;



- ▶ ULAKBİM`de toplam 54 adet özete ulaşılmıştır.
- ▶ PUBMED`de toplam 269 adet özete ulaşılmıştır.
- ▶ COCHRANE`de anahtar kelimeler ile herhangi bir özet çalışmaya ulaşamamıştır, ancak sadece “Prenatal screening” anahtar kelimesi ile 67 yayın bulunmuş ve eklenmiştir.
- ▶ TÜRKİYE ATIF DİZİNİ`nde anahtar kelimeler ile 126 adet özet çalışmaya ulaşılmıştır.
- ▶ GOOGLE SCHOLAR`da toplam 24420 adet özete ulaşılmıştır.

Ulakbim, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini ve Google Scholar üzerinden ulaşılan toplam 25936 adet çalışmanın dublikasyon(tekrar eden çalışma) ve PICO kriterlerine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 107 adet tam metin ikinci elemeye alınmıştır.



İkinci eleme değerlendirme tam metinler üzerinden gerçekleşmiştir. Bu değerlendirme sonucunda 107 adet tam metin içerisinde toplam 71 tam metin çalışmada kullanılacak makaleler olarak seçilmiştir. Bu makaleler projenin bütününde rapor yazılırken bilimsel veri olarak kullanılmıştır. Bunun dışında raporunun her bölümü için ayrı sistematik literatür taraması yapılmıştır.



Ayrıca elde edilen 71 çalışmaya ek olarak uzmanlar tarafından önerilen çalışmalar da dahil edilmiştir.

## 6. Çıkar Çatışması Beyanı

“Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taranması Amacıyla Uygulanan Testlerin Etkililiğinin Analizi (*Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test Ve Anne Kanında Fetal Dna Örneklemesi (Cfdna)*)” konulu STD proje ekibi üyeleri, çalışmanın tarafsızlığını ve bilimselliğini olumsuz anlamda etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir tesir altında kalmadan ya da çıkar ilişkisi olmadan çalışmayı yürüttüklerini beyan etmişler ve Ek 1’de yer alan çıkar çatışması bildirim (tarafsızlık beyanı) formunu imzalamışlardır.

## GİRİŞ

Bu çalışmanın amacı, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemini kullanarak gebelikte fetal kromozomal anomalilerin tarama stratejilerinin Europan Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) rehberlerine uygun olarak değerlendirilmesi ve kısa STD raporu olarak hazırlanması şeklinde belirlenmiştir. Değerlendirme ;

1. Sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı ile teknolojiye ilişkin açıklama ve
2. Teknik özellikler
3. Klinik etkililik
4. Güvenlilik
5. Maliyetler ve ekonomik değerlendirme
6. Organizasyonel yönler,

başlıklarında yapılmıştır.

Bu çerçevede izleyen bölümlerde ise EUnetHTA tarafından yayınlanan Tıbbi ve Cerrahi Müdahaleler için STD Çekirdek Modelinin (EUnetHTA Health Technology Assessment Core Model for Medical and Surgical Interventions) değerlendirme bileşenleri tablolarında yer alan sorular cevaplandırılarak gebelikte fetal kromozomal anomalilerin tarama stratejilerinin klinik etkililik, güvenlilik, ekonomik yönleri (maliyet) ile organizasyonel yönleri değerlendirilmiş ve raporlanmıştır. Yapılan literatür taraması sonucu kullanılacak makalelerin listesi **EK-1'de** verilmiştir.

# 1. SAĞLIK SORUNU ve TEKNOLOJİNİN MEVCUT KULLANIMI İLE TEKNOLOJİYE İLİŞKİN AÇIKLAMA VE TEKNİK ÖZELLİKLERİ

## 1.1. Giriş

Bu bölümde gebelikte kromozomal anomalilerin oluşturduğu sağlık sorunu olan kromozomal anomalilerden; Trizomi 13 (Patau sendromu), Trizomi 18 (Edward sendromu) ve Trizomi 21 (Down sendromu) ele alınmış, bu sağlık sorunlarına ilişkin teknoloji ve tarama testlerinin tanımlayıcı bilgileri ve nasıl azaltılacağına ilişkin genel bilgiler sunulmuştur.

## 1.2. Literatür

Sistemik literatür taraması belirlenen 1990-2019 tarih aralığında, Ulakbim, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında;

- ▶ Screening for fetal aneuploidy
  - «and/or»
    - Technology,
    - Prenatal screening,
    - Noninvasive prenatal testing,
    - Amniocentesis,
    - Combined test,
    - Down syndrome,
    - Triple test,
    - Quadrable test,
    - Turkey,
  - Human only,
  - English & Turkish only,

anahtar kelimeler ile yapılmıştır.

Tarama sonucu ulaşılan 26780 adet tam metin ikinci elemeye alınmıştır. İkinci elemeye çalışmaları, özetler üzerinden ve dublikasyon açısından değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonucunda 157 adet tam metin son elemeye kalmıştır. Tam metinlerin detaylı incelenmesi sonucunda toplam 109 çalışma kullanılmak üzere seçilmiştir.

## 1.3. Değerlendirmeler

### 1.3.1. Sağlık Sorunu

Her insanda anne ve babasından birer çift olarak gelen 22 adet somatik ve bir adet cinsiyet olmak üzere toplam 46 adet kromozom bulunur. Dolayısı ile sağlıklı her insanda her kromozomdan birer çift bulunur. Bu kromozomlar 1'den 22. kromozoma kadar kromozom numarası ile adlandırılıken (örneğin;

21. kromozom, bir tane anneden bir tane babadan gelir ve her insanda iki adet 21. kromozom bulunur) cinsiyet kromozomları X ve Y olarak bir tane anneden ve bir tane babadan gelerek 23. çift kromozomu; cinsiyet kromozomlarını oluştururlar. Böylece eğer anne ve babadan X kromozomu gelirse doğacak bebek dişi (XX); eğer anneden X kromozomu, babadan Y kromozomu gelirse doğacak bebek erkek (XY) olacaktır. Toplam kromozom sayısının 46 kromozomdan (euploid) farklı olması durumunda ortaya çıkan kromozomal anomaliye **anöploidi** denir. Anöploidi bir sayısal kromozom anomalisidir. Bir veya daha fazla sayıda kromozomun azlığı veya fazlalığı durumunda ortaya çıkar (ACOG, 2016; Jones, 2006 ).

Dolayısı ile toplam 2 adet olması gereken her bir somatik kromozomun herhangi bir çiftinde ekstra, fazladan bir kromozom daha olması durumu Trizomi olarak ve ekstra kromozomun olduğu kromozom numarası ile birlikte adlandırılır (Örneğin; Trizomi 21). Trizomilerin çoğu ölümcüldür ve gebelik döneminde kaybedilirler. Trizomiler içerisinde tüm gebelik boyunca yaşamda kalıp doğan doğduktan sonra belli bir süre yaşayabilen Trizomiler genel olarak 3 tanedir. Bunlar Trizomi 21 (Down Sendromu), Trizomi 18 (Edward's Sendrom) ve Trizomi 13 (Patau Sendromu)'dur. Bu 3 Trizomi içerisinde en sıklıkla görülen ve en uzun yaşayabilen Trizomi 21 olduğu için gebelikte kromozomal anomali tarama testlerinde majör sağlık sorunu Down Sendromu'dur. Edward's ve Patau Sendromları da daha az sensivite ve spesifite oranları ile tarama testlerinde yer alır. Tüm tarama testleri ve teknolojinin bu sağlık problemleri çözümünde kullanımı ilerleyen bölümlerde ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır (Taylor-Phillips ve ark. 2016; Walker ve ark. 2015; Alberman ve ark. 2012).

Toplamda 22,500 gen olmak üzere, her kromozomda farklı sayıda gen bulunmaktadır (Perteve ve Salzberg, 2010). Bu genetik materyaldeki eksiklik ve/veya fazlalık durumu; gebeliğin seyri sırasında fetal ölüm veya sekellere neden olabilir (Reeves ve ark. 2001; Spencer ve ark. 2003a-c). Yaşayan fetuslerde de yapısal anomalilerin yanında, zihinsel problemlere, motor ve mental gelişim geriliklerine, infertiliteye ve yaşam sürelerinin azalmasına yol açabilir (Sheets ve ark., 2011). Genel olarak kromozom anomalisi sıklığı 150-160 canlı doğumda 1 oranında bildirilmektedir (Jones, 2006; O'leary ve ark., 2006; Gökçen ve ark., 2016; Akolekar ve ark., 2015). Ek olarak ilk trimester spontan abortusların %50'sinden fazlasında ve ölü doğumların %5'inde kromozomal bozukluklara rastlanmaktadır (Nicolaidis, 2004, 2011; Cuckle ve ark., 2009).

En sık rastlanılan fetal aneuploidiler kromozomun fazlalığı ile seyreden Trizomilerdir (Nicolaidis ve ark., 1992a-b, 1998, 2002; Nicolaidis, 2004, 2011). Literatürde dünyanın farklı bölgelerinde yapılan farklı çalışmalarda, farklı prevalanslar bildirilmiş olsa da, genel olarak Trizomi 13 (Patau sendromu), Trizomi 18 (Edward sendromu) ve Trizomi 21 (Down sendromu)'in sırasıyla prevalansları 1/12500, 1/6500, 1/800, olarak kabul edilmektedir (Johnes, 2006). Cinsiyet kromozomları sayısal anomalilerinin en sık görünenleri de Turner sendromu (45,X0) ve Klinefelter sendromudur (47,XXY). Trizomi 21 (Down sendromu) en sık rastlanılan ve yaşam ile bağdaşan, fakat zihinsel sekeller başta olmak üzere çeşitli yapısal ve mental sorunlara neden olduğundan üzerinde en fazla durulan fetal kromozomal anomalidir (Johnes, 2006).

Anöploidi ekstra kromozomların eklenmesi veya kromozomların kaybolması sonucu hücrede dengesiz kromozom sayısı oluşması şeklinde tarif edilmektedir (Lou ve ark., 2018; Nicolaidis, 2011; Susman ve ark., 2010). İleri yaşla birlikte anöploidi insidansı artmaktadır; ancak anne yaşına bakmaksızın her yaşta anöploidi görülebilmekte olup görülme sıklığı ırk ve etnik kökenden bağımsızdır. Daha önce anöploidi öyküsü ya da fetal anomali saptanması durumunda da risk ayrıca artmaktadır (Cuckle ve ark., 2009; Springett ve ark., 2015; Nicolaidis ve ark., 1992).

**Trizomi 21 (Down Sendromu);** 21. kromozomdan 2 tane olması gerekirken bir ekstra (3 adet) 21. kromozomun olması durumudur. 1866 yılında London Down, yukarıya doğru çekik gözlere sahip, burunları küçük, elastikiyetlerindeki yetersizlikler nedeniyle ciltleri vücutlarına göre daha büyük, başlarının arkası ve yüz profili düz olan bir grup insan tarif etmiştir (Down, 1866). 1960'lı yıllara kadar bu ortak karakteristik özelliklere sahip olan insanlara Mongol adı verilmiş, 1965'te ise bu insanların tanımında kullanılmak üzere Down Sendromu terimi evrensel olarak kabul görmüştür. 1959 yılında Down sendromunun genetik bir hastalık olduğu ve ekstra bir kromozoma (kromozom 21) bağlı olarak ortaya çıktığı anlaşılmıştır. 1970'li yıllarda 35 yaş üzeri gebeliklere Down sendromu tanısı için amniyosentez yapılmıştır. Down sendromlu bireylerin ciltlerinin vücutlarına göre daha geniş olduğu saptanmış, bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış ense kalınlığı-nukal translusensi (NT)- olarak olarak saptanabileceği 1990'lı yıllarda fark edilmiştir. 1992 yılında Nicholoides ve arkadaşları ilk trimesterde ölçülen NT kalınlığının 3 mm veya üzeri olarak tespit edilmesinin %35 koromozomal anormalilerle birlikte olduğunu rapor etmişlerdir (Nicolaidis ve ark., 1992; Nikolaidis ve ark., 2011). Trizomi 21 için tarama testi olarak anne yaşı ile birlikte 11-13+6 haftalarda ölçülen NT kalınlığının kombine edilmesi, %5 invaziv test oranı ile birlikte %75 tanı imkanı sağlamıştır (Nicolaidis ve ark., 1998; Nicolaidis, 2011).

Trizomi 21, canlı doğumlar arasında en sık görülen kromozom anomalisi (her 730 canlı doğumun 1'i) ve kromozomal anomalilerin neden olduğu en sık entellektüel sekel bırakan anomalidir (Jones ve ark., 2013; Reeves ve ark., 2001; Sheets ve ark., 2011; Chandra ve ark., 2010).

Down sendromu nedenleri içinde genetik olarak üç ana sitogenetik anomali tipi vardır;

- ▶ Trizomi 21 (47, + 21) - Yaklaşık %95.
- ▶ Kromozom 21 içeren Robertsonian translokasyonu - %3 ila 4.
- ▶ Trizomi 21 mozaik (47, + 21/46) - %1 ila 2

Mozaik trizomi 21'li olgularda birisi normal 46 kromozomlu, diğeri 47, +21 olan iki hücre tipi popülasyonu mevcuttur. Down sendromluların çoğu yukarıda ilk sırada yer aldığı şekli ile serbest trizomi 21'e sahiptir (47, + 21) (Jones ve ark., 2006). Mayoz sırasında ayrışma bozukluğu olması vakaların %95'inin nedenidir. Vakaların kalan %5'inde somatik hücrelerde mitozda meydana gelir (Reeves ve ark., 2001). Vakaların yaklaşık %90'ında, ekstra 21. kromozom anneden kaynaklanır. Bu kısmen, ilerleyen anne yaşı ile birlikte bu tip Down sendromu riskinin neden arttığını açıklamaktadır. Nüks oranı genç kadınlarda yaklaşık %1'dir (Jones, 2006).

Down sendromunun ikinci tipinde, dengesiz Robertsonian translokasyonu olan hastalarda, 21. kromozomun uzun kolunun tamamı, akrosantrik bir kromozomun uzun koluna yani, kromozom 13, 14, 15, 21 veya 22'ye aktarılır (Jones, 2006). Bu translokasyonun en yaygın şekli, 14 ve 21 kromozomları içerir [46, der (14; 21) (q10; q10), + 21]. Bu bireylerin 46 kromozomu vardır. Ancak 14. kromozom, 14 ve 21. kromozomun her ikisinin uzun kollarını içerir. Bu nedenle, bu bireylerde 21. kromozomdan üç tane mevcuttur (iki normal 21. kromozom ve 14. kromozom üzerinde taşınan üçüncü bir 21. kromozom) ve Down sendromu ile sonuçlanır. Robertsonian translokasyonundan kaynaklanan Trisomy 21 anne yaşı ile ilişkili değildir.

Down sendromunun klinik özellikleri şu şekilde belirtilmektedir (Jones, 2006; Reeves ve ark., 2001; Sheets ve ark., 2011; Chandra ve ark., 2010; Nicolaidis, 2011).

- ▶ Down sendromunun (DS) karakteristik dismorfik özellikleri ağırlıklı olarak baş, boyun ve ekstremiteleri etkilenmesi şeklindedir.
- ▶ Neredeyse tüm DS'li bireylerde bilişsel yetersizlik vardır. Bazıları ciddi şekilde bozulmuş olmasına rağmen, çoğu hafif yada orta derecede zihinsel engellidir. Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar DS'de daha yaygındır.
- ▶ DS'li bireylerin yaklaşık yarısında doğumsal kalp hastalığı vardır. Septal defektler en yaygın olanlarıdır.
- ▶ Trizomi 21'li çocuklar, duodenal atrezi veya stenoz, imperfore anüs ve trakeoözofageal fistül ile özofagus atrezisi dahil olmak üzere gastrointestinal sistem anomalileri için yüksek risk altındadır. Ayrıca çölyak hastalığı ve Hirschsprung hastalığı için yüksek risk altındadırlar.
- ▶ Doğum ağırlığı ve baş çevresi normal bebeklere kıyasla daha azdır. Normal çocuklara kıyasla boy uzaması yavaştır. Genel olarak, kilo DS'li bebeklerde beklenenden daha azdır. Ancak çoğunda üç ila dört yaş arasında orantısız şekilde kilo artar ve obez olurlar.
- ▶ Oftalmolojik bozukluklar sık görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar. Bu bozukluklar, kırma hataları, şaşılık, nistagmus, katarakt ve keratokonus içerir. İşitme kaybı da yaygındır ve otitis media sıkça görülen bir sorundur.
- ▶ Endokrin anomalileri arasında tiroid disfonksiyonu ve Tip 1 Diyabet bulunur.
- ▶ Kırmızı hücreleri, beyaz hücreleri ve trombositleri etkileyen hematolojik anomaliler yaygındır ve polisitemi, makrositoz, lökopeni, trombositoz ve lösemiye (geçici akut megakaryoblastik ve akut lenfoblastik) içerir.
- ▶ DS'li kadınlar doğurgandır ve hamile kalabilir. Ancak, DS'li erkeklerin neredeyse tümü kısırır.
- ▶ Artmış ürolojik anormallikler, artropati, akciğer hastalığı ve iyi huylu cilt hastalıkları da görülür.
- ▶ Bu bireyler servikal omurganın sublüksasyonuna bağlı olarak spinal kord sıkışması olmasına rağmen, atlas (C1) ve axis (C2) artikülasyonunun aşırı hareketliliği olarak tanımlanan atlantoaksiyel instabilite (AAI) riski altındadır.
- ▶ Enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve malignitelere karşı artan duyarlılıkla ilişkili olduğu düşünülen çeşitli immünolojik bozukluklarla ilişkilidir.
- ▶ DS tanısı sıklıkla doğum öncesi tarama ile konur. DS, aksi takdirde genellikle yenidoğanda bulunan karakteristik fenotipik özelliklerden tanınır. DS'nin klinik teşhisi mümkün olduğunda genetik testlerle doğrulanmalıdır.

**Trizomi 18 (Edwards Sendromu);** 18. kromozomdan 2 yerine 3 tane olması durumunda meydana gelen kromozomal anomalilerdir. Üç ana Trizomi 18 tipi vardır;

- ▶ Trizomi 18 (47, + 18) - Trizomi 18 vakalarının % 90'ı mayotik ayrışmanın bir sonucudur.
- ▶ Kromozom 18 içeren translokasyon.
- ▶ Trizomi 18 mozaiklik (47, + 18/46).

Trizomi 18, canlı doğumla sonuçlanabilen en yaygın ikinci otozomal trizomidir (1/5500 canlı doğumda) (Jones, 2006). Trizomi 21'de olduğu gibi, ileri anne yaşı ile mayoz bölünmede meydana gelen bozukluğa bağlı olarak Trizomi 18 oluşumu arasında bir ilişki vardır. Etkilenen bebekler arasında 3:1 kadın-erkek

oranı vardır. Trizomi 18'in klinik spektrumu herhangi bir organ sistemini içerebilir (Jones, 2006; Lin ve ark., 2006; Kosho ve ark., 2006; Pont ve ark., 2006; Bruns ve Campell, 2014).

Başlıca fenotipik özellikleri arasında intrauterin büyüme geriliği (IUGR), hipertoni, mikrognati, sivri kulaklar, kısa sternum, at nalı böbrek ve bükülmüş parmaklar bulunur. Konjenital kalp hastalığı, etkilenen bireylerin %50'sinden fazlasında görülür. Ventriküler septal defektler ve patent ductus arteriyozus en sık görülen defektlerdir. Gastrointestinal sistem vakaların yaklaşık %75'inde rol oynar. Meckel'in divertikülü baskın olan anormalliklerdir. Omfalosel doğum öncesi dönemde oldukça sık görülür (Pont ve ark., 2006).

Doğum öncesi tanı konan Trizomi 18 olgularının çoğu gebelik devam ederken ölmektedir (Pont ve ark. 2006). Burke ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları çalışma sonuçlarına göre fetal Trisomi 18 tanısı alan 23 gebelikte; 14 fetüs anne karnında, geri kalanlar doğumdan 48 saat sonra ölmüştür. Genel olarak, etkilenen bebeklerin % 50'si yaşamın ilk iki haftasında ölmektedir ve yalnızca % 5 ila 10'u ilk yıl hayatta kalmaktadır (Jones, 2006; Burns ve Campell, 2014; Vendola ve ark. 2010; Rasmussen ve ark. 2003; Nelson ve ark. 2012). Bununla birlikte, literatürde okul çağına kadar hayatta kalan vakalar da bulunmaktadır. Bir yaşın üzerinde hayatta kalanlarda şiddetli zihinsel engellilik mevcuttur (Nelson ve ark., 2012).

**Trizomi 13 (Patau Sendromu):** Trizomi 13, 13. kromozomdan bir fazla olmasının neden olduğu şiddetli bir kromozomal bozukluktur.

- ▶ Trizomi 13 (47, + 13), vücudun her bir hücresinde mayotik hata sonucu üç adet kromozom 13 olması ile oluşur. Bu form anne yaşı ile ilişkilidir.
- ▶ Dengesiz Robertsonian translokasyonu, iki normal kromozom 13 ve ek akromantrik kromozomlardan birine (yani, 14, 14, 21, 22) aktarılan uzun kol 13 kolunun ekstra bir kopyasıyla meydana gelir. Bu form Trizomi 13 ileri anne yaşı ile ilişkili değildir.
- ▶ Trizomi 13 mozaikliği (47, + 13/46), bazı hücrelerde üç adet kromozom 13 ve diğerlerinde iki adet 13. kromozom olması halidir. Bu forma bir mitotik kararsızlık hatası neden olur ve anne yaşı ile ilgili değildir.

Trizomi 13, ciddi ve çoklu konjenital anomaliler ile karakterizedir. Klasik triad, mikro/anofthalmi, yarık dudak ve/veya damak ve postaksial polidaktilidir ancak Trizomi 13 hastalarında klinik tablo oldukça değişken olabilir (Rasmussen ve ark., 2003; Nelson ve ark., 2012).

Trizomi 13 hastalarının  $\geq$  % 50'sinde gözlenen anomaliler (Nelson ve ark., 2012).

- ▶ Merkezi sinir sistemi (MSS): Ön beyin ve koku alma ve optik sinirlerin eksik gelişmesi, ciddi zihinsel engellilik, sağırılık ile birlikte holoproensefali,
- ▶ Kranyofasiyal: Anormal kulak kepçeleri, mikroftalmi / anofthalmi, koloboma, eğimli alın (irisin çatlaması veya yarılması, siliyer cisim veya koroid),
- ▶ Cilt ve uzuvlar: Kılcal hemanjiyom, simian kırışık, hiperkonveks dar tırnaklar, ellerde ve bazen ayaklarda polidaktili, belirgin topuklar,
- ▶ Kardiyak anomaliler: Hastaların yaklaşık % 80'inde bulunur; ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriosus (PDA), atriyal septal defekt (ASD) ve dekstropozisyon,
- ▶ Genitalya: Erkeklerde kriptorşidizm; kadınlarda bicornu uterusdur.



Yenidoğanda Trizomi 13 prevalansı 1/5000'dir (Jones ve ark. 2013; Springett ve ark. 2015). Doğum öncesi tanı alan Trizomi 13 olgularının çoğu gebelik süresince ölmektedir (Alberman ve ark. 2012). Yaşayan çocuklar için ortalama sağkalım yedi gündür. % 91'i ilk yıl içinde, çoğunluğu ise (yaklaşık % 80'i) yaşamın ilk ayı içinde ölmektedir (Jones ve ark. 2013).

Üç Trizomi arasında farklılıklar vardır;

- ▶ Fetal NT, Trizomi 18 ve 13'te Trizomi 21'den daha yüksektir.
- ▶ Serum PAPP-A, Trizomi 18 ve 13'te Trizomi 21'den daha düşüktür.
- ▶ Serum serbest  $\beta$ -hCG, Trizomi 21'de yüksek iken Trizomi 18 ve 13'te düşüktür.
- ▶ Fetal kalp hızı (FKH), Trizomi 13'te, Trizomi 21 ve 18'den farklı olarak yüksektir.
- ▶ Trizomi 21 için kullanılan algoritmaya ek olarak, Trizomi 18 ve Trizomi 13 için spesifik algoritmanın kullanılması, yanlış pozitiflik oranında minimal bir artışla %3'ten %3.1'e, Trizomi 18 ve 13'ün saptanma oranını %75'ten %95'e yükseltmektedir (Cicero ve ark., 2006; Kagan ve ark., 2009; Nicolaides, 2011).

### ***1.3.2. Teknolojinin Kullanımı***

Kromozomal anomaliler fetüslerde ciddi hayati risk ve sekel bıraktıkları için yıllar içinde çeşitli tarama stratejileri geliştirilmiştir. Bu bölümde, Down Sendromu başta olmak üzere anöploidler ile ilgili gebelerde yapılan fetal kromozomal anomali tarama testlerinin mevcut kullanımı ve teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özelliklerine yer verilmiştir. Bu testlerin zaman içindeki gelişimini gösteren çalışmalar Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1. Gebelerde, 1. ve 2. Trimesterde Fetal Kromozomal Anomali Tarama Testlerinin Mevcut Kullanımı ve Teknolojiye İlişkin Açıklama ve Teknik Özelliklerinin Zaman İçindeki Gelişimini Gösteren Çalışmalar**

İlk Çalışmanın Yapıldığı Tarih	Çalışmanın Sonucu
1933	Anne yaşının gebelik sonuçlarına etkisi ilk defa yayınlandı (AETMIS, 2000).
1956	AFP ilk defa fetal plazma proteinlerinin önemli bir parçası olduğu bulundu.
1960	Amniyosentez ile anöploidi taraması başladı (Summers ve ark, 2007).
1965	Anne yaşı (>35 yaş ve üzeri ve beklenen doğum haftasına göre) temeline göre fetal anöploidi taraması başlatıldı,
1972	Fetal anöploidi olan gebeliklerde amnion mayi içerisinde AFP'nin yüksek konsantrasyonda olduğu bulundu (Brock and Sutcliffe, 1972)
1972	Campbell ve ark. anensefali tanısında ultrasonografi kullanılması tanımladılar (Campbell ve ark,2011).
1974	Wald ve ark. yüksek AFP düzeyleri nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğunu buldu (Wald ve ark., 1974).
1976	U.K.Collaborative Study'de (1976), birçok serum ve ultrasonografik marker için MoM değeri kullanılmaya başlandı.
1977	U.K.Collaborative Study'de (1977), AFP hem anensefali hem de spina bifida da erken 2. trimesterde yükselmektedir.
1983	Anöploidi özellikle Trizomi 18'de AFP düzeylerinin azaldığı bulundu (Merkatz ve ark., 1983).
1984	Trizomi 21 ve serum AFP arasındaki ilişki ortaya konuldu, AFP, Trizomi 21 ve Açık Nöral Tüp Defektleri için tarama metodu oldu (Chuckle ve ark., 1984)
1987- 1988	hCG (Human chorionic gonadotropin) (Bogart ve ark.1987) ve uE3 (unconjugated estriol) (Canick ve ark.,1988; Wald ve ark.,1988a) fetal anöploidiler için serum biyomarkırı olarak bulundu.
1988	Anne yaşı ve serum biyokimyasal belirteçlerinin fetal anöploidi taramasında kullanılabileceği bulundu. 3'lü test (AFP, hCG, uE3) 2. trimesterde fetal anöploidi tarama alternatif haline geldi (Wald ve ark, 1988b).
1989- 1990	Ultrasonografik ense kalınlığı bulgusu Trizomi 21 taramasında ilk defa kullanılabileceği yayınlandı (Rottem ve ark, 1989; Szabo ve Gellen, 1990).
1991	Brambati ve ark, PPAP-A seviyesinin Trizomi 21 ile ilişkili olabileceğini buldular (Brambati, Lanzani ve Tului, 1991).
1992	Trizomi 21'li gebeliklerde anne serumunda, immunoreactive inhibin A konsantrasyonlarında artış tespit edildiği yayınlandı (van Lith ve ark, 1992).
1992	Ense saydamlığı(Nuchal Translucency) terimi ilk defa kullanıldı ve ölçüm teknik ve standardizasyonu yayınlandı (Nicolaiades ve ark, 1992).
1995	Ense saydamlığı (Nuchal translucency) Trizomi 21 taramasında güçlü bir belirteç haline geldi (Benacerraf, 2010).
1995- 1997	Ense saydamlığı (Nuchal translucency) ve ilk trimester serum biyokimyasal tarama belirteçleri kombine edildi (Wald ve ark,1996a) ve ilk defa kombine test tanımlandı (Wald ve Hackshaw, 1997).
1996	İnhibin A, 3'lü teste eklenerek ilk defa 4'lü test tanımlandı (Wald ve ark, 1996b).
1997	cfDNA fetal kromozomal anomalilerin taramasında ilk defa tanımlandı (Lo ve ark., 1997).
1999	Entegre (Integrated) test tanımlandı (Wald, Watt ve Hackshaw, 1999).

1933 yılında anne yaşının gebelik sonuçlarına etkisi ilk defa yayınlanmış ve anne yaşı artıkça gebelik sonuçlarının kötü etkileneceği ifade edilmiştir. 1956 yılında ilk defa AFP'nin (alfa-feto protein) fetal plazma proteinlerinin önemli bir parçası olduğu bulunmuş, 1960'da amniyosentez ile anöploidi taraması başlamıştır. Daha sonra 1965'te anne yaşı (>35 yaş ve üzeri ve beklenen doğum haftasına göre) temeline göre fetal anöploidi taraması yapılmaya başlanmış sonrasında da fetal anöploidi olan gebeliklerde amnion mai içerisinde AFP'nin yüksek konsantrasyonda olduğu bulunmuş ve 1972 yılında anensefali tanısında ultrasonografi kullanılması tanımlanmıştır. 1974'te yüksek AFP düzeylerinin nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiş, 1976'da birçok serum ve ultrasonografik marker için MoM değeri kullanılmaya başlanmıştır. 1977'de AFP hem anensefali hem de spina bifida da ikinci trimesterde yükselmekte olduğu bulunmuş daha sonra AFP düzeylerinin anöploidilerde özellikle Trizomi 18'de azaldığı tespit edilmiştir. 1984'te AFP, Trizomi 21 ve Açık Nöral Tüp Defektleri için tarama metodu olarak kullanılmaya başlanmış, üç yıl sonra hCG (Human chorionic gonadotropin) ve uE3 (unconjugated estriol) fetal anöploidiler için serum belirteci olarak bulunmuştur. 1988'de anne yaşı ve serum biyokimyasal belirteçlerinin fetal anöploidi taramasında kullanılabileceği belirlenmiştir. 3'lü test (AFP, hCG, uE3) ikinci trimesterde fetal anöploidi tarama alternatifi haline gelmiştir. 1990'da ultrasonografik ense kalınlığı bulgusunun Trizomi 21 taramasında ilk defa kullanılabileceğine ilişkin ilk makale yayınlanmıştır. Bir sene sonra PPAP-A seviyelerinin Trizomi 21 ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Trizomi 21'li gebeliklerde anne serumunda immunoreactive inhibin A konsantrasyonlarında artış tespit edildiği yayınlanmıştır. 1992 yılında ense saydamlığı (Nuchal Translucency (NT)) terimi ilk defa kullanılmış ve ölçüm teknik ve standardizasyonu yayınlanmıştır. 1995'te NT(nuchal translucency) ve ilk trimester serum biyokimyasal tarama belirteçleri kombine edilerek ilk defa kombine test tanımlanmıştır. 1996'da inhibin A, 3'lü teste eklenerek ilk defa 4'lü test tanımlanmıştır. 1997'de cfDNA fetal kromozomal anomalilerin taramasında, 1999'da da entegre(integrated) test tanımlanmıştır.

Günümüzde sıklıkla kullanılan kromozomal anomali tarama testlerinin özellikleri, zamanlaması, etkililikleri, avantaj ve dezavantajları, her bir tarama testinde hangi teknolojik araçların kullanıldığı ile ilgili özet bilgi **Tablo 1.2'de** gösterilmiştir.

Günümüzde kliniklerde sıklıkla kullanılan kromozomal anomali tarama testleri, **kombine test** (halk arasında ikili test olarak adlandırılmıştır), **3'lü ve 4'lü** testtir. **Kombine test;** İlk üçay'ın sonunda (11-14. (13+6gün) Hf arasında) fetusta mevcut olabilecek yapısal yada kromozomal anomalileri taramaya yönelik bir testtir. Fetusa yönelik ultrasonografi (ense kalınlığı, burun kemiği varlığı, duktus venozus doppler akım değerlendirmesi, triküspit kapak kaçağı varlığı, fetal yüz kemik açılarının değerlendirilmesi vb.) ve anne kanında serbest beta HCG ve PAPP-A düzeylerine bakılarak uygulanır. 11-13+6gün. gebelik haftaları arasında, fetusun baş-popo mesafesi 45-85 mm arasında iken yapılmalıdır. Bu taramada; anne yaşı, anne kanından alınan iki hormon (fbHCG ve PAPP-A) ve ultrasonografik ense kalınlığı ölçümü ve diğer ultrasonografik ölçümler risk hesaplanmasına dahil edilerek hastaya T21, T18 ve T13 için bir risk verilir. **3'lü ve 4'lü** testler ise farklı olarak gebeliğin 15-22 (en ideali 16-18+6) haftaları arasında, 3'lü testte anne kanında 3 hormon (AFP, bHCG ve E3) ve 4'lü testte anne kanında 4 hormon (AFP, bHCG, E3, İnhibinA) bakılarak yapılır. Ultrasonografik bir ölçüm 3'lü ve 4'lü testte risk hesaplamasında yoktur. Fakat aşağıda ayrıntılı bir şekilde açıklanacağı gibi kombine testin sensitivite ve spesifitesi, 3'lü ve 4'lü teste göre daha iyidir (**Tablo 1.2**).

Tablo 1.2. Fetal Kromozomal Anomali Tarama Stratejileri ve Klinik Etklilikleri

No	Tarama Testi	Tarama İçin Ortalama Gebelik Haftası	Down Sendromu Saptama Yüzdeleri	Tarama Testi Pozitiflik Yüzdeleri	Avantajlar	Dezavantajlar	Metod
1	İlk Üç ay (1. Trimester) Kombine Test (2'li test)	11-13+6gün	82-87	5	1. Erken Tarama 2. Tek Test 3. Diğer kötü sonuçların analizlerle değerlendirilmesi	USG ölçümü (NT) gereksinimi	NT+PAPP-A ve hCG
2	Üçlü Test	15-22	69	5	1. Tek Test 2. Özellikle USG gerektirmez 3. Açık Fetal Defektlerin Taraması 4. Diğer kötü sonuçların analizlerle değerlendirilmesi	Birinci trimester ve dördüncü testten düşük saptama yüzdesi, En az güvenilir laboratuvar testi,	hCG, AFP, uE3
3	Dörtlü Test	15-22	81	5	1. Tek Test 2. Özellikle USG gerektirmez 3. Açık Fetal Defektlerin Taraması 4. Diğer kötü sonuçların analizlerle değerlendirilmesi	Kombine testten (2'li testten) daha düşük saptama yüzdesi	hCG, AFP, uE3, dimerik İnhibin-A
4	Entegre Test	11-13+6, sonra 15-22	96	5	Kombine Testler içerisinde en yüksek saptama hızı, Fetal Defektlerin Taranması	Sonuçlar verilmeden önce iki kan örneği almak gerekir	NT+PAPP-A sonra dördüncü test
5	Ardışık Aşamalı Test	11-13+6, sonra 15-22	95	5	Sonuçlar ilk üç ay (trimester) sağlanır Entegre testle benzer performans ama ilk trimester sonuçları alınır. Ayrıca Açık Fetal Defektlerin Taraması Diğer kötü sonuçların analizlerle değerlendirilmesi	İki kan örneği almak gerekir.	NT+hCG+ PAPP-A, sonra dördüncü test
	Şarta Bağlı Ardışık (Contingent) Tarama Testi		88-94	5	Birinci Trimester test sonucu: Pozitif: Tanı testi önerilir Negatif: Başka test yok Orta: İkinci trimester test önerilir Sonuç: Risk değerlendirmesi ilk ve ikinci trimester sonuçları içerir.	İki kan örneği almak gerekir.	NT+hCG+ PAPP-A, sonra dördüncü test

Tablo 1.2. devamı

No	Tarama Testi	Tarama İçin Ortalama Gebelik Haftası	Down Sendromu Saptama Yüzdeleri	Tarama Testi Pozitiflik Yüzdeleri	Avantajlar	Dezavantajlar	Metod
6	Serum Entegre	11-13+6 sonra 15-22	88	5	1. Saptama hızı diğer testlere yakın 2. NT gerekmez.	İki örnek gerekir. İlk trimester sonuç yok.	PAPP-A + Dörtlü Test
7	Hücre Dışı Fetal DNS(Cell-free DNA)	10 hafta-term	99 (test sonucu alanlarda)	0.5	1. Down sendromu için en yüksek saptama yüzdesi 2. 10. haftadan sonra her zaman yapılabilir. 3. Yüksek riskli kadınlarda düşük yanlış pozitiflik	1. Down sendromu için düşük riskli kadınlarda daha fazla yanlış pozitiflik 2. Üç Trizomi ve fetal seks hakkında sınırlı bilgi 3. Sonuçlar her zaman fetal DNA'yı yansıtmaz.	Anne kanında fetal DNA örnekleme
8	Ense Saydamlığı(Nuchal Translucency)	11-13+6	64-70	5	Çoğul gebeliklerde bireysel değerlendirme sağlar Fetal anomaliler ve mevcut olabilecek ikiz-ikiz transfüzyon sendromu için ek tarama sağlar	1. Tek başına zayıf tarama 2. Ultrason sertifikasyonu gerekir.	Ultrason

\* Tablo sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı ile teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özellikleri için yapılan sistematik literatür derlemesinden tarafımızca hazırlanmıştır.

Tablo 1.2’de yer alan tüm testler ve bu testlerde kullanılan tüm belirteçlerin mevcut kullanımı ve teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özelliklerine aşağıda yer verilmiştir.

### 1.3.2.1. Anne Yaşı

Trizomi 21 riski anne yaşı ile artsa da daha genç yaş grubu ve 35 yaş altı kadınlarda da sıklıkla Trizomi 21’li fetüsler görülmektedir. 1970’ler ve 1980’lerde Trizomi 21 taraması için anne yaşı baz alınarak, 35 yaş ve üzeri kadınlara amniyosentez veya CVS önerilmekteydi. O dönemde gebe kadınların yaklaşık % 5’i, 35 yaş ve üzeri idi ve bu tarama politikası ile girişimsel tanı test oranı % 5, Trizomi 21 saptama oranı %30 idi. Son 30 yılda gelişmiş ülkelerin çoğunda gebelik yaşının yükselmesiyle 35 yaş ve üzeri gebelikler tüm gebeliklerin yaklaşık %20’sini ve T21’li fetüslerin %50’sini içeren grup haline gelmiştir (Nicolaidis, 2011; ACOG, 2016).

Her kadının kromozomal defektli bir çocuğa/fetusa sahip olma riski vardır. Bu basal risk (temel risk) anne yaşı ve gebelik haftasına bağlıdır. Hastaya-özgün bireysel risk, basal risk ve bir seri tarama testinin sonucunda ortaya çıkan olasılık oranlarının çarpımı ile hesaplanır. Sonografi veya biyokimyasal testlerle elde edilen bir ölçüm sonucunun kromozomal defektli olan ve olmayan olguların yüzde kaçında bulunduğu hesaplanıp bu oranların birbirine bölünmesi ile olasılık oranı bulunmaktadır (Nicolaidis, 2011; Kagan ve ark. 2010a; Wapner ve ark. 2003). Yeni risk her seferinde önceki riskin olasılık oranı ile çarpılması ile elde edilir ve bu artık bir sonraki test için temel risk yerine geçer. Eğer testler birbirinden bağımsız değilse bu durumda birleşik olasılık oranı hesaplamak için multivariate testleri gibi daha karmaşık istatistiksel testlere gereksinim vardır (Wapner ve ark. 2003; Centini ve ark. 2005; ACOG, 2016; Kagan ve ark. 2010a; Nicolaidis, 2011).

Birçok fetal anöploidi riski, maternal yaş ile arttığı daha önce de belirtilmiştir. Bununla beraber anöploid fetüslerin gebelikte, euploid fetüslere göre ölme olasılığı daha yüksektir. Bu risk, ileri gebelik haftalarında azalır (Nicolaidis ve ark. 2003, 2004, 2011). 12. gebelik haftası ile doğuma kadar fetal ölüm oranları (ilk trimester tarama yapılanlarda) Trizomi 21 için yaklaşık % 30’dur. Trizomi 18 ve Trizomi 13 için % 80’dir (Hecht ve Hook, 1994; Halliday ve ark., 1995; Morris ve ark., 1999). Buna karşılık, euploid fetüslerde fetal ölüm oranı sadece % 1 ila 2’dir. Ayrıca Trizomi riski gebelik haftaları ilerledikçe azalır. Çünkü anöploid fetüslerin çoğu gebeliğin ilk evrelerinde kaybedilirler. 20 yaşında bir kadında, 12. gebelik haftasında fetal Trizomiler için tahmini riskler T21 için 1/1000, T18 için 1/2500 ve T13 için 1/8000’dür. Sırasıyla ve bu kadınların doğumda Trizomili bebek doğurma riskleri T21 için 1/1500, T18 için 1/18.000 ve T13 için 1/42.000’dir. Bununla beraber 35 yaşında bir kadında 12. gebelik haftasında aneuploidi riskleri sırasıyla; T21 için 1/250, T18 için 1/600 ve T13 için 1/1.800’dür. Aynı şekilde 35 yaşında bir gebenin doğumda anöploidili bebek doğurma riskleri ise; T21 için 1/350, T18 için 1/4.000 ve T18 için ise 1/10.000’dir (Nicolaidis ve ark., 2003, 2004, 2011). Bununla beraber diğer anöploidilerden olan Turner sendromunun anne yaşı ile bir ilgisi yoktur. Prevalansı 12. gebelik haftasında 1/1.500 ve 40. gebelik haftasında 1/4.000’dir. Diğer cinsiyet kromozomal anomalilerin (47, XXX, 47, XXY ve 47, XYY) görülme risklerinde de anne yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmaz. Fetal ölüm oranları öploid fetüslere göre daha yüksek değildir. Genel prevalansları yaklaşık 1/500’dür. Gebelik ilerledikçe azalmaz. Gebelikte Triploidi ile anne yaşı arasında da bir ilişki yoktur. Prevalansı 12. gebelik haftasında 1/2000’dir. Triploidilerde çok nadiren canlı doğum gözükür. Çünkü çoğu etkilenen fetüs 20. gebelik haftasından önce ölür. 1970’lerin başında, hamile kadınların sadece yaklaşık % 5’ini 35 yaş ve üstündeki gebeler oluşturuyordu. Bu gruptaki

toplam gebeliklerin yaklaşık % 30'u Trizomi 21 idi. Dolayısı ile anne yaşı temeline dayanan tarama ile yüksek risk grubu 35 yaş ve üzeri olarak tanımlandığında, tarama pozitiflik oranı %5'tir (ayrıca bu oran yanlış pozitif oranıdır, çünkü bu grubun büyük çoğunluğunda fetuslar normaldir) ve saptama oranı da (DR: detection rate) % 30'dur. Sonraki yıllarda, gelişmiş ülkeler arasında kadınların genel olarak evlenme yaşının ilerlemesine bağlı olarak daha ileri yaşlarda gebe kalma eğilimi söz konusudur. Böylece günümüzde gebelerin % 20'si 35 yaş üzerindedir ve bu gebeliklerin %50'sinde Down Sendromu görülmektedir (Nicolaidis, 2003, 2004, 2011).

### 1.3.2.2. *Kombine Test (İkili Test)*

#### 1.3.2.2.1. *Serum Biyokimyası*

Trizomik gebelikler, maternal serumda saptanan bazı fetoplasental ürünlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile karakterizedir. Birinci trimester taramasında kombine testte; anne yaşı, fetal NT, FKH ve serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombinasyonu ile T21 % 3 yanlış pozitiflik oranı ile yaklaşık % 90 oranında tanınabilmektedir. Serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümünde kullanılan cihazlar, gebelik yaşı, annenin ağırlığı, etnik kökeni, sigara kullanımı ve gebe kalma yönteminden etkilenir. Hastaya-özgün riskin doğru olarak hesaplanması için ölçülen s $\beta$ -HCG ve PAPP-A değerlerinin belirtilen değişkenlere göre düzeltilmiş olması gerekir. Her bir ölçüm düzeyi öncelikle aynı maternal kilo, sigara içme durumu, etnisite ve konsepsiyon metoduna sahip benzer gebeliklere spesifik MoM değerlerine dönüştürülür. Siyah ırktan olan kadınlarda PAPP-A düzeyi beyaz ırktan olan kadınlardan yaklaşık %60 daha yüksektir. Etnik köken dikkate alınmamış olsa siyah kadınlardaki gerçek Trizomi 21 riskinin yanlış olarak gerçekte olduğunun çok altında hesaplanması söz konusu olabilir. Sigara içen kadınlar ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile olan gebeliklerde PAPP-A düzeyi düşüktür. Bu da Trizomi 21 riskinin artığına dair yanlış bir yorumlamaya ve önemli oranda yüksek yanlış pozitifliğe neden olur (Snijders ve ark. 1997, 1998; Souka ve ark. 1998; Spencer ve ark. 1999, 2000).

Trizomi 21'li gebelikler, normal gebelikler ile karşılaştırıldığında serbest  $\beta$ -hCG'i anne serumunda yaklaşık iki kat daha yüksektir ve aradaki farklılık 13. haftada, 11. haftadan daha fazladır. PAPP-A değeri ise yaklaşık olarak yarıya düşmüştür ve aradaki farklılık 11. haftada, 13. haftadan daha fazladır. 11. haftadaki PAPP-A'nın normal gebeliklerden farklılığı, 13. haftada serbest  $\beta$ -hCG'nin farklılığından daha fazladır. USG olmadan, anne yaşı ve serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kullanılarak Trizomi 21 taramasındaki, saptama oranı %65, yanlış pozitiflik oranı %5'tir (Cuckle ve Benn, 2009). Böylece, bütün olarak biyokimyasal tarama 11. haftada, 13. haftadan daha iyi bir performansla sahiptir.

Trizomi 18 ve 13, Trizomi 21'den sonra ikinci ve üçüncü en yaygın kromozomal anomalilerdir. 11-13 haftada Trizomi 18 ve 13'ün Trizomi 21'e göre rastlanma olasılığı sırasıyla, yaklaşık olarak %1-2.5 ve %1-7'dir. Her üç Trizomi de ilerlemiş anne yaşı, artmış fetal NT ve düşük anne serum PAPP-A seviyesi ile ilişkilidir. Trizomi 21 için birinci trimester kombine tarama testinin faydalı bir sonucu Trizomi 18 ve 13'ün erken tanısıdır. Yanlış pozitiflik oranı % 3 ile Trizomi 21 için saptama oranı % 90 ve Trizomi 18 ile 13 için ise yaklaşık % 75'dir (Cuckle ve Benn, 2009).

Fetal anöploidi olan gebelikler; AFP, serbest  $\beta$ -hCG, inhibe A ve konjuge olmayan estriol (uE3) ve PAPP-A gibi değişik maternal fetoplasental ürünlerin serum konsantrasyonları ile ilişkilidir (Merkatz ve ark., 1984; Canick ve ark., 1988; Macri ve ark., 1990; Van Lith ve ark., 1993; Brambati ve ark., 1993; Aitken ve ark., 1996). Maternal serum biyokimyasını kullanarak yapılan Down Sendromu taramalarında ölçülen konsantrasyon birimleri, o gebelik haftasında etkilenmemiş gebeliklerin değeri olan medyanlarının

ortalaması (MoM) adı verilen değere dönüştürülür. T21'li gebeliklerdeki log10 (MoM)'ın Gaussian dağılımından normal etkilenmemiş gebeliklerinki çıkartılarak anne yaşından kaynaklanan önceki T21 riski modifiye edilmiş olur. Böylece serum biyokimyasınında içinde olduğu hasta spesifik olasılık oranı (likelihood ratio) hesaplanmış olur (Nicolaides, 2011).

Son 15 yılda, biyokimyasal testler daha çok ilk trimester taramasında kullanılmaya başlanmıştır. Çünkü T21 tarama performansı, fetal NT kalınlığının ultrasonda ölçülmesi ve serum biyokimyasal belirteçleri (fb-HCG, PAPP-A) birleştirildiğinde, ikinci trimesterde serum biyokimyası ile yapılan tarama testlerine göre daha üstündür. Daha önce de belirtildiği gibi bu plasental ürünlerin ölçülen serum konsantrasyonları ırk, kilo, sigara içmek gibi maternal özelliklerden etkilenir. Ayrıca serum biyokimyasal ölçümlerinin analizi için kullanılan reaktiflerden de sonuçlar etkilenebilir (Kagan ve ark., 2008a, Nicolaides ve ark., 1992, 2003, 2004, 2011). Sonuç olarak, risk hesaplamalarında bu özelliklerin etkilerini göz önünde bulundurmak gerekir. Dolayısıyla serum biyokimyasal belirteçlerini normal gebeliklerdeki değerleri ile karşılaştırmadan önce MoM değerlerine çevrilmesi gerekmektedir (Kagan ve ark., 2008a). Öploid gebeliklerde, ortalama serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A için MoM değeri 1,0'dir. Tüm gebeliklerde, Trizomi 21'de ortalama serbest  $\beta$ -hCG 2.0 MoM ve ortalama PAPP-A 0.5 MoM'dır ve ikisi de gebelik haftasıyla birlikte artar.

Trizomi 21'li veya öploid gebeliklerde serbest  $\beta$ -hCG veya PAPP-A ile fetal NT arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu nedenle ultrasonografik ve biyokimyasal belirteçlerin her ikisi kombine edilebilir. Bu şekilde herhangi birinin tek başına kullanılmasından çok daha etkili tarama sağlanmış olur (Brizot ve ark., 1994, 1995; Noble ve ark., 1995; Spencer ve ark., 1999). Pek çok müdahale çalışmaları göstermiştir ki % 5 yanlış pozitif oranı ile ilk trimesterde kombine test, Trizomi 21'li gebeliklerinin yaklaşık % 90'ını tanımlar (Krantz ve ark., 2000; Bindra ve ark., 2002; Schuchter ve ark., 2002; Spencer ve ark., 2003c; Wapner ve ark., 2003; Nicolaides ve ark., 2005; Ekelund ve ark., 2008; Kagan ve ark., 2009a; Leung ve ark., 2009).

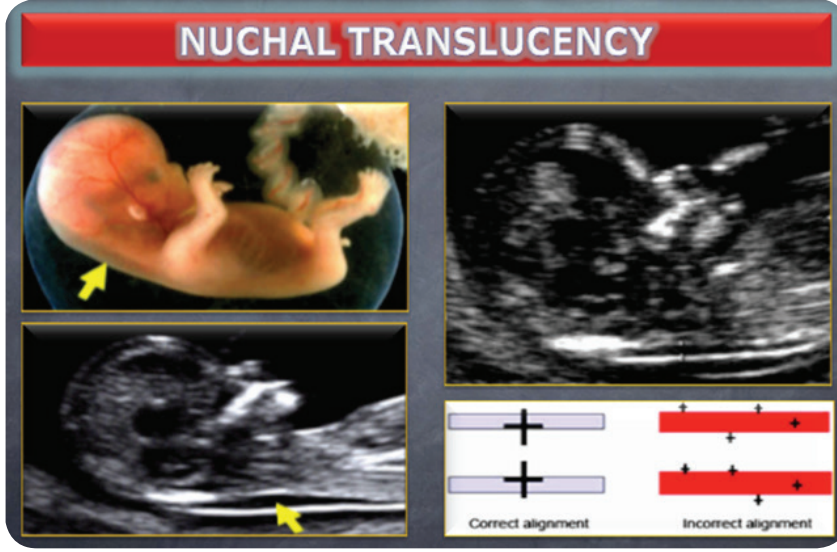
### 1.3.2.2.2. Ense Saydamlığı (Nuchal Translucency(NT))

Ense saydamlığı (NT), normal olarak gebelik haftası arttıkça artar. 3 mm veya % 99 persentil üzeri NT ölçümü, artmış NT olarak kabul edilmektedir (Nicolaides ve ark. 1992a, 1992b, 1996, 1998; Nicolaides, 2004, 2005, 2011). Tek başına artmış anöploidi ve yapısal malformasyon riski ile alakalıdır (Noble ve ark., 1995; Pandya ve ark., 1995a; 1995b; Sebire ve ark., 1996a-b, 1997). NT artışına rağmen karyotip normal geldiğinde fetal kayıp riskinde artış ile birlikte özellikle kalp anomalileri gibi yapısal anomalilere ve genetik sendromlara rastlanabilmektedir (Snijders ve ark. 1998; Souka ve ark. 1998; Spencer ve ark. 1999, 2000). Artmış NT ile birlikte normal karyotip tespit edildiğinde, ikinci trimesterde ayrıntılı fetal ultrasonografik değerlendirme ve fetal ekokardiografik inceleme önerilmektedir (Tul ve ark., 1999; Vandecruys ve ark., 2005; Wright ve ark., 2008).

#### 1.3.2.2.2.1. Ense Saydamlığı (NT) ölçümü

Ense saydamlığı (NT) gebeliğin birinci trimesterinde fetal ensede birikmiş sıvının ultrasonografik görünümüdür. Septali olup olmamasına veya sadece ensede bulunmasına veya tüm fetusu zar gibi sarmasına bakmaksızın translusensi terimi olarak kullanılmaktadır. Kromozomal ve diğer anomalilerin olasılığı, NT'nin görünümünden daha çok büyüklüğüne bağlıdır. İkinci trimesterde genellikle saydamlık geriler. Çok az olguda ise ya ensede ödem ya da generalize hidropsu veya hidropssuz kistik higromaya dönüşür (Nicolaides ve ark., 1992). NT ölçümü Şekil 2'de gösterilmiştir (www.fmf.org).





**Şekil 1. Ense Saydamlığı (Nuchal Translucency) Ölçümü**

Fetal NT'nin ölçümü için en uygun gebelik haftası 11-13+6 haftadır. Baş-popo mesafesi (BPM) en az 45 mm ve en fazla 84 mm olmalıdır (Şekil.1; www.fmf.org). NT taraması sırasında birçok major fetal anomali tanınabilir. Tarama sonucunda yüksek riskli saptanan gruba tanı için invaziv test uygulanması gereklidir. 11. gebelik haftasından önce yapılan koryonik villüs örnekleme, transvers ekstremite redüksiyonu ile ilişkilidir (Nicolaidis ve ark., 1992; www.fetalmedicine.org).

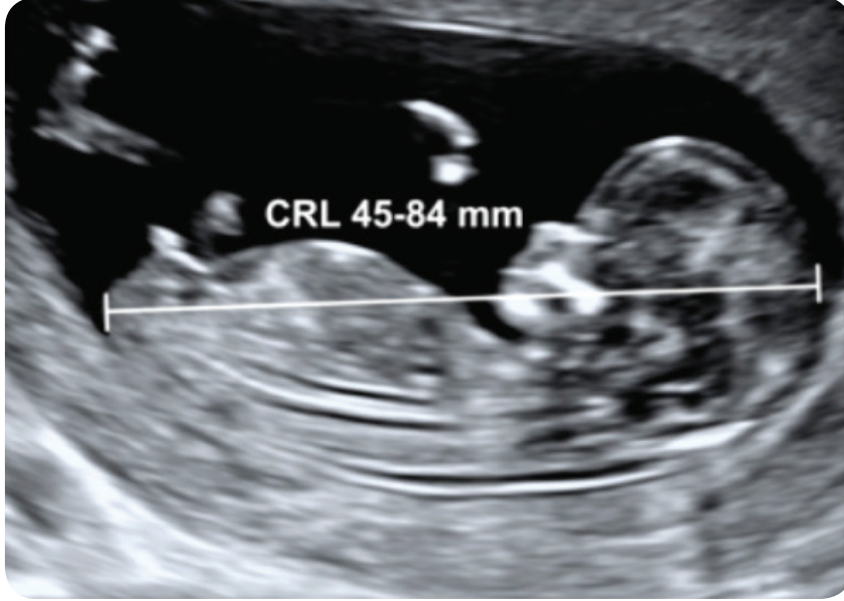
Tarama için üst limit olarak 13.+ 6gün haftanın seçilme nedenleri ise şu şekilde özetlenebilir (Nicolaidis ve ark., 1992):

- ▶ Etkilenmiş fetüsün saptanması durumunda gebelik terminasyonunu ikinci trimesterdense birinci trimesterde önermek, komplikasyon riskini azaltmaktadır.
- ▶ Kromozomal anomalili fetüslerde ensede anormal olarak birikmiş sıvının insidansı 13. haftadan sonra düşer ve testin duyarlılığı azalır.
- ▶ Fetüs vertikal pozisyonu nedeniyle ultrasonografi ile uygun kesitin ve doğru ölçümün alınması 13. haftadan sonra zorlaşır.

Ense saydamlığı ölçülürken dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdaki şekilde sıralabilir;

- ▶ Görüntünün büyüklüğü, fetal baş ve göğüs kafesinin üst kısmı tüm ekranı kaplayacak şekilde büyütülmelidir (Şekil 2).
  - Fetüsün mid sagittal kesiti alınmalıdır.
  - Fetüs nötral pozisyonda, baş spinal kord ile aynı hizada olmalıdır. Eğer fetal boyun hiperekstansiyonda ise ölçüm yanlış olarak artmış ve boyun fleksiyonda ise yanlış olarak azalmış olacaktır.
- ▶ Fetal cilt ile amniyon zarının ayırt edilmesine dikkat edilmelidir.
- ▶ Saydamlığın en geniş olduğu bölge, her zaman ölçülmelidir (Şekil 2).
- ▶ Cilt ve yumuşak doku arasındaki cilt altı sıvı (NT) servikal omurlar üzerinde en geniş olduğu yerden

ölçülmelidir. Artı şeklindeki kaliperler NT kalınlığını tanımlayan beyaz çizgilerin hemen üzerine, çizgiden ayırt edilemeyecek şekilde yerleştirilmeli ve sıvı görünümünün üzerine kaliperler temas etmemelidir (Nicolaidis ve ark. 1992; www.fetalmedicine.org).



**Şekil 2. Baş Popo Mesafesinin (CRL/BPM) Ölçümü ve NT Ölçümü İçin Sınırları**

- ▶ Görüntüyü büyütürken gain ayarını düşürmek (dondurulduktan önce veya sonra) önemlidir. Gain ayarının düşürülmesi ile NT çizgileri daha net belirir ve bu kaliperleri bulanık, net olmayan ve gerçekte olduğundan daha dar görünebilecek NT çizgileri üzerine yerleştirme hatasından koruyarak NT'nin olduğundan küçük ölçülmesine engel olur.
- ▶ Tarama sırasında birden fazla ölçüm alınmalı ve tüm bu kriterlere uyan en büyük ölçüm veri tabanına kaydedilmelidir.
- ▶ Göbek kordonu, olguların %5'inde fetal boyuna dolanmış olabilir. Bu bulgu yanlış olarak artmış NT ölçümüne neden olabilir. Bu olgularda kordonun bulunduğu yerin altından ve üstünden yapılan ölçümler birbirinden farklıdır ve bu iki ölçümün, risk hesaplamasında, aritmetik ortalamasının kullanılması daha uygundur (Nicolaidis ve ark. 1992).

BPM arttıkça normal-öplid fetüslerde NT'de artar. Trizomi 21'li fetüslerin %75-80'inde NT kalınlığı normal oranların 95. persentilinin üzerindedir. Trizomi 21'li fetüslerde NT kalınlığı ile anne yaşı arasında ilişki yoktur ve birbirinden bağımsızdır. Ancak kromozomal anomaliler için etkili bir ilk trimester tarama testi sağlamak için anne yaşı ile fetal NT birleştirebilir (Nicolaidis, 2011).

Her bir BPM ölçümü için, her NT ölçümü bir "olasılık oranı" ifade eder ve bu oran, maternal yaş ve gebelik haftasına bağlı olarak hesaplanan basal risk ile çarpılarak gebenin kromozomal anomalili fetüse sahip olma riski "yeni risk" olarak belirlenir. NT arttıkça 'olasılık oranı' artar ve böylece 'yeni risk' de artmış olur. Aksine, NT küçüldükçe 'olasılık oranı' küçülür ve böylece 'yeni risk' azalır. 20 yaşında NT kalınlığı artmış ölçülen bir kadının kromozomal anomalili fetüse sahip olma riski, 40 yaşındaki NT kalınlık ölçümü düşük olan bir kadına göre daha yüksektir (Nicolaidis, 2011).

Öploid fetüslerde NT kalınlığı:

- ▶ NT Ortalaması 1., 5. ve 95. persentile kadar fetal BPM ile artıkça artar,
- ▶ 99. persentil yaklaşık 3.5 mm olup BPM ile değişmez.

Bu bulguları açıklamanın en iyi yolu fetal NT'nin şu iki dağılımının karışımını izlemesine bağlı olabilir:

- ▶ BPM'ye bağımlı,
- ▶ BPM'den bağımsız,

NT'nin miks modelinde, NT'nin BPM'ye bağımlılık gösterdiği dağılım, kromozomal anomalili ve öploid fetüslerde benzerdir. Fakat bu dağılım öploid grupta daha genişken (yaklaşık %95) kromozomal anomali bulunan grupta daha küçüktür ve Trizomi 21, 18, 13 ve Turner için sırasıyla; yaklaşık %5, %30, %15 ve %20'dir. Aksine, gebelik yaşı yani BPM ile değişmeyen NT dağılımı birinci olarak, öploid fetüslerde daha küçük, kromozomal anomalili fetüslerde daha geniştir ve ikinci olarak, median NT değeri farklı olup bu değer öploid grupta 2.0 mm iken Trizomi 21, 18, 13 ve Turner da sırasıyla 3.4 mm, 5.5 mm, 4.0 mm ve 9.2 mm'dir (Nicolaidis, 2011).

Artmış NT patofizyolojisi ise şu şekilde açıklanabilir; NT kalınlığı heterojen bir grup oluşturan birçok durumla ilişkilidir. Bu da ensedeki cilt altı sıvı birikiminin altta yatan birden fazla mekanizma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Olası mekanizmalar:

- ▶ Kardiyak defektler / disfonksiyon,
- ▶ Baş boyunda venöz göllenme,
- ▶ Eksraselüler matriks kompozisyonunda değişiklik,
- ▶ Lenfatik drenajda yetersizlik,
- ▶ Fetal anemi,
- ▶ Fetal hipoproteinemi,
- ▶ Fetal enfeksiyon

şeklinde sıralabilir.

Kardiyak disfonksiyonun, NT'de artışa neden olacağını düşündüren hipotezler şu şekilde sıranabilir;

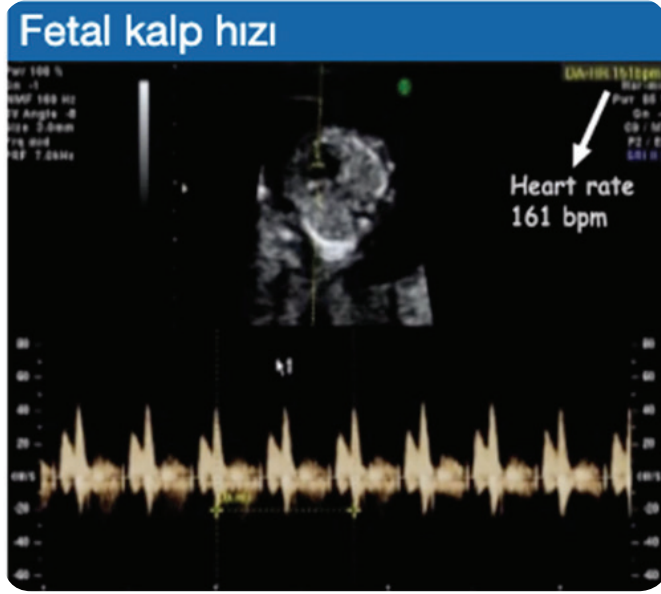
- ▶ Kromozom anomalili ve öploid fetüslerin her ikisinde de artmış NT ve kardiyak defekt arasında yakın bir ilişki vardır. Artmış NT saptanan fetüslerde major kardiyak defekt olsa da olmasa da doppler bulguları triküspit regürjitasyonu ve duktus venozusta geri akım ile karakterizedir. Baş boyunda venöz konjesyon; amniyon rüptürde, fetal vücudun gelişimi sırasında sıkışıp dolaşımının bozulmasına bağlı olarak, diyafragma hernilerindeki üst mediastinal kompresyona bağlı olarak veya iskelet displazilerinde göğüs kafesinin dar olması, nedenlerinden kaynaklanabilir (Nicolaidis, 2011).
- ▶ Artmış NT için olası bir başka mekanizma da juguler lenfatik keselerde genişleme olmasıdır. Bu venöz sistemle bağlantının gelişmesinde bir gecikme, primer anormal dilatasyon veya lenfatik ve venöz sistem arasındaki akıma engel olan lenfatik kanal proliferasyonu sonucu meydana gelir. Turner

sendromlu fetüslerin nukal derisinin immuno-histokimyasal çalışmaları, üst dermisteki lenfatik kanalların hipoplastik olduğunu göstermiştir. Kromozomal olarak normal, artmış NT'li fetüslerde lenfatik drenajdaki yetmezlik hipoplastik ya da aplastik lenfatik kanallara bağlıdır ki bu da Noonan Sendromu ve konjenital lenf ödemle ilişkili bulunmuştur. Konjenital nöromusküler bozukluklarda, örneğin fetal akinezi deformasyon sekansı, myotonik distrofi ve spinal muskular atrofide, artmış NT, azalmış fetal harekete bağlı olarak yetersiz lenfatik drenajın sonucu olabilir (Nicolaidis ve ark, 2005).

- Fetal anemi, hemoglobin defisiti 7 g/dl'den fazla olduğunda gelişen hiperdinamik dolaşım ve fetal hidrops ile ilişkilidir. Bu hem immün ve hem de non-immün hidrops fetalis için doğrudur. Fakat eritrosit izoimmunizasyonunda şiddetli fetal anemi, gebeliğin 16. haftasından önce gelişmez çünkü fetal retiküloendotelial sistem antikorla kaplı eritrositleri yıkmak için henüz immatürdür. Bu nedenle eritrosit izoimmunizasyonunda NT artışı izlenmez. Tersine, fetal aneminin genetik nedenleri varlığında ( $\alpha$ -thalassemi, Blackfan-Diamond Anemisi, Konjenital Erithropoietik Porfırya, Diserithropoietik Anemi, Fankoni anemisi) ve konjenital enfeksiyonla ilişkili anemilerde artmış NT mevcut olabilir. Fetal hipoproteinemi hem immün ve hem de non-immün hidrops fetalisin patofizyolojisinde rol oynar. Birinci trimesterde proteinüriye bağlı hipoproteinemi konjenital nefrotik sendromlu fetüslerdeki artmış NT'nin altta yatan nedeni olabilir (Nicolaidis ve ark. 1992, 2005; Nicolaidis, 2011).
- İkinci veya üçüncü trimesterde 'nedeni açıklanamayan' fetal hidropsların %10'u, yeni geçirilmiş maternal enfeksiyon ve bunun paralelinde gelişen fetal enfeksiyon ile karakterizedir. NT'de artış saptanan öploid gebeliklerde, sadece %1.5 kadın yeni geçirilmiş enfeksiyon bulgularına sahiptir ve fetüs nadiren enfektedir. Bu nedenle, NT de artışın saptandığı gebeliklerde TORCH grubu organizmalarla maternal enfeksiyon prevalansı genel popülasyondan daha yüksek değildir. NT de artışın saptandığı fetüslerde, NT ikinci veya üçüncü trimesterde nukal ödem veya generalize hidropsa ilerlemedikçe, annede fetal enfeksiyon taramasına gerek yoktur. NT de artışa neden olan tek enfeksiyon olarak Parvovirus B19 rapor edilmiştir. Burada NT de artış, hemopoezis supresyonuna bağlı olarak gelişen fetal anemi ya da miyokardial disfonksiyon sonucu görülür (Nicolaidis ve ark. 1992a,b; Nicolaidis, 2011).

#### 1.3.2.2.3. Fetal Kalp Hızı (FKH) ölçümü

Kalp atım hızı ultrasonografi cihazdaki yazılım programı ile hesaplanır. Fetal kalp hızının (FKH) ölçümü için 6 ile 10 kardiyak siklus elde etmek için fetal hareketlerin izlenmediği sırada Pulse Doppler Dalga akımı kullanılır. Bu sırada kalbin transvers veya uzunlamasına kesiti alınmalıdır (Şekil 3, [www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)).

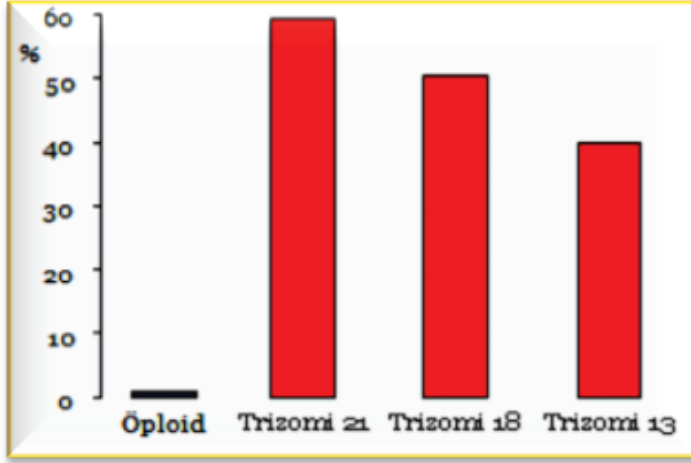


**Şekil 3. Fetal Kalp Hızı ölçümü**

Normal gebelikte FKH, 5. gebelik haftasında yaklaşık 110 bpm'ye 10. gebelik haftasında ise 170 bpm'ye yükselir ve sonra tedricen 14. haftada 150 bpm'ye düşer. FKH, T13'de anlamlı şekilde artmaktadır. Dolayısı ile FKH'nin istatistiksel risk hesaplamasına eklenmesi ilk trimesterde kromozomal anomalilerin taramasında kombine testte (biyokimyasal ve sonografik taramada) Trizomi 21 ve 18 tanısına küçük bir katkı sağlarken, Trizomi 13 tanısında önemli bir katkı sağlar. Ek olarak, FKH'nin değerlendirilmesi Trizomi 18 ve Trizomi 13 ayırımında önemlidir. Çünkü artmış fetal NT, azalmış serum fβHCG ve PAPP-A sonuçları her iki kromozomal anomalide de benzerlik gösterirken FKH T13'de artar. Bu nedenle, FKH ikisi arasında ayırımı önemlidir.

#### 1.3.2.2.4. Nazal Kemik (Nasal Bone (NB)) Ölçümü

Dr. Lagdon Down'un orijinal yazısında gelişimsel geriliğe ek olarak bu kişilerde tespit ettiği diğer bir özellik burunlarının küçük olmasıydı (Lagdon Down 1886). Sürpriz olmayan bir şekilde Trizomi 21'li fetusların çoğunda burun kemiği küçük veya yoktur (Nicolaidis, 2011; Cicero ve ark, 2001). Nazal kemik ultrasonda 11. haftadan itibaren görülebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre nazal kemik Trizomi 21'li fetusların %73'ünde izlenmemektedir (Cicero ve ark. 2006; Kagan ve ark. 2009). Kombine ilk trimester taramaya (NT+maternal biyokimyasal markırlar) nazal kemik değerlendirmesi eklendiğinde testin Trizomi 21'i saptama hızı(DR) değişmemekle birlikte yanlış pozitifliği(FPR) %5'ten %2.5'e inmektedir (Nicolaidis ve ark. 2013). Birinci trimester nazal kemik değerlendirmesi teknik olarak uğraştırıcıdır ve tecrübe gerektirmektedir. Bu yüzden nazal kemik değerlendirmesinin kombine test riski 1/100 ila 1/1000 arasında çıkan orta riskli grupta ihtimal belirteci olarak kullanılması önerilmektedir (Cicero ve ark. 2006; Kagan ve ark. 2009; Nicolaidis, 2011). Şekil 5'te nazal kemiğin olmamasının normal popülasyonda ve fetal kromozomal anomalilerdeki dağılımı gösterilmiştir.



Öploid fetüslerde %1-3

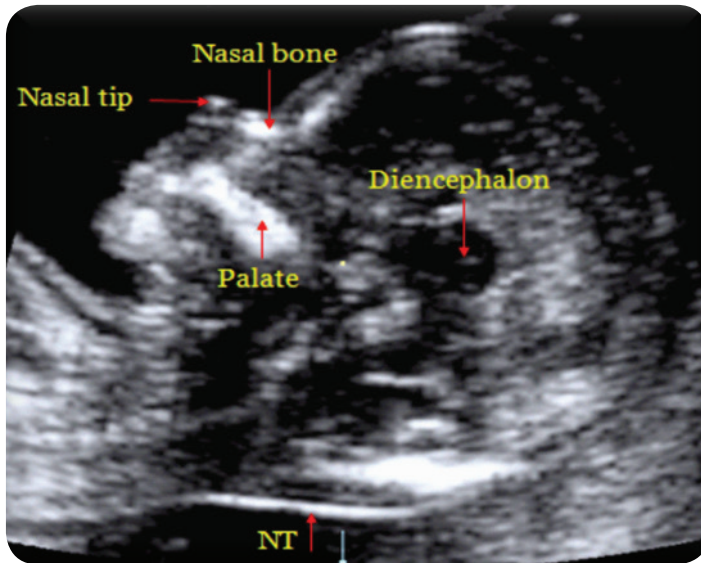
Trizomi 21'li fetüslerde %60

Trizomi 18'li fetüslerde %50

Trizomi 13'lü fetüslerde %40

#### Şekil 4. Nazal Kemiğin Olmamasının Normal Popülasyonda ve Fetal Kromozomal Anomalilerdeki Dağılımı

Fetal burun kemiğinin incelenmesi için gebeliğin 11.+0 – 13.+6 gün haftasında ve BPM'si 45-84 mm arasında olmalıdır (Nicolaidis, 2011; www.fetalmedicine.org). Nazal kemik ölçümü için görüntü fetal baş ve göğüs kafesi tüm ekranı kaplayacak şekilde büyütülerek fetal profilin mid-sagittal kesiti elde edilmelidir. Ultrason probu burun yönüne paralel olmalı ve prob nazikçe burnun bir yanından diğer yanına eğilmelidir. Bu kriterler tatmin edici bir şekilde elde edildiyse burun seviyesinde üç ayrı hat görülür. Şekil 6'da fetal nazal kemiğin 11-14 hafta ultrasonografik incelemesi gösterilmiştir.



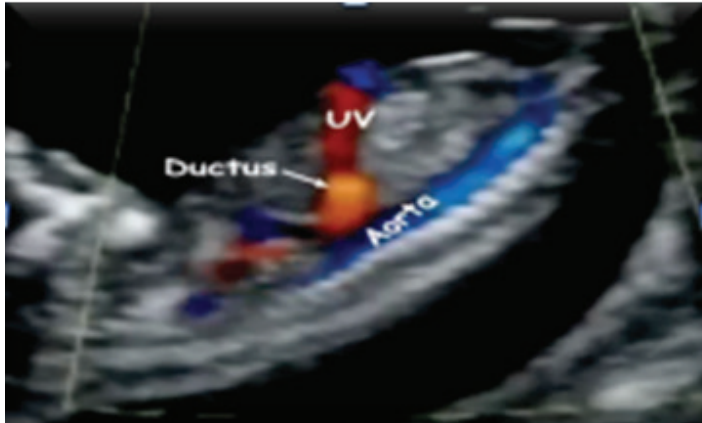
#### Şekil 5. Fetal Nazal Kemiğin 11-14 Hafta Ultrasonografik İncelemesi

Kaynak: www.fetalmedicine.org

- ▶ Üst kısımdaki beyaz çizgü hattı cildi gösterir.
- ▶ Alt hat ki üstteki ciltten daha kalın ve daha ekojeniktir, burun kemiğini gösterir.
- ▶ Kemiğin önünde ve daha yüksek seviyedeki üçüncü hat ise burun ucunu gösterir.
- ▶ Burun kemiği üstteki ciltten daha ekojenik görünüyorsa ise “burun kemiği var” olarak değerlendirilir. Eğer görülemiyor veya ekojenitesi cilt ile aynı ya da daha az ise “burun kemiği yok” olarak değerlendirilir.

#### 1.3.2.2.5. Duktus Venosus (DV) Ölçümü

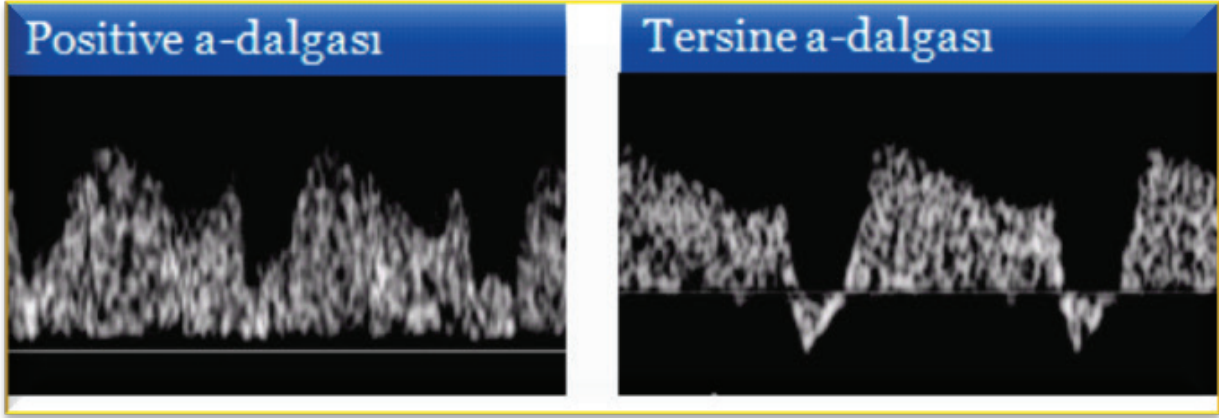
Duktus venosus, vena cava inferior ile umbilikal ven arasındaki bağlantıyı sağlayan kısa bir damardır. Oksijenize kanın tercihen beyne şantlanmasında kritik rol oynar. Plasentadan gelen oksijenize kanın yaklaşık % 20'si karaciğeri by-pass ederek doğrudan kalbe gider. Sağ atriumdan girdikten sonra foramen ovale ile sol atriuma, sol ventrikül ve aortaya geçer. Duktus venosus doğumdan birkaç dakika sonra kapanır. Ancak bu preterm doğumlarda daha uzun sürebilir. Duktus venosus umbilikal venden iyi oksijenlenmiş kanı koroner ve serebral sirkülasyona yönlendirir. Duktus venozusta ters a dalgası şeklinde anormal kan akımı izlenmesi Trizomi 21'li fetüslerin %80'inde gözlenirken öploid fetüslerin %5'inde görülmektedir. 11-13. haftalarda tersine a-dalgası fetüslerin yaklaşık %4'ünde bulunur (Maiz ve ark. 2009; Matias ve ark. 1998; www.fetalmedicine.org).



Şekil 6. Duktus Venosus Doppler Akım Görünümü

Kaynak: [www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)

Duktus venozusdaki kan akımı yüksek velositeye sahip ventriküler sistol (S-dalgası) ve diastol (D-dalgası) atriyal kasılma (a-dalgası) sırasında ileri akım paternleri Şekil 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 7. Normal ve Anormal Duktus Venosu Akım Doppler Parametreleri**

Duktus venozusdaki akımın değerlendirilmesi için de gebelik haftası 11+0-13+6 haftalarda ve BPM 45-84 mm arasında olmalıdır. Umbilical ven, duktus venozus ve fetal kalbi göstermek için renkli akım haritalaması kullanılmalıdır. DV değerlendirilebilmesi için fetus hareket etmiyor olmalıdır. Görüntü; fetal göğüs kafesinin ve abdomenin tüm ekranı kaplayacak şekilde olmalıdır. Fetüsün sağ ventral mid-sagittal kesiti alınmalıdır. Komşu ven artefaktlarından kaçınmak için pulse doppler küçük (0.5-1.0 mm) olmalı ve sarımsı aliasing alanına yerleştirilmelidir. İnsonasyon açısı 30 dereceden az ve tüm dalga formunu gösterebilmek için filtre düşük frekansta (50-70 Hz ) olmalıdır. Dalga formunun daha geniş yayılarak a-dalgasını daha iyi değerlendirebilmek için süpürme hızı (sweep speed) yüksek (2-3 cm/s ) olmalıdır.

Normal ve anormal duktus venozusun akım doppler parametrelerine bakacak olursak (şekil 7, 8) ; Duktus venozusdaki kan akımı karakteristik dalga formu;

- ▶ Yüksek velositeye sahip ventriküler sistol (S-dalgası) ve diyastol (D dalgası)
- ▶ Atriyal kasılma (a-dalgası) sırasında ileri akım

Duktus venozustaki kan akımının kalitatif değerlendirmesi a-dalgasının görünümü temel alınarak yapılır:

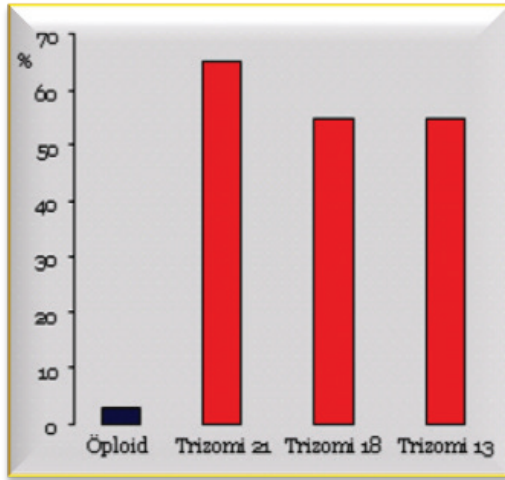
- ▶ Pozitif veya yok (normal)
- ▶ Tersine dönmüş (anormal)

Eğer pulse Doppler örneklemesinin genişliği 1.0 mm'den daha fazla ise dalga formu görüntüsü içine komşu venülerin akım dalgaları kontamine olabilir. Diğer yandan pulse doppler tam olarak duktus venozusun üzerine yerleştirilmemiş ise tersine a-dalgası bulgusu saptanabilir. Ters a-dalgası şu durumlarda artış gösterir:

- ▶ 11. haftada inceleme yapılıyorsa,
- ▶ Fetal nukal translusensi artmış ise,
- ▶ Anne serum PAPP-A düzeyi düşük ise,
- ▶ Anne siyah ırktan ise.

Ayrıca tersine a-dalgası; kromosomal anomaliler, kardiyak defektler ve fetal ölüm patolojileri ile ilişkilidir. Ters a-dalgasının pozitif olduğu vakaların %80 'i normal gebeliklerdir([www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)).





#### 11-13 haftada ters a-dalgası

- ▶ Euploid 3%
- ▶ T21 65%
- ▶ T18 55%
- ▶ T13 55%

### Şekil 8. Anormal Ductus Akım Doppler Bulgusunun Normal ve Kromozomal Anomalili Fetüslerde Dağılımı

Ductus venozus akımının Trizomi 21 taramasına eklenmesi konusunda iki strateji vardır. Bu stratejiler benzer saptama ve yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir. İlk stratejide, ductus venozus akımı tüm olgularda değerlendirilir. Bu, kromozom anomali performansını artırırken, aynı zamanda artmış kardiyak defekt ve fetal ölüm riskinin tanımlanması avantajlarını getirir. Diğer strateji ise ductus venozus akımının yalnızca fetal NT, FKH, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombine taraması sonrası orta riske sahip olan ara gruptur. Bunlar tüm toplumun yalnızca altıda biri (%15)'dir. Major kardiyak defektlerin sıklığı öploid fetüslerde yaklaşık 4/1.000'dir. Major kardiyak defektlerin riski eğer fetal NT yüksekse artar. NT'si artmış fetüslerde major kalp defekti riski ductus a-dalgası tersine ise artar.

11. haftadan doğuma kadar geçen sürede düşük yapma veya fetal ölüm riski yaklaşık %2'dir. 11-13. haftalarda, fetal ölümlü sonuçlanmış gebeliklerde ters a-dalgası prevalansı %10, canlı doğumla sonuçlanmış gebeliklerde ise %4'ten azdır (Maiz ve ark. 2009; Matias ve ark. 1998).

Fetal ölüm riski ;

- ▶ Duktus venozus a-dalgası tersine olması,
- ▶ Anne serum PAPP-A düzeyi düşük olması,
- ▶ Anne siyah ırktan olması,
- ▶ Anne obez olması

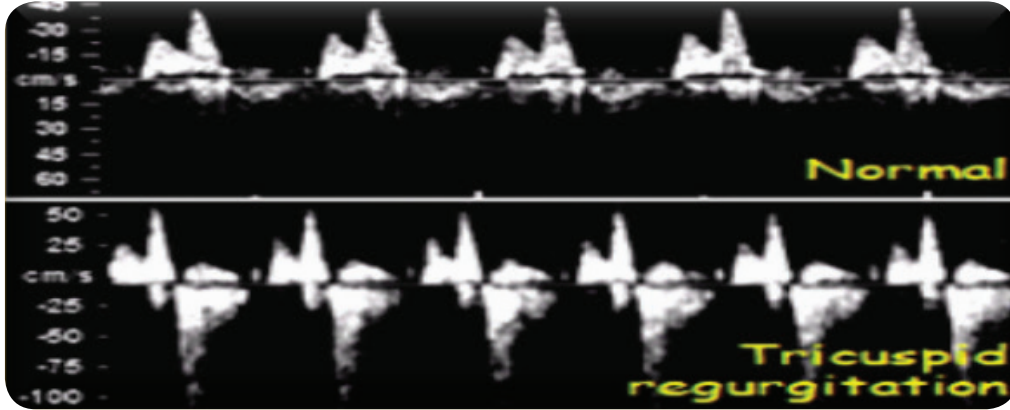
durumlarında artar.

#### 1.3.2.2.6. Triküs pit Regurjitasyon (TR) Ölçümü

Triküs pit regurjitasyonu da risk değerlendirmesinde kullanılan bir metottür. Trizomili fetüslerin %74'ünde, öploid fetüslerin ise %7'sinde tespit edilmiştir (Faiola ve ark, 2005). İlk trimester kombine teste bu iki ultrasonografik belirtecin eklenmesi ile birlikte testin saptama oranı %94'e çıkmaktadır. Ancak bu belirteçlerin değerlendirmesinin tecrübe gerektirdiği unutulmamalıdır (Falcon ve ark, 2006). Triküs pit

regürjitasyonu olan fetusların yaklaşık %70'inde kardiyak anomaliler vardır (Huggon ve ark. 2003; Kagan ve ark., 2009; www.fetalmedicine.org).

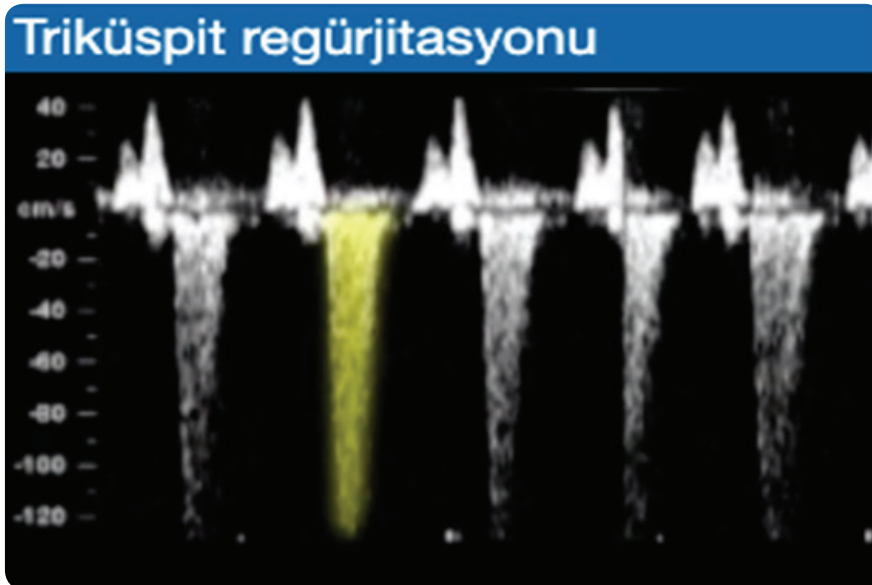
Triküspit akımın değerlendirilmesi de gebeliğin 11-13+6 haftalarında ve BPM'si 45-84 mm arasında yapılmalıdır. Aynı şekilde fetus hareketsiz olmalı, fetal toraks görüntüsü tüm ekranı kaplayacak şekilde büyütülmelidir. Fetal kalbin apikal dört-odacık görüntüsü elde edilmelidir.



**Şekil 9. Triküspit Akımın Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi**

*Kaynak: www.fetalmedicine.org*

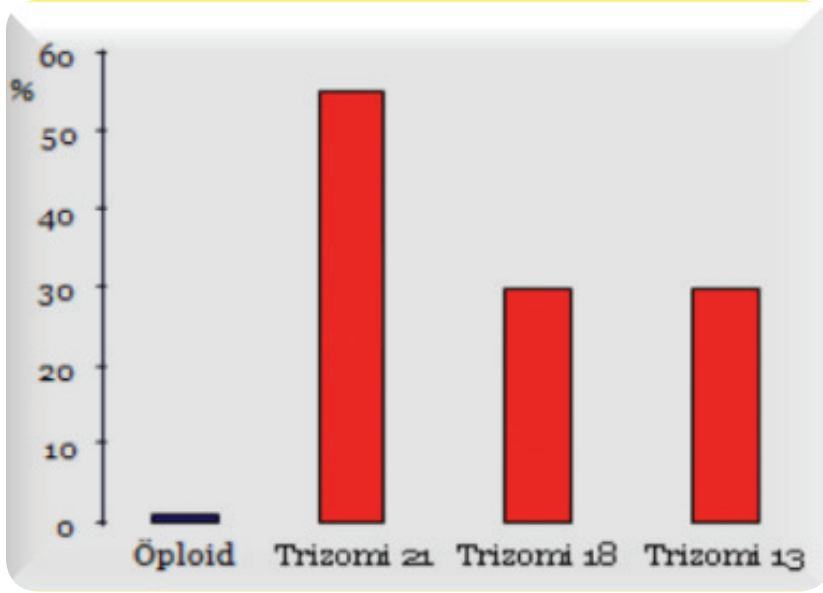
Şekil 9'da triküspit akımın normal ve regürjitasyon olduğu durumlar gösterilmiştir. Birinci trimesterde triküspit regürjitasyonu değerlendirmesinde güvenilir olmadığı için renkli akım haritalaması (colour flow mapping) kullanılmamalıdır. Pulse Doppler örnekleme geniş olmalı (2.0-3.0 mm) ve triküspit kapağı çaprazlayacak şekilde yerleştirilmeli ve insonasyon açısı ventriküler septum yönünden, akım yönüne doğru, 30 dereceden daha küçük olmalıdır (Nicolaidis, 2011; www.fetalmedicine.org).



**Şekil 10. Triküspit Regürjitasyonu**

*Kaynak: www.fetalmedicine.org*

Triküspit regürjitasyon tanısını koymak için; regürjitasyonun sistolün yarısı kadar olması ve velositenin 60 cm/s nin üzerinde olması gerekir (Şekil 10). Triküspit kapağın üç parçasından biri ya da birkaçında yetersizlik olabilir. Bu nedenle tüm kapağı değerlendirebilmek için örnekleme volümü kapak boyunca en az üç kez yerleştirilmelidir.



**Şekil 11. Triküspit Regürjitasyonunun Fetal Kromozomal Anomalilerde Görülme Sıklığı**

Şekil 11’de Triküspit regürjitasyonunun fetal kromozomal anomalilerde görülme sıklığı gösterilmiştir. 11-13 haftalarda triküspit regürjitasyonu;

- ▶ Öploid fetüslerde % 1,
- ▶ Trizomi 21’li fetüslerde % 55,
- ▶ Trizomi 18’li fetüslerde % 30,
- ▶ Trizomi 13’lü fetüslerde % 30’dur.

Triküspit regürjitasyonu, gebelik 13. haftada ve fetal nukal translusensi artmış ise daha sıklıkla görülür.

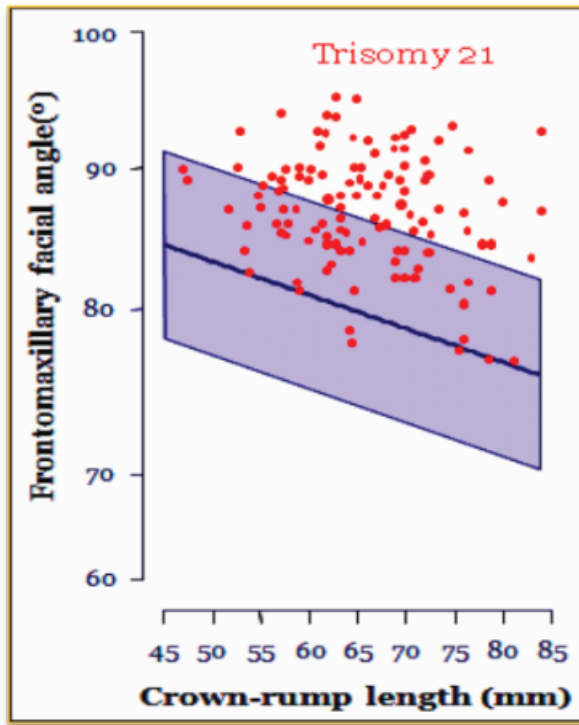
Benzer saptama oranı ve yanlış pozitiflik oranlarıyla triküspid akımının Trizomi 21 taramasına entegre olması iki strateji ile mümkün olabilir. Birincisi triküspit akımı tüm olgularda incelenmesidir. Diğeri ise triküspit akım; fetal NT, FKH, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombine tarama sonrası orta riske sahip olan ara grupta, ki bunlar tüm toplumun altıda biri (%15)’dir, incelenir (Huggon ve ark., 2003; Kagan ve ark., 2009).

Yukarıda da belirtildiği gibi major kardiyak defektlerin sıklığı öploid fetüslerde yaklaşık 4/1.000’dir. Major kardiyak defekt riski eğer fetal NT yüksekse artar. NT’si artmış fetüslerde major kalp defekt riski:

- ▶ Triküspit regürjitasyonu varsa artar.
- ▶ Triküspit akımı normale düşer.
- ▶ Eğer triküspit regürjitasyonu varsa, major defektler için fetal kalbin incelenmesi gerekir.

### 1.3.2.2.7. Yüz Kemik Açıları

Fetal kromozomal anomalilerde yüz kemik açıları ölçülmesi fikri London Down'nun 1886 yılında bu bebekleri tanımlarken “yüz kemik açıları geniş, düz yüzlüler” şeklinde bir tanımlasından doğmuştur (Down, 1866). Buna göre öploid fetüslerde ortalama yüz kemik açısı CRL (Crown-Rump Length) ile azalmaktadır. CRL 45mm iken ortalama yüz kemik açısı 84 derece iken, CRL 84mm olduğunda yüz kemik açısı 76 dereceye düşmektedir. Bunun aksine yüz kemik açısı arttıkça Down Sendromu başta olmak üzere fetal kromozomal anomali riskide artmaktadır (Plasencia ve ark., 2007). Yüz kemik açısının 95. persentilin üzerinde olduğunda fetal kromozomal anomali görülme yüzdeleri şekil 13’de gösterilmiştir (www.fetalmedicine.org)



Şekil 12. Yüz Kemik Açılarının Normal ve Down Sendromlu Fetüslardaki Dağılımı

### 1.3.2.3. Üçlü ve Dörtlü Test

**Üçlü ve dörtlü test** 15 hafta ile 22 hafta 6 gün arasında uygulanır. Uygulanma haftası laboratuvara bağlıdır. Bu testler NT ölçümü gibi özel bir ultrasonografik değerlendirme gerektirmemektedir ve ayrıca anöploidi riski vermeleri yanında açık nöral tüp defekti riski hakkında da bilgi vermektedirler (Nicolaidis, 2011; www.fetalmedicine.org).

**Üçlü test**, alfa fetoprotein, total hCG ve ankonjuge Estriolden oluşur. Trizomi 21 saptama hızı % 69 olup en düşük saptama hızına sahip testtir.

**Dörtlü test**, üçlü teste ek olarak dimerik inhibin-a analizini içerir. Trizomi saptama hızı %71’dir (Spencer ve ark. 2003a,b). Risk değerlendirmesinde bu analizlere ek olarak maternal yaş, kilo, ırk, diabet varlığı gibi etmenler de kullanılmaktadır. Her iki testin de Trizomi 21 saptama hızı birinci trimesterde yapılan

kombine testten düşüktür. Ayrıca testin ileri gebelik haftasında yapılıyor olması nedeniyle test sonucu pozitif çıktığında hastaya daha az seçenek kalmaktadır. İkinci trimester tarama testi için en uygun zaman 16-19 hafta arasındadır. Kan alınması sırasındaki gestasyonel yaşın doğru belirlenmesi önemlidir. Çünkü yanlış gestasyonel yaş hesaplamasına bağlı olarak testin güvenilirliği azalmaktadır (Hecht ve ark. 1994; Cuckle ve ark., 1999).

#### 1.3.2.4. Beşli Test

Beşli test, dörtlü tarama testi analizlerine ek olarak hiperglikolize hCG'yi içerir. Hiperglikolize hCG invaziv trofoblast antijeni olarak bilinmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, bu testin ikinci trimester tarama testinin performansını arttırdığı bildirilmiştir. Ancak diğer ikinci trimester tarama testleri ile güvenilirliğini karşılaştıran sınırlı bir veri mevcuttur (Nicolaidis ve ark., 2005).

#### 1.3.2.6. Entegre Tarama ve Serum Entegre Tarama

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin birlikte kullanıldığı testler **tümleşik test, ardışık test veya şarta bağlı aşamalı test** olarak adlandırılır. Her üç protokol de tarama testlerinin tek başına kullanılmasına göre daha yüksek saptama hızına sahiptir. Seçilen teste bağlı olarak, test sonucu ya ikinci trimesterde ya da ilk trimesterde belli koşullarda verilmektedir (Kagan ve ark., 2010a; Spencer ve ark. 2003a-c).

**Tümleşik taramada**, gebeye ilk trimester NT ölçümü ve biyokimyasal belirteçlerin içeren kombine test yapıldıktan sonra ikinci trimesterde dörtlü test yapılır ve ikinci trimesterde tek bir test sonucu alır. NT ölçümünün sertifikalı bir hekim tarafından yapılamadığı yerlerde veya NT ölçümünün maternal Vücut Kitle İndeksi (VKİ), fetal pozisyon gibi durumlara bağlı olarak uygun yapılamadığı durumlarda **serum entegre** test önerilebilir. Serum entegre testin saptama hızı entegre teste göre çok hafif düşüktür.

Entegre testin en büyük sıkıntısı hastanın sonucu ikinci trimesterde almasıdır. İkincisi de hastaların ikinci trimesterde kan testine gelmemeleridir. Pratikte bu uyumsuzluğun %25'lere varan bir oranda olduğu bildirilmiştir (Nicolaidis, 2011).

#### 1.3.2.7. Ardışık Tarama: Aşamalı ve Kontingent Tarama Protokolleri

1. Birincisi, Tümleşik (Integrated) Test: Tüm gebelere ilk trimesterde NT ve PAPP-A ve sonra ikinci trimesterde AFP, uE3, serbest  $\beta$ -hCG serum biyokimya testleri ve inhibin bakılıp, sonuçlarının bir araya getirilmesinden sonra yüksek riskli gebeliklere amniyosentez yapılmasına dayanan bir metottur (Nicolaidis, 2011).
2. İkincisi, Adım Adım Sıralı Tarama (Step-Wise Sequential Screening): Tüm hastalara birinci trimesterde NT, PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG ile taranması, yüksek risk sonucuna sahip gebelere CVS önerilmesi, düşük veya orta riskli olanlara ikinci trimesterde maternal serum AFP, uE3, serbest  $\beta$ -HCG ve inhibin bakılarak biyokimyasal tarama yapılması, ilk trimester taraması ile kombine edilmiş sonuçlara göre yüksek riskli olanlara amniyosentez önerilmesi esasına dayanır.
3. Üçüncüsü, şarta bağlı aşamalı tarama (Contigent Screening): Adım adım sıralı taramaya çok benzemektedir. Farkı bu taramada birinci trimester taramasından sonra ikinci trimester biyokimyasal tarama sadece orta riskli gebeliklere yapılmaktadır (Wright ve ark., 2004).

**Ardışık tarama;** ilk ve ikinci trimester testleri kombine ederek daha yüksek bir saptama hızı elde etmekte ve hastalara birinci trimesterde test riski sonuçlarını vererek daha fazla takip seçeneği sunmaktadır. **Aşamalı ardışık tarama** testinde ilk trimester analizleri ve NT taraması uygulanarak hastalara ön bir risk tahmini verilir. Eğer birinci trimesterde ki tarama testi sonucundaki anöploidi riski laboratuvarın belirlediği riskten yüksek ise hastaya ya tanı testi ya da cell-free DNA taraması önerilir ve ikinci trimester tarama testleri yapılmaz. Eğer hastanın ilk trimester tarama testi riski belirlenen sınırdan daha düşük gelirse hastaya test sonucunun negatif geldiği bilgisi verilir ve hastaya ikinci trimesterde dörtlü test yapılması planlanır. Ardışık taramanın saptama hızı %91-93'tür (Nicolaidis, 2011).

**Şarta bağlı aşamalı (contingent) tarama** modelinde hastalar birinci trimesterde yapılan kombine testteki anöploidi risklerine göre yüksek, orta ve düşük riskli grup olarak sınıflandırılırlar. Yüksek riskli gruba cf-DNA veya diagnostik testler önerilirken düşük riskli gruba daha başka tarama veya tanı testi önerilmez. Sadece orta riskli gruptaki hastalara ikinci trimester tarama testi önerilir ve böylelikle daha az hastaya ikinci trimester tarama testi yapılmış olur (Colosi ve ark., 2010).

**Aşamalı ve şarta bağlı aşamalı tarama** modellerinde ilk trimester tarama testine göre yüksek riskli grupta bulunan hastalar belirlenerek, bu hastalara erken dönemde tanı testleri önerilir. Aşamalı ve ardışık modellerde düşük riskli gruba giren hastaların nihai anöploidi riskini hesaplamak için ilk ve ikinci trimester sonuçları birlikte kullanılır. Aşamalı tarama modelinde yanlış pozitiflik oranı bir miktar artmakla birlikte ilk ve ikinci trimester tarama testlerinin sonuçlarının beraber değerlendirilmesi sayesinde daha yüksek bir saptama hızı elde edilmektedir. Teoride ise kontingent modelde ikinci trimester tarama testi uygulaması azalırken en düşük yanlış pozitiflikle birlikte en yüksek saptama hızı elde edilmelidir (Nicolaidis, 2011).

**Birden fazla tarama testinin birbirinden bağımsız olarak kullanılması (örn. birinci trimester tarama testinden sonra ikinci trimester tarama testi yapılması) önerilmemektedir; çünkü bu şekilde hem yanlış pozitiflik artmakta hem de hastalar riskleri hakkında kafa karıştırıcı bilgilendirmeye maruz kalmaktadır (Nicolaidis, 2011).** Birinci trimester tarama testi yapılan hastalarda, maternal serum alfa fetoprotein ile nöral tüp defekti riski taraması yapılacaksa, bu dörtlü test şeklinde değil, izole olarak bakılmalıdır. Fakat en etkin nöral tüp defekti taraması ilk trimester USG ile yapılmaktadır (ACOG, 2016).

### 1.3.2.8. Hücre Dışı Fetal DNA (Cell-Free DNA(cf-DNA)) Taraması

Anne kanında mevcut fetusa ait serbest DNA parçalarından tüm genomu yada hedef kromozomlara yönelik dizileme yapılarak uygulanan bir testtir. Hücre dışı fetal DNA (cf-DNA, anne kanında serbest fetal DNA) ile anöploidi taraması ilk kez 2011 yılında klinik kullanıma girmiştir (Neyt ve ark., 2014). Bu dönemde Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti ve Maternal Fetal Tıp Cemiyeti cf-DNA kullanımını anöploidi için yüksek risk taşıyan kadınlara bir tarama seçeneği olarak sunulmasını önermişlerdir (ACOG, 2016). Genel obstetrik popülasyonda tarama testi olarak cf-DNA kullanılması sonucu ortaya çıkan veriler ışığında, tüm gebe kadınlara tarama testi olarak yapılması sonucu ortaya çıkacak avantajlar ve kısıtlamalar revize edilmiştir.

cf-DNA, sık görülen Trizomiler ile cinsiyet kromozomlarının taraması önerilirken mikrolelesyonların rutin taramasında önerilmemektedir (ACOG, 2016; Flock ve ark. 2017; Malan ve ark. 2018; Gil ve ark. 2017; Revello ve ark. 2016). Ayrıca cf-DNA test sonucu pozitif veya yüksek riskli gelen gruba kesin tanı için tanı

testi önerilmelidir (ACOG, 2016). Ultrason ile tespit edilen fetal yapısal anomaliler sonrası cf-DNA taraması yerine diagnostik testler önerilmelidir (ACOG, 2016; Gil ve ark., 2017; Mackie ve ark., 2017).

10. gebelik haftasından sonra maternal dolaşımdan elde edilen total serbest DNA'nın %3-13'ü fetal kaynaklıdır ve fetal DNA primer olarak plasentadan gelir (Flock ve ark., 2017; Malan ve ark., 2018; Gil ve ark., 2017; Revello ve ark., 2016). cf-DNA taraması için değişik laboratuvarlarda farklı teknikler kullanılmakla birlikte elde edilen bilgilerin temelinde ileri jenerasyon sıralama (next-generation sequencing) teknolojisi ve gelişmiş bio-informatik analiz yatmaktadır (Walker ve ark. 2015). Test gebeliğin 9-10. haftasından doğuma kadar uygulanabilmektedir (Evans ve ark., 2018; Gil ve ark., 2017).

Fetal fraksiyon olarak adlandırılan maternal kandaki fetal orjinli cf-DNA oranı test sonucunun güvenilirliği açısından önemlidir (Evans ve ark., 2018). Testin erken gebelik haftasında yapılması sonucu, suboptimal serum örnekleme, maternal obezite sonucu fetal fraksiyon düşük gelebilmekle birlikte, fetal anöploidi durumunda da fetal fraksiyonun düşük olabileceği akılda tutulmalıdır (Dondorp ve ark., 2015). Sonucu rapor edilmeyen ya da belirsiz gelen hastalara anöploidi riski nedeniyle genetik danışmanlık verilerek ayrıntılı ultrason değerlendirilmesi ile birlikte tanı testleri önerilmelidir (Chitty ve ark., 2016).

Son yıllarda anne kanında fetal DNA örneklemesine dayanan fetal kromozomal anomaliler için risk taraması ise yaklaşık %99,6 saptama oranına sahip olmasına karşın, Türkiye'de maliyeti tek bir test için yaklaşık 2200 TL – 2800 TL arasında değişmektedir. cf-fDNA testi klinik olarak etkili olmasına karşın uluslararası birçok rehberde maliyeti nedeniyle genel tarama metodolojisi olarak önerilmemektedir.

### 1.3.2.9. Ayrıntılı Ultrasonografik Tarama

Trizomi 13 ve 18'li fetusların ultrasonografi ile tanısı mevcut majör anomalileri nedeniyle kolay olmakla birlikte, Trizomi 21'li fetusların ultrasonografi ile tanısı zordur. Uzun yıllardan beri Down Sendromu taraması için genetik sonogram adı altında çeşitli ultrasonografik belirteçler kullanılmaktadır. Bu amaçla Down Sendromunu düşündüren majör anomaliler ile birlikte soft markır denilen minör anomaliler taranmaktadır (Nicolaidis, 2011). Majör anomaliler içerisinde fallot tetralojisi, atrioventriküler septal defekt gibi kalp anomalileri ve duodenal atrezi yer almaktadır. Majör anomaliler Trizomi 21'li fetüslerin %25'inde görülmektedir. Minör anomaliler ise nonspesifik fiziksel bulgular olup Down Sendromlu fetüslerde daha sık görülebilmektedir. Bununla birlikte soft markırlar normal fetüslerde de tespit edildiğinden anöploidi ayırımında kullanımı zor olmaktadır (Vintzileos ve ark. 1995). Tek başına tespit edildiğinde anöploidi riski en yüksek soft markır, ense saydamlığı(NT) artışıdır. Tersine intrakardiyak ekojen fokus tek başına en düşük anöploidi riski olan soft markırlardandır. Tek bir sonografik markırın tespit edilmesi halinde geniş kapsamlı bir fetal ultrasonografik değerlendirme yapılarak ek minör bulgular ile yapısal malformasyonlar taranmalıdır. Fetüste tespit edilen minör bulguların klinik önemi hastanın önceki tarama testi riski ile birlikte yorumlanmalıdır (ACOG, 2016; Bahado-Singh ve ark., 1998; Nicolaidis, 2011).

İkinci trimester taramasında her bir kromozomal defekt; kendi anomali özelliklerine sahiptir ve bazı yapısal anomalilerle karakterizedir. Bunun için ultrasonografik inceleme sırasında bir yapısal anomali saptandığı zaman bu belirteçle ilişkili olduğu bilinen kromozomal bozukluğun diğer yapısal ultrasonografik bulguları da araştırılmalıdır. Sık görülen anöploidilerle ilişkili olan bazı ultrasonografik fetal yapısal anomali bulguları aşağıda verilmiştir:

- ▶ **Trizomi 21:** Nazal hipoplazi, artmış prenatal ve nukal fold kalınlığı, kardiyak defektler, intrakardiyak ekojenik fokus, duodenal atrezi ve ekojenik barsak, hafif hidronefroz, femur kısalığı, sandal gap ve klinodaktili ya da beşinci parmağın mid-falanks hipoplazisi
- ▶ **Trizomi 18:** Çilek-şekilli baş, koroid pleksus kistleri, korpus kallosum yokluğu, geniş sisterna magna, fasyal yarık, mikrogmati, nukal ödem, kalp defektleri, diafragma hernisi, özofajial atrezi, eksomfalos, tek umbilikal arter, renal anomaliler, ekojenik barsak, miyelomeningosel, gelişme geriliği ve kısa ekstremiteler, radyal aplasi, üst üste binmiş parmaklar ve talipes ya da ‘rocker bottom’ ayak,
- ▶ **Trizomi 13:** Holoprosensefali, mikrosefali, fasyal anomaliler, kardiyak anomaliler, genişlemiş ve ekojenik böbrekler, ekzomfalos ve post aksial polidaktili,
- ▶ **Triploidi:** Eğer çift paternal katkı varsa molar plasenta gelişir ve nadiren 20. haftanın ötesine ilerler. Eğer çift maternal katkı varsa plasenta incedir ancak normal gelişir ve gebelik üçüncü trimestere kadar ilerleyebilir. Fetuste şiddetli asimetric gelişme geriliği, hafif ventrikülomegali, mikrogmati, kardiyak anomaliler, miyelomeningosel, sindaktili, ve ‘hitch-hiker’ başparmak deformitesi görülür
- ▶ **Turner sendromu:** Geniş kistik higroma, yaygın ödem, hafif plevral effüzyon ve asit, kardiyak anomaliler ve atnalı böbrek, ki ultrasonda bilateral hafif hidronefroz görünümü ile şüphelenilir.

Minör fetal anomaliler veya ultrasonografik belirteçler sıktır ve altta yatan bir kromozomal bozukluk olmadıkça nadiren sakatlıkla ilişkilidirler. **Tablo 1.3’de** Down Sendromu ile birliktelik gösteren ultrasonografik minör markerlar gösterilmiştir (ACOG, 2016; Bahado-Singh ve ark., 2000; Nicolaides, 2011).

Bu belirteçleri taşıyan her gebeliğe invaziv test önermek hem sağlık sistemi üzerine olan maddi yük hem de düşük riski açısından yanlış bir yaklaşım olacaktır. ‘Yüksek’ risk nedeniyle invaziv testleri keyfi olarak önermektense, kromozomal defekt için tahmini bireysel riski göz önünde bulundurmak en doğru yaklaşım olacaktır. Tahmini risk spesifik anomali veya belirteç için, önceki riskin (anne yaşı, fetal NT, FHR ve serum serbest-hCG ve PAPP-A kombine testinin sonuçları baz alınarak) olasılık katsayısı (likelihood ratio) ile çarpılmasıyla elde edilir. Trizomi 21 için izole anomalilerin (olasılık katsayısı) olasılık oranı; koroid pleksus kistleri, ekojenik intrakardiyak fokus, hafif hidronefroz ve kısa femur olguları için yaklaşık 1’dir (bunun için önceki risk artmamıştır). Nukal veya prenatal ödem ve hipoplastik burun kemiği olguları için yaklaşık 10’dur (bunun için önceki riskte 10 kat artar) (ACOG, 2016; Bahado-Singh ve ark., 2000; Nicolaides, 2011).



**Tablo 1.3. Down Sendromu ile Birliktelik Gösteren Ultrasonografik Minör Belirteçler**

Ultrasonografik Belirteç	İzole Olduğunda Olasılık Katsayısı (Likelihood Ratio; LR)
İntrakardiyak Ekojenik Fokus	0,95
Ventrikulomegali	3,81
Artmış Ense Kalınlığı	3,79
Ekojenik Bağırsak	1,65
Hafif Hidronefroz	1,08
Kısa Humerus	0,78
Kısa Femur	0,61
ARSA (Aberrant Right Subclavian Artery)	3,94
Nazal kemik küçük ya da yok	6,58

Kromozomal anomalilerin ultrasonografik belirteçlerin incelenmesinin yanında, major fetal anomalilerin büyük çoğunluğu 11-13(13+6 gün) hafta taramasında tespit edilebilir. Bir ultrasonografik incelemede fetusta standart görünümeler şunlardır (Nicolaidis, 2011; www.fetalmedicine.org):

- ▶ Kranium ve merkezi sinir sistemi: Kafatası, orta hat ve koroid pleksusla dolu geniş yan ventriküllerin gösterilmesi için başın transvers kesiti,
- ▶ Yüz: Fetal profilin, orbitaların ve üst dudağın incelenmesi,
- ▶ Omurga: Vertabral cisimler ve üstte uzanan cildin uzunlamasına incelenmesi,
- ▶ Kalp: Dört odacık görünümünün incelenmesi,
- ▶ Göğüs kafesi: Toraksın şekli, akciğerler ve diyaframın görüntülenmesi,
- ▶ Batın: Mide, mesane ve umbilikal kordun batına normal girişinin gösterilmesi,
- ▶ Ekstremiteler: Uzun kemikler, eller ve ayakların gösterilmesidir (eklem hareketleri, uzun kemiklerin ekojenitesi ve şekilleri de dahil olmak üzere).

Kardiyak defektlerden büyük arter ve kalp anomalileri, doğumdaki sıklığı yaklaşık 8/1000 olmakla birlikte en sık rastlanan doğumsal defektlerdir. Genellikle yaklaşık yarısı semptomsuzdur ve diğer yarısı da ölümcül veya yaşamın ilk yılında cerrahi veya kardiyak kateterizasyon gerektirdiği için major defekt olarak sınıflandırılır. Major kardiyak defektler, tüm ölü doğumların yaklaşık %20'si ve doğumsal defektlere bağlı tüm yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %30'undan sorumlu tutulur. Hem kromozomal anomalili hem de öploid fetüslerde artmış NT ile kardiyak defektler arasında yüksek bir ilişki vardır. Artmış NT, kardiyak defektlerin özel bir tipiyle sınırlı değildir. Öploid fetüslerde kardiyak defekt sıklığı, fetal NT'nin artması ile artar (Nicolaidis, 2011; www.fetalmedicine.org).

#### 1.4. Tartışma ve Sonuç

Kromozomal anomalilerin teşhisine ilişkin kanda bakılan hormonların yanında USG ve dopplerle yapılan birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler tüm gebe kadınlara gebeliğin erken döneminde, ideal olarak ilk prenatal muayenede, anlatılmalı ve önerilmelidir. Tarama ya da tanı testlerinden birisinin seçimi hastanın hedeflerine ve kişisel değerlerine, tercihinin ve gebeliğiyle ilgili ne kadar kesin bir bilgi istediğine bağlıdır.

## 1.5. Kaynakça

1. *ACOG Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol. 2016 May;127(5):979-81. doi:0.1097/AOG. 000000000000 1439.*
2. *Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, Groome NP, Macri JN, Connor JM. 1996. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. N Engl J Med, 1996; 334: 1231–1236.*
3. *Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. Am J Med Genet A, 2012; 158A:1145.*
4. *Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, d'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015;45 (1):16–26.*
5. *Bahado-Singh RO, Oz AU, Gomez K, Hunter D, Copel J, Baumgarten A, et al. Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2000;15(3):199-204.*
6. *Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG, 1993, Low maternal serum level of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. BJOG, 1993; 100: 324–326.*
7. *Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. 1995. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 102: 1227–1232.*
8. *Bruns D, Campbell E. Twenty-two survivors over the age of 1 year with full trisomy 18: presenting and current medical conditions. Am J Med Genet A 2014; 164A:610.*
9. *Burke AL, Field K, Morrison JJ. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98:F152.*
10. *Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. British Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1988;95:330-33.*
11. *Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, Faldini E, Morra C, Centini G, et al. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. Prenatal Diagnosis, 2005; 25(2):133-6.*
12. *Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH, 2001, Absence of nasal bone in fetuses with Trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. Lancet, 2011; 358: 1665–1667.*
13. *Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH, 2006, Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol, 2006; 195:109–114.*
14. *Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, Mason S, McKay F, Jenkins L, Howarth A, Cameron L, McEwan A, Fisher J, Kroese M, Morris S. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. BMJ, 2016;354:i3426.*
15. *Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, et al., 2010, Cytogenetic evaluation of Down syndrome: A review of 1020 referral cases. Int J Hum Genet, 2010; 10:87.*
16. *Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E, 2010, First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system? J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med*

- Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2017;30(24):2905- 2017 metinde*
17. Chuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH, 1984, Maternal serum alfafetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;323:926-9.
  18. Cuckle H, Benn P, 2009, Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects. In *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment (6th edn)*, Milunsky A (ed). Johns Hopkins University: Baltimore.
  19. Down L. 1866. Observations on an ethnic classification of idiots. *Lond Hosp Rep* 3: 259–262.
  20. Evans MI, Evans SM, Bennett TA, Wapner RJ. (2018), The price of abandoning diagnostic testing for cell-free fetal DNA screening. *Prenat Diagn.* 2018;38(4):243-245. doi:10.1002/pd.5226.
  21. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. (2008), Danish Fetal Medicine Research Group, 2008, Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ*, 2008; 337: DOI:10.1136/bmj.a2547.
  22. Flock A, Tu N-C, Ruland A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A, 2017, Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296(5):923-928. doi:10.1007/s00404-017-4517-3.
  23. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. (2017), Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484.
  24. Gokcen O, Mehmet D, Emine A, Mehmet A, Sinan BM, 2016, An overview of prenatal screening/diagnosis programs for Down syndrome in Turkey. *Int J Hum Genet* 2016;16(1–2):29–34.
  25. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. 1995. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn*, 1995; 15: 455–465.
  26. Hecht CA, Hook EB. 1994. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 14: 729–738.
  27. Institute of Health Economics. *First and Second Trimester Prenatal Screening Update Alberta STE Report - Update No. 2014-05 August 2014*
  28. Jones KL, 2006, *Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed*, Elsevier Saunders, Philadelphia.
  29. Jones KL, Grandal Jones M, Del Campo L, 2013, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th ed.*, Elsevier Saunders, Philadelphia.
  30. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH, 2008, First trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31: 493–502.
  31. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH, 2009, Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 14–18.
  32. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH, 2010, Two stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010; 36: 542–547.
  33. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, 2000, First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol*, 2000;96:207–213.
  34. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. (2006), Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A* 2006; 140:937.

35. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chen MR, Chang JH, Ho CS, Huang FY, Shyur SD, Lin DS, Lee HC. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A* 2006; 140:945.
36. Leung TY, Chan LW, Law LW, Sahota DS, Fung TY, Leung TN, Lau TK. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2009;22(4):300-4.
37. Lou S, Petersen OB, Jorgensen FS, Lund ICB, Kjaergaard S, Vogel I. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973-2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(2):195-203. doi:10.1111/aogs.13273.
38. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al. 1990. Maternal serum Down syndrome screening: free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1248-1253.
39. Malan V, Bussieres L, Winer N, Jais J-P, Baptiste A, Le Lorc'h M, Elie C, O'Gorman N, Fries N, Houfflin-Debarge V, Sentilhes L, Vekemans M, Ville Y, Salomon LJ. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-565. doi:10.1001/jama.2018.9396.
40. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaidis KH. 2009. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 512-517.
41. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. 1998. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12: 380-384.
42. Merkatz IR, Nitowskym HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-feto-protein and fetal chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1984;148:886-94.
43. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 19: 142-145.
44. Nelson KE, Hexem KR, Feudtner C. Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States. *Pediatrics* 2012; 129:869.
45. Nicolaidis KH, Bindra R, Heath V, Cicero S. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2002;12(1):9-18.
46. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. 1992a, Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
47. Nicolaidis KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. 1992b.
48. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 340: 704-707.
49. Nicolaidis KH, Snijders RJ, Cuckle HS. 1998. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 18: 519-523.
50. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
51. Nicolaidis KH, 2011, Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2011;29(3), 183-196. doi:10.1159/000324320
52. Nicolaidis KH, 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn*, 2011; 31: 7-15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
53. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaidis KH, 1995, Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995; 6: 390-395.

54. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. 2006, First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstetrics & Gynecology*, 2006;107(4):869-76.
55. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaidis KH. 1995a. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 102: 957–962.
56. Perteau M and Salzberg SL. *Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes* *Genome Biol.* 2010; 11(5): 206. doi: 10.1186/gb-2010-11-5-206
57. Plasencia W, Dagklis T, Sotiriadis A, Borenstein M, Nicolaidis KH. 2007. Frontomaxillary facial angle at 11 +0 to 13+ 6 weeks' gestation reproducibility of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007; 29: 18–21.
58. Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, et al. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet A*, 2006; 140:1749.
59. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, et al.,2003, Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*, 2003; 111:777.
60. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT.,2001, Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet*, 2001; 17:83.
61. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):698-704. doi:10.1002/uog.15851.
62. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfner D, Philipp K, 2002, The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn*, 2002; 22: 211–215..
63. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KH. 1996a. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG*,1996; 103: 999–1003.
64. Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaidis KH. 1996b. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG*, 1996; 103: 887–890.
65. Sebire NJ, Hughes K, D'Ercole C, Souka A, Nicolaidis KH, 1997, Increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks as a predictor of severe twin-totwin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10: 86–89.
66. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, Sell SL, Johnson LR, Donahue KC, Masser-Frye, D, Brookshire GS, Carre AM, Lagrave D, Brasington CK, 2011, Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*, 2011; 20:432.
67. Spencer K, Nicolaidis KH. 2003. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG*,2003; 110: 276–280.
68. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. 2003a. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem*, 2003; 40: 219–231.
69. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaidis KH. 2003b. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 22: 142–148.
70. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaidis KH. 2003c. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol*, 2003; 110: 281 – 286.
71. Spencer K, Nicolaidis KH. 2000. First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in discordant twins using fetal

- nuchal translucency thickness and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. Prenat Diagn, 2000; 20: 683–684.*
72. *Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH, 1999, A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999; 13: 231–237.*
73. *Springett A, Wellesley D, Greenlees R, 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:3062.*
74. *Susman MR, Amor DJ, Muggli E, Jaques AM, Halliday J. (2010), Using population-based data to predict the impact of introducing noninvasive prenatal diagnosis for Down syndrome. Genet Med 2010;12(5):298–303.*
75. *Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 1998. UK multicentre Project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation, 1998; 352: 9125, 343-346.*
76. *Souka AP, Snidjers RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. 1998. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998; 11: 391–400.*
77. *Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(1). doi:10.1136/bmjopen-2015-010002.*
78. *Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. 1999. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. Prenat Diagn, 1999; 19: 1035–1042.*
79. *Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL. A Cost Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States. PloS One. 2015;10(7):e0131402. doi:10.1371/journal.pone.0131402.*
80. *Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. 2003. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. First trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med, 2003; 349: 1405–1413.*
81. *Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. 2008. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008; 31: 376–383.*
82. [www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)
83. *Vandecruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. 2005. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 25: 551–553.*
84. *Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. 1993. Second trimester maternal serum immuno-reactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. Prenat Diagn, 1993; 12: 801–806.*
85. *Vendola C, Canfield M, Daiger SP, et al. 2010, Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. Am J Med Genet A, 2010; 152A:360.*
86. *Vintzileos AM, Egan JF. 1995. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. Am J Obstet Gynecol, 1995; 172: 837–844*

## 2. KLİNİK ETKİLİLİK

### 2.1. Giriş

İlk kez 1866 yılında Dr. Langdon Down tarafından gelişimsel geriliği olan ve ortak fiziksel özelliklere sahip bireyler bildirilmiştir. Dr. Down bu insanların derilerinin elastisite yetersizliği nedeniyle vücutlarına sanki büyük geliyormuş gibi görüldüğünü tarif etmiştir (Down, 1866). Hem Trizomi 21'li fetüslerde hem de diğer anöploidilerde genelde boyun arkasındaki subkutan dokuda aşırı bir sıvı birikimi olur. Ultrasonda bu sıvı birikimi servikal vertebra ve deri sınırını gösteren ekojenik çizgi arasında ekojen bir alan olarak izlenir. Bu alana nuchal translucency (ense saydamlığı) adı verilir. En çok rağbet gören teori lenfanjiogenezisteki değişiklikler ve geri kalmış lenfatik gelişimdir. Bunun yanında kalp yetmezliği ve anormal ekstrasellüler matrix de suçlanmakta ancak bunlar sıvının lokalize ve geçici doğasını açıklayamamaktadır (Nicolaidis ve ark. 1992a; 1992b; 1996; 1998; Nikolades,2004, 2005,2011).

### 2.2. Literatür

Sistematik literatür taraması belirlenen 1990-2019 tarih aralığında, ULAKBİM, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında

#### ► Screening for fetal aneuploidy

- «and/or»
  - Effectiveness;
  - Benefits;
  - Consequences;
  - Noninvasive prenatal testing;
  - Amniocentesis;
  - Combined test;
  - Down syndrome;
  - Prenatal screening;
  - Triple test
  - Quadrable test
- Human only
- English & Turkish only

anahtar kelimeler ile yapılmış ve 27654 adet makaleye ulaşılmıştır. Dublikasyon ve PICO kriterlerine göre başlık ve özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda bu çalışmalardan 95 adet tam metin ikinci elemeye alınmıştır. İkinci eleme tam metinler üzerinden PICO kriterlerinin daha detaylı değerlendirilmesi ile gerçekleşmiştir. Bu değerlendirme sonucunda 95 tam metin içerisinde toplam 76 tam metin çalışmada kullanılacak makaleler olarak seçilmiştir. Ayrıca yapılan literatür taramasında, Alberta Institute of Health Economics (IHE) tarafında hazırlanan STD raporuna ulaşılmıştır. Aşağıda söz konusu raporda yer alan kombine test (ikili), üçlü ve dördü tarama testlerine ilişkin yapılmış olan çalışmalara ilişkin hazırlanan tablolara yer verilmiştir (IHE, 2014).

Tablo 2.1.1. Kombine Test İle T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Medyan Anne Yaşı (Yıl) (Range)	Medyan Gestasyonel Yaş (Hf) (Range)	Gebelik Tipi	Prevelans %
Alberta Health Services 2010 Kanada	Kohort (prospektif)	32 (mean) (15-52)	11-13+6	Tekil	0.58
Avgidou ve ark. 2005, UK	Kohort (prospective)	34 (15-49)	11-13+6	ND	0.64
Benn ve ark. 2007, USA	Kohort (prospektif)	36.2	ND	Tekil	0.44
Borrell ve ark. 2004 İspanya	Kohort (prospektif)	31 (mean) (14-45)	7-12	Tekil	0.29
Cocciolone 2008 Avustralya	Kohort (prospektif)	31.3	12+2	ND	0.35
Jaques ve ark. 2007, Avustralya	Kohort (retrospektif)	33 (16-51)	11+3-13+6	Tekil ve Çoğul	0.39
Leung ve ark. 2009, Hong Kong	Kohort (prospektif)	32 (IQR: 30, 35)	11-13+6	Tekil ve Çoğul	0.34
Malone ve ark. 2005, USA	Kohort (prospektif)	21.6%≥35	10+3-13+6	Tekil	0.25
Montalvo ve ark. 2005, İspanya	Kohort (prospektif)	31.08±5.13 (mean±SD)	11+5±0.9 (mean±SD)	Tekil	0.42
Muller ve ark. 2003, Fransa	Kohort (prospektif)	ND	11-13	Tekil	0.46
Neimimaa ve ark. 2001, Finlandiya	Kohort (prospektif)	17.5%≥35	10-13	ND	0.31
Nicolaides ve ark. 2005, UK	Kohort (prospektif)	31 (13-49)	12 (11+0-13+6)	Tekil	0.43
Ochshorn ve ark. 2001, İsrail	Kohort (prospektif)	ND	10-13	Tekil	0.15
Okun ve ark. 2008 Kanada	Kohort (prospektif)	34	12.5 (mean)	Tekil	0.43
O'Leary ve ark. 2006 Avustralya	Kohort (retrospektif)	31 (14-47)	12+3 (8.8-14.4)	Tekil	0.27
Rozenberg ve ark. 2006 Fransa	Kohort (prospektif)	30.7 (28.0-33.9)	12+3 (IQR: 12+0, 12+6)	Tekil	0.38



Tablo 2.1. devamı

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Medyan Anne Yaşı (Yıl) (Range)	Medyan Gestasyonel Yaş (Hf) (Range)	Gebelik Tipi	Prevelans %
Schaeleke ve ark. 2009 Almanya	Kohort (prospektif)	31%≥35 yr	11+0-13+6 wk	Tekil	0.56
Schmidt ve ark.2008 Almanya	Kohort (retrospektif)	31.3 (mean) (16-43)	11+0-13+6	Tekil	0.54
Schielen ve ark. 2006 Hollanda	Kohort (prospektif)	36.5 (18-47)	11.5 (8.0-13.6)	Tekil	0.52
Scott ve ark.2004 Avusturalya	Kohort (prospektif)	32 (15-44)	11-14	Tekil	0.24
Soergel ve ark.2006 Almanya	Kohort (prospektif)	32.5 (16-44) 26.4%≥35	11-14	Tekil	0.36
Stenhouse ve ark. 2004 UK	Kohort (prospektif)	31.5 (14-45)	93% 11-14	ND	0.30
Tørring 2009 Danimarka	Kohort (retrospektif)	35 (mean)	7+5-13+6 (biyokimyasal) 11+3-13+6 (NT)	Tekil	3.56
Tsai 2001 Taivan	Kohort retro (prospektif)	ND	10-13	Tekil	0.66
Valinen, 2007 Finlandiya	Kohort (retrospektif)	29.6 (mean) 18.6%>35	10-12+6	Tekil	0.5
von Kaisenberg ve ark. 2002 Almanya	Cohort (prospective)	33 (15-46) 35.8%≥35	12 (11-14)	Tekil	0.53
Wald 2003 (SURUSS) UK	Kohort (prospektif)	ND	10-13	Tekil	0.21
Wapner, 2003 USA and Kanada	Kohort (prospektif)	34.5±4.6 (mean±SD)	12.2±0.81 (mean±SD)	Tekil	0.74
Wøjdemann ve ark. 2005 Danimarka	Kohort (prospektif)	29.3 (mean) 10.8%≥35	10+3-13+6	Tekil	0.17
Wortelboer 2009 Hollanda	Kohort (prospektif)	34.3	8-13+6	Tekil	0.43

Kaynak: Alberta, IHE, 2014.

Tablo 2. 2. Üçlü Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Medyan Anne Yaşı (Yıl) (Range)	Medyan Gestasyonel Yaş (Hf) (Range)	Gebelik Tipi	Prevalans %
Alvarez-Nava ve ark. 2008 Venezuela	Kohort (prospektif)	ND	15-20	Tekil	0.93
Cocciolone ve ark. 2008 Avustralya	Kohort (prospektif)	29.5	16+1	ND	0.16
Bahado-Singh ve ark. 2000 USA	Kohort (retrospektif)	38.0 (T21) (17.0-44.4) 35.0 (no T21) (14.0-46.0)	14.0-24.0 (no T21), 15.0-21.6 (T21)	Tekil	1.92
Gyselaers ve ark. 2004 Belçika	Kohort (retrospektif)	5.4%≥35	ND	ND	0.27
Huderer-Duric ve ark. 2000 Sırbistan	Kohort (retrospektif)	73%≥35	15-22	ND	0.42
Kishida ve ark. 2000 Japonya	Kohort (prospektif)	34.9±0.2 (mean ± SE)	14-20	Tekil	0.95
Lamertkittikul ve Chandeying, 2007 Thailand	Kohort (prospektif)	28.5±6.28 (mean ± SD) (14-46)	14-20	Tekil	0.4
O'Connell ve ark. 2000 UK	Kohort (retrospektif)	ND	ND	ND	0.10
Onda ve ark. 2000 Japan	Kohort (prospektif)	32.2	15-21.9	Tekil	0.23
Rosen ve ark. 2002 Israil	Kohort (prospektif)	>35	16-18	Tekil	1.29
Summers ve ark. 2003 Kanada	Kohort (retrospektif)	16%≥35	15-20	ND	0.17
Wald, 2003 (SURUSS) UK	Kohort (prospective)	ND	14-20	Tekil	0.22
Wortelboer ve ark. 2008 Hollanda	Kohort (retrospective)	30.5 34.5	14-21	Tekil	0.35
Xia ve ark. 2006 Çin	Cohort (prospective)	28.13 (19-49)	14-20	Tekil	0.19

Kaynak: Alberta, IHE, 2014.

Tablo 2.3. Dörtü Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Medyan Anne Yaşı (Yıl) (Range)	Medyan Gestasyonel Yaş (Hf) (Range)	Gebelik Tipi	Prevalans %
Benn ve ark. 2003 USA	Kohort (retrospektif)	27.8	14.0-21.9	Tekil	0.19
Jaques ve ark. 2006 Avustralya	Kohort (retrospektif)	30.3 (mean) (14-51)	ND	ND	0.16
MacRae ve ark. 2010 Kanada	Kohort (prospektif)	30.6 (IQR: 26.6-34.4)	15-20+6	Tekil	0.63
Malone ve ark. 2005 USA	Kohort (prospektif)	21.6% $\geq$ 35	15-18	Tekil	0.25
Shaw ve ark. 2010 Taiwan	Kohort (prospektif)	29.5 $\pm$ 3.6 (mean $\pm$ SD)	15-20	Tekil	0.05
Wald ve ark. 2003 (SURUSS) UK	Kohort (prospektif)	ND	14-20	Tekil	0.21
Wald ve ark. 2003 UK	Kohort (prospektif)	ND	14-22	Tekil	0.19

Kaynak: Alberta, IHE, 2014.

Tablo 2.4. Integrated Test ile T21 Taraması Çalışmalarının Özellikleri

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Medyan Anne Yaşı (Yıl) (Range)	Medyan Gestasyonel Yaş (Hf) (Range)	Gebelik Tipi	Prevalans %
Benn ve ark. 2007 USA	Kohort (retrospektif)	36.2	ND	Tekil	0.31
MacRae ve ark. 2010 Kanada	Kohort (prospektif)	30.6 (IQR: 26.6-34.4)	15-20+6	Tekil	0.18
Wald ve ark. 2003 (SURUSS) UK	Kohort (prospektif)	ND	14-20	Tekil	0.21
Weisz ve ark. 2007 UK	Kohort (retrospektif)	31.7 (mean) 15-47	11-13+6/7 (NT),	ND	0.51

Kaynak: Alberta, IHE, 2014.

### 2.3. Değerlendirmeler

Santorum ve ark. (2017) yaptıkları oldukça geniş kapsamlı prospektif validasyon çalışmasında, kombine testlerle Trizomi 21, 18 ve 13 için ilk trimester taramasının performansının orijinal modelde tahmin edilene benzer olduğunu göstermişlerdir. İlk trimester taraması sırasında 1/100'lük sınırla, her üç trizominin DR'si % 90 ve FPR % 4 olarak belirlenmiştir. Bu risk sınırı ile, neredeyse tüm monozomi X ve triploidi vakaları ve diğer tüm kromozomal anomallilerin yarısından fazlası tespit edilebileceği belirtilmiştir. FKH'nin, ek maliyet olmadan ölçmek için sadece birkaç saniye gerektiren kombine teste dahil edilmesi, Trizomi 13'ün DR'sini geliştirir. Fakat kombine test ile Trizomi 21, 18 ve 13 için risklerin fazla tahmin edilmekle birlikte % 95 GA (Güven Aralığı) ile gözlenen her bir trizomi prevalansı tahmini riskler içerisinde belirlenmiştir. Risklerin bu kadar fazla tahmin edilmesinin olası bir açıklaması, fetal karyotipleme olmadan sonlandırma, düşük veya ölü doğum nedeniyle çalışma dışı bırakılan 1706 gebelik nedeniyle bu üç trizominin eksik tespiti ve kromozomal anomalli oranının fazla olması muhtemel olduğu belirtilmiştir (Santorum ve ark., 2017).

Borrel ve ark. (2004) tarafından, kombine testin, genel gebe popülasyonunda trizomi 21'in doğum öncesi tespitindeki etkililiğini, tarama yaklaşımı için yeni bir zamanlama kullanarak değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, maternal serumda ilk trimester maternal serum biyokimyasal belirteçlerini (gebelikle ilişkili plazma proteini-A ve serbest beta hCG) 7-12 haftada, fetal ense saydamlığını ve gebelik yaşını, 10-14 haftalık ultrason taramasında değerlendirerek; kombine risk 1: 250 veya daha yüksek olduğunda, koryon villus örnekleme önermişlerdir.

Karadzov-Orlic ve ark. (2012), fetal anöploidiler için birinci trimester taramasında, burun kemiği (NB), duktus venosus (DV) ve triküspit kapak (TR) boyunca kan akışı parametrelerinin ultrason değerlendirmesi kombinasyonunun etkililiğini incelemek amacıyla yaptıkları çalışma bulgularına göre NT, NB, DV veya TR'nin ROC eğrileri altındaki alanları, 0.7 ile 0.8 arasında buldular. Bununla birlikte birinci trimester kombine taramasının ROC eğrisi altındaki alanı 0.87, ikincil ultrason belirteçlerinin eklenmesi ile eğri altındaki alanı 0.92'ye çıkmıştır. 1/ 275'lik bir risk eşliğinde, anöploidi tespit oranı % 87'den % 92'ye yükselmiştir (z istatistiği = 1.78, P = 0.076) ve yanlış pozitiflik oranı % 5.3'ten % 4.8'e düşmüştür. Sonuç olarak, ikincil ultrason belirteçlerinin (NB, DV ve TR) birinci trimester kombine taramaya eklenmesiyle taramanın doğruluğunun arttığını buldular.

Nicolaides (2004), tarafından yapılan çalışmada gebeliğin ilk üç ayında majör kromozomal anomaliler için etkili taramanın yapılabileceği ortaya konuldu. Trizomi 21 olan 871 fetüs dahil olmak üzere toplam 200.868 gebe ile yapılan prospektif çalışmalar, artmış nukal translusensinin, Trisomi 21'li fetüslerin % 4,2'lik bir yanlış-pozitif oranı ile % 76,8'ini tanımlayabildiğini göstermiştir. Fetal NT, maternal serum serbest bHCG ve gebelikle ilişkili plazma protein-A ile birleştirildiğinde, toplam 44.613 gebe ile yapılan prospektif bir çalışmada trizomi 21'li 215 fetüs belirlenmiş ve % 5.0 yanlış pozitiflik oranı ile tespit oranı % 87.0 bulunmuştur. Trizomi 21'li 397 fetusun yer aldığı 15,822 gebeliğe sahip uzman merkezlerde yapılan araştırmalar, burun kemiği yokluğunun, % 1,4 yanlış pozitif oranı ile Trizomi 21 fetüslerin % 69'unu tanımlayabildiğini göstermiştir. Ultrasonografi ve maternal serum biyokimyasal testleri ile yapılan ilk trimester taramasının, % 5'lik bir yanlış pozitif oranı ile Trizomi 21'in % 97'sini tanımlayabildiği ya da % 0,5 yanlış pozitif oranı ile tespit oranının % 91 olduğu belirtilmiştir. Artan ense saydamlığına ek olarak, kromozomal anormaliler için önemli sonografik belirteçler arasında fetal büyüme geriliği, taşikardi, duktus venosusunda anormal akım, megakistis, ekzomafos ve tek umbilikal arter bulunur. Gebe kadınların çoğu,

ikinci trimesterde değil, ilkinde taramayı tercih eder. İyi klinik uygulamanın tüm yönlerinde olduğu gibi, ilk trimester taraması yapan profesyoneller uygun şekilde eğitilmeli ve sonuçları kalite değerlendirmesine tabi tutulmalıdır .

Nicolaides (2005), gerçekleştirdiği randomize çalışmada, ilk trimesterde koryon villus örneklemesinden kaynaklanan düşük riskinin, ikinci trimesterde amniyosentez ile aynı olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmalar, fetal nukal translüsensi (NT) ve maternal serum serbest beta-insan koryonik gonadotropin (hCG) ve hamilelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) kombinasyonu taranmasının Trisomi 21 ve diğer majör kromozomal anomalilerin % 90'ını, % 5 yanlış pozitif oranı ile tanımlayabildiğini göstermiştir. Bu oran, maternal yaşla elde edilen % 30'luk ve ikinci trimester maternal serum biyokimyası taramasıyla ulaşılan % 65'lik tespit oranlarına üstündür. Birinci trimester taramasının etkililiği risk odaklı iki aşamalı bir yaklaşımla artırılabilir. Bu durumda hastalar, invaziv test gerektiren yüksek riskli grup, bir anomali olasılığının düşük olduğu konusunda güvence altına alınan düşük riskli grup ve orta riskli bir grup (1/1, 1/1000 ve 1/100) olarak bölünerek 1. trimesterde ultrasonografi muayenesiyle daha fazla değerlendirme yapılır (burun kemiğinin varlığı / yokluğu veya triküspid yetersizliği veya duktus venozusunda normal / anormal Doppler hız dalgası varlığı / yokluğu için) ve düzeltilmiş riskleri 1/100 veya daha fazla olanlara koryonik villus örnekleme yapılır. İyi klinik uygulamanın tüm yönlerinde olduğu gibi, birinci trimester taramaları yapanlar uygun şekilde eğitilmeli ve sonuçları kalite güvencesine tabi tutulmalıdır. Bu süreç Fetal Medical Foundation tarafından kurulmuş ve uluslararası alanda yaygın olarak kabul görmüştür.

Wright ve ark. (2008) tarafından, 11–13. haftalarda Trizomi 21, 18 ve 13 taramalarının performansını incelemek için; fetal ense kalınlığı (NT), fetal kalp hızı (FKH), duktus venosus pulsatilite indeksi (DV PI) serum serbest  $\beta$ -hCG, gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), plasenta büyüme faktörü (PLGF) ve a-fetoprotein (AFP) kombinasyonlarına dayanan özel algoritmalar kullanılarak bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda NT, FHR, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ile taramada, 1/100 risk aralığında Trizomi 21, 18 ve 13 için spesifik algoritmalar kullanılarak, Trizomi 21 için, % 2,2'lik yanlış bir oranında (FPR) tahmini saptama oranı (DR)% 87,0 ve Trizomi 18 ve 13 için % 91,8 olarak hesaplanmıştır. PLGF, AFP ve DV PI ilavesi, saptama oranı(DR) Trizomi 21 için % 93.3'e, Trizomi 18 ve 13 için % 95.4'e yükselterek FPR'yi % 1.3'e indirmiştir.

Birinci trimester taramasında anne yaşı, fetal NT, FKH ve serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombinasyonu ile T21 % 3 yanlış pozitiflik oranı ile yaklaşık % 90 oranında tanınabilir (Nicolaides ve ark.1992a; 1996; Kagan ve ark., 2008b). Serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümü için kullanılan cihaz, gebelik yaşı, annenin ağırlığı, etnik kökeni, sigara kullanımı ve gebe kalma yönteminden etkilenmektedir. Gebeye-özgün riskin doğru olarak hesaplanması için ölçülen s $\beta$ -HCG ve PAPP-A değerlerinin belirtilen değişkenlere göre düzeltilmiş olması gerekir. Herbir ölçüm düzeyi öncelikle aynı maternal kilo, sigara içme durumu, etnisite ve konsepsiyon metoduna sahip benzer gebeliklere spesifik MoM (Multiple Of the expected normal Median) değerlerine dönüştürülmelidir. Sigara içen kadınlar ve YÜT (Yardımcı Üreme Teknikleri) ile meydana gelmiş gebeliklerde PAPP-A düzeyi düşüktür ve bu da Trizomi 21 riskinin artığına dair yanlış bir yorumlamaya ve önemli oranda yüksek yanlış pozitifliğe neden olur. (Nicolaides 1992,1996, 2003, 2004, 2005, 2011; Kagan ve ark., 2008b,d, 2009a, 2010a,b; Wright ve ark., 2008; Christiansen ve ark. 2002; Colosi ve ark. 2017; ACOG, 2007)

Kromozomal olarak öploid (normal) olan gebeliklerde serbest bHCG ve PAPP-A değeri 1 MoM iken, Down

Sendromu olan gebeliklerde serbest BhCG >1 MoM, PAPPa <1 MoM, Edwards Sendromu (Trizomi 18) ve Patau Sendromunda (Trizomi 13) hem serbest bHCG hem de PAPPa <1 MoM'dur (Nicolaidis, 2011; Borrell ve ark., 2004; Hecht ve ark., 1994; Kagan ve ark., 2010a; Santorum ve ark., 2017; Spencer ve ark., 2003a-c; Wapner ve ark., 2003).

Fetal kromozomal anomali tarama stratejileri ve klinik etkililikleri Tablo 1.7.'de gösterilmiştir. Bu tabloda sıklıkla kullanılan tarama testleri ve bunların klinik etkililikleri, DR ve FPR oranları üzerinden gösterilmiştir. Aynı zamanda klinik uygulamaların her bir tarama testi için hangi gebelik haftası aralığında yapılması gerektiği, testlerin avantajları ve dezavantajları da tabloda belirtilmiştir. Klinik etkililik olarak her bir tarama testi stratejisinde hangi metodların ve belirteçlerin kullanıldığına da tabloda yer verilmiştir.

Klinik etkililik açısından bakıldığında cfDNA testi en etkin, serum biyokimyasının içinde yer alan tek basamaklı tarama stratejileri içinde en iyi olan ve diğerini domine eden tarama stratejisi ise kombine test olduğu görülmektedir (Nicolaidis ve ark., 2013; Borrell ve ark., 2004; Hecht ve ark., 1994; Kagan ve ark., 2010a; Krantz ve ark., 2000; Hyett ve ark., 1996a-b; Spencer ve ark., 2003a,c; Wapner ve ark., 2003).

#### 2.4. Sonuç ve Tartışma

Trizomi 21 için tek başına NT ölçümü %70 saptama hızına sahip iken NT ölçümüyle biyokimyasal testler kombine edildiğinde Trizomi 21 saptama hızı %82-90 'lara çıkmaktadır (Nicolaidis ve ark., 1992,1996,; Nikolaidis, 2011, 2004, 2005). NT ölçümü için en uygun dönem 11-13+6. gebelik haftaları arasındır. 10.'uncu gebelik haftasından önce yapılan CVS'lerde ekstremitte amputasyon riskinin artmış olması ve pek çok major fetal anomalinin 11. haftadan itibaren tanınabilmesi nedeniyle NT ölçümü için 11 hafta ideal bir haftadır. Eğer major bir anomali varsa bu anomali izole olarak görülüyor olsa bile fetal kromozom analizi teklif edilmesi;

- ▶ Eğer anomali ölümcül veya holoprosensefali gibi bir ciddi sakatlık mevcutsa, fetal kromozom analizi olası nedeni tespit etmek ve tekrar riskini ortaya çıkarmak için,
- ▶ Eğer anomali konjenital diafragma hernisi örneğinde olduğu gibi, intrauterin veya postnatal cerrahi ile düzeltilebilir bir anomali ise altta yatan kromozomal bir anomali olasılığını ekarte etmek için(bu gibi olguların çoğunda yaygın rastlanan defektler Trizomi 18 ya da 13'tür),
- ▶ Bu gibi anomalilerin prevalansının düşük olması nedeniyle sağlık sistemi üzerine maddi yükü az olması nedeniyle,

önerilmektedir.

## 2.5. Kaynakça

1. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obs Gynecol*, 2007;109:217–27.
2. Borrell A, Casals E, Fortuny A, et al. 2004. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn*, 2004; 24: 541–545.
3. Christiansen M, Olesen Larsen S. 2002. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn*, 2002; 22: 482–486.
4. Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E. First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017;30(24):2905-
5. Down Langdon J. 1866. Observations on an ethnic classification of idiots. *Lond Hosp Rep* 3: 259–262.
6. Hecht CA, Hook EB. 1994. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn*, 1994; 14: 729–738.
7. Institute of Health Economics. *First and Second Trimester Prenatal Screening Update Alberta STE Report - Update No. 2014-05 August 2014*
8. Karadzov-Orlic N, Egic A, Milovanovic Z, Marinkovic M, Damnjanovic-Pazin B, Lukic R, Joksic I, Curkovic A, Mikovic Z, 2012, Improved diagnostic accuracy by using secondary ultrasound markers in the first-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome. *Prenat Diagn*. 2012 Jul;32(7):638-43. doi: 10.1002/pd.3873. Epub 2012 May 9.)
9. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. 2010a. Two stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010; 36: 542–547.
10. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. 2008b. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31: 618–624.
11. Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksasova K, Nicolaides KH. 2008d. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*, 2008; 28: 1209–1213
12. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, et al. 2000. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 207– 213.
13. Nicolaides KH, 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks *Prenat Diagn*, 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
14. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. 1992a, Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992;304:867-9.
15. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. 1992b. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*, 1992; 340: 704–707.
16. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. 1998. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn*, 1998; 18: 519–523.
17. Nicolaides KH, 2004, Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):45-67.).
18. Nicolaides KH, 2005, First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol*. 2005 Aug;29(4):190-4.)

19. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O, 2005, Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2005;25(3):221-
20. Nicolaides, K. H. (2011). Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 29(3), 183–196. doi:10.1159/000324320
21. Nicolaides HK, 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn*, 2011;31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
22. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N and Nicolaides KH, 2017, Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13M. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49: 714 – 720 Published online 26 April 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/uog.17283
23. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. 2003a.. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 40: 219–231.
24. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. 2003b. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22: 142–148.
25. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. 2003c. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 110: 281–286.
26. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. 2003. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. First trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 349: 1405–1413.
27. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. 2008. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31: 376–383.



## 3. GÜVENLİLİK

### 3.1. Giriş

Fetal kromozomal anomalilerin taraması için kullanılan tüm testlerde gebe açısından, tamamen güvenli kabul edilebilecek bir invaziv işlem yoktur. Fetal kromozomal anomali taramasında kullanılan yöntemler; abdominal ultrasonografi ve biyokimyasal kan testleridir. Raporda çeşitli bölümlerde tarama testlerinde kullanılan metotlar ile ilgili ayrıntılı bilgiler verilmiştir. Bununla beraber, amniyosentez ve koryonik villus biyopsisi (CVS) tarama testi değil, tanı testleridir ve yaklaşık 1/100 düşük riski ile birlikte (Nicolaidis, 2003). Bu bölümde anne ve bebek için zaten hiçbir güvenlik riski oluşturmayan ultrasonografik inceleme (yaklaşık 45 yıldır güvenle sağlığın her alanında kullanılmaktadır) ve anne kolundan kan alma işlemlerinin ne kadar güvenli olup olmadığı yerine, asıl gebelik kaybı ve enfeksiyon gibi istemeyen riskleri taşıyan amniyosentez ve CVS ile ilgili de güvenlik açısından araştırma yapılarak raporlanmıştır.

### 3.2. Literatür

Sistemik literatür taraması, belirlenen 1990-2019 tarih aralığında, Ulakbim, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmış ve 18970 adet makaleye ulaşılmıştır.

- ▶ Screening for fetal aneuploidy
  - «and/or»
    - Safety,
    - Sensitivity,
    - Specificity;
    - Noninvasive prenatal testing,
    - Invasive prenatal testing,
    - Chorionic Villus Sampling (CVS),
    - Amniocentesis,
    - Combined test,
    - Down syndrome,
    - Prenatal screening,
    - Triple test,
    - Quadrable test,
  - Human only
  - English & Turkish only

ULAKBİM, PUBMED, COCHRANE, TURKIYE ATIF DIZINI ve GOOGLE SCHOLAR üzerinden ulaşılan çalışmalardan dublikasyon ve PICO kriterlerine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 120 tam metin ikinci eleme için seçilmiştir.

İkinci eleme tam metinler üzerinden, PICO kriterlerinin daha detaylı değerlendirilmesi ile gerçekleşmiştir.

Bu değerlendirme sonucunda 120 adet tam metin içerisinde toplam 37 tam metin, çalışmada kullanılmak üzere seçilmiştir.

**Tablo 3.1’de** Salomon ve ark. (2019) tarafından hazırlanan fetal kromozomal tanı testleri ile ilgili çalışmaların özelliklerine yer verilmiştir. Çalışmada, amniyosentez yada CVS’den kaynaklı düşük riskinin, kontrol grupları ile karşılaştırılan çalışmalarda, yüksek olmadığı görülmektedir. Fetal kromozomal anomalilerin tanısında, birinci ve ikinci trimesterde yapılan CVS ve amniyosentez altın standart tanı testleridir ve güvenlidir (Salomon ve ark., 2019).

Tablo 3.1. Fetal Kromozomal Tanı Testi Çalışmaların Güvenlilikleri

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Hasta Sayısı ve Özellikleri	Operatör	Karşılaştırma	Sonuç	Düşük Riski
<b>CVS</b>						
Odibo 2008 (US)	Retrospektif	5148 hasta (1990-2006). CVS > 10 hf. Endikasyon belirtilmemiş	Uzman doktor	4803 hasta 10-14 hf canlı gebelik	Fetal kayıp <24, <28, <32 hafta; CVS'ten veya USG'den 14gün, 30g, 60g sonra veya 20 hafta	-0.0045
Akolekar 2011 (UK)	Retrospektif	2396 hasta CVS > 1. trimester (2006-2009)	Uzman doktor ve asistan	31460 4803 hasta 10-14 hf canlı gebelik	Düşük <14, <24 hf; ölü doğum	0.0069
Wah 2017 (HK)	Retrospektif	1906 hasta CVS > 1. trimester (2004-2014)	Uzman doktor	Tekil gebelikler 10-14 hf canlı gebelik	Düşük <24 hf	0.0026
Bakker 2017 (NL)	Retrospektif	4262 hasta CVS > 1. trimester c (2001-2011) Kombine testte yüksek risk	Uzman doktor ve asistan	9651 4803 hasta 10-14 hf canlı gebelik	Preterm doğum ve kayıp; ölü doğum; neonatal kayıp	0.0069
Malan 2018 (FR)	RCT	221 hasta CVS > 1. trimester Kombine testte yüksek risk	Belirtilmemiş	Kombine testte yüksek çıkan hastalara cfDNA yapıları	Düşük <24 hf; ölü doğum; neonatal kayıp	-0.0031
Beta 2019 (UK)	Retrospektif	861 hasta CVS > 1. trimester Kombine testte yüksek risk	Uzman doktor ve asistan	39152 4803 hasta 10-14 hf canlı gebelik	Düşük <24 hf	0.0029
<b>Amniyosentez</b>						
Muller 2002 (FR)	Retrospektif	3472 hasta Amniyosentez 2. trimester risk > 1:250	Belirtilmemiş	47004 hasta 2. trimester canlı gebelik	Düşük <24 hf, preterm doğum 24-28 hf	0.0047

Tablo 3.1. devami-1

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Hasta Sayısı ve Özellikleri	Operatör	Karşılaştırma	Sonuç	Düşük Riski
<b>Amniyosentez</b>						
Eddleman 2006 (US)	Prospektif (FASTER)	3096 hasta Amniyosentez 1. trimester risk >1:150 2.-trimester risk >1:300 (1999-2002)	Uzman doktor	31907 hasta 2. trimester canlı gebelik	Düşük <24 hf	0.0009
Kong 2006 (HK)	Retrospektif	3468 hasta Amniyosentez maternal yaş >35 (1997-2004)	Uzman doktor ve asistan	1125 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf	0.0032
Towner 2007 (US)	Retrospektif	15005 hasta Amniyosentez 2. trimester risk anormal (1995-2001)	Uzman doktor	17045 hasta amniyosentezi reddeden yüksek riskliler	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf preterm doğum <28 hf.	-0.0007
Odibo 2008 (US)	Retrospektif	11746 hasta Amniyosentez 1990-2006	Uzman doktor	39821 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf	0.0012
Pitukkiyronnakorn 2011 (TH)	Retrospektif	2990 hasta Amniyosentez maternal yaş $\geq$ 35 (1887-2006)	Uzman doktor	1495 hasta 35 yaş üstü amniyosentezi reddeden	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf <28 hf; doğum <hf	0.0017
Corrado 2012 (IT)	Retrospektif	2990 hasta Anormal tarama varsa (2001-2009)	Uzman doktor	499 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf preterm doğum <37 hf, PPRM	0.0018
Theodora 2015 (GR)	Retrospektif	12413 hasta amniyosentez ileri anne yaşı ve anormal tarama sonucu, (1996-2010),	Uzman doktor	6993 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf intrauterine ölüm, Yenidoğan ölümü	0.0068

Tablo 3.1. devamı-2

Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Tipi	Hasta Sayısı ve Özellikleri	Operatör	Karşılaştırma	Sonuç	Düşük Riski
<b>Amniyosentez</b>						
Wulff 2016 (DK)	Prospektif	1809 hasta Amniyosentez 2. trimester risk anormal Kombine risk 2008-2010).	Uzman doktor	138820 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf	0.0057
Bakker 2017 (NL)	Retrospektif	7970 hasta Amniyosentez Kombine risk (2001-2011)	Uzman doktor ve asistan	6432 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf, preterm doğum	0.0068
Malan 2018 (FR)	RCT	577 hasta Amniyosentez 2. trimester risk anormal Kombine risk	Belirtilmemiş	Kombine testte yüksek çıkan hastalara cfDNA yapılanlar	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf	0.0010
Beta 2019 (UK)	Retrospektif	375 hasta CVS dues to high-risk first-trimester combined test	Uzman doktor ve asistan	39152 hasta 2. trimester canlı gebelik	İşleme bağlı fetal kayıp <24 hf	0.0012

Kaynak: Salomon L.J, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of the literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May 23. doi: 10.1002/uog.20353

### 3.3. Değerlendirmeler

Tek başına NT ölçümü, Trizomi 21'i, %70 oranında tanımlarken, NT ölçümüyle biyokimyasal testler kombine edildiğinde saptama hızı %82-87 'lere çıkmaktadır. NT ölçümü için en uygun dönem 11–13+6gün gebelik haftaları arasındadır. 10. gebelik haftasından önce yapılan CVS'lerde ekstremitte amputasyon riskinin artmış olması ve pek çok major fetal anomalinin 11. haftadan itibaren tanınabilmesi nedeniyle NT ölçümü için 11 hafta ideal bir haftadır (Akolekar ve ark., 2015). Fetal kafatasının ossifikasyonu 11. haftadan sonra tamamlandığı için akrani ve anensefalinin tanısı, ayrıca fizyolojik herninin 11.haftadan sonra gerilemesi nedeniyle omfaloselin tanısı bu haftada yapılan NT değerlendirmesinde konulabilir. Yine fetal mesane 10. gebelik haftasında fetusların sadece yarısında, 11. haftada %80'inde, 12. haftada ise tamamında görülebilir (Christiansen ve ark., 2002; ACOG, 2007).

NT ölçümü için üst limitin 13 hafta 6 gün olarak kabul edilmesinin birinci nedeni; eğer gebelik sonlandırılacak ise ikinci trimestir yerine bu işlemin birinci trimestirde yapılabilecek olmasıdır (Halliday ve ark., 1995; Nicolaides, 2011). İkincisi, ense arkasında sıvı birikimi 14–18. hafta arasında daha azdır (Nicolaides, 1996, 2004). Üçüncüsü ise 14. haftadan sonra fetus genellikle dikeye yakın bir pozisyonda durduğu için ultrason muayenesi sırasında fetüsü yatay ya da paralel duruma getirme daha zordur. Bu neden ile 10–13. hafta arasında NT ölçebilme oranı %98–100 olmasına karşın 14. haftada bu oran %90'a düşer (Nicolaides, 2003).

Doğru bir NT ölçümü için standardizasyonda uyulması gereken kurallar mevcuttur. Fetus midsagittal planda değerlendirilmeli, bu değerlendirmenin uygunluğu açısından burun ucu ile beyindeki 3 ve 4. ventrikül görüntüde aynı anda gösterilebilmelidir. Fetusun başı, boynu ve üst toraksı görüntüyü kaplamalıdır. Fetüsün başı nötral pozisyonda olmalı, fetal çene ile boyun arasında bir miktar sıvı izlenmelidir. Fetüs uterin duvar ve amniondan ayrı olarak izlenmelidir. NT olarak tanımlanan cilt ve yumuşak doku arasındaki cilt altı sıvısı servikal omurlar üstünde en geniş olduğu yerden ölçülmelidir. Artı şeklindeki imleçler tercih edilmeli ve NT kalınlığını tanımlayan çizgilerin üzerine imleçler yerleştirilmelidir. İmleçler beyaz çizginin hemen üzerine, çizgiden ayırt edilemeyecek şekilde yerleştirilmeli, sıvı görünümünün üzerine imleç temas etmemelidir. NT muayenesi sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük olan kullanılmalıdır. Ölçüm esnasında çok titiz olmak gerekir çünkü ölçümde 0.5 mm'lik bir eksik değerlendirme test duyarlılığını %18 azaltmaktadır (Nicolaides, 1996; Hyett ve ark., 1996a).

Tanı testleri olan CVS ve amniyosentezin güvenilirlikleri ile ilgili literatürdeki bilgiler aşağıda rapor edilmiştir (**Tablo 3.2**). (Akolekar ve ark., 2015; Bahado-Singh ve ark., 1998; Halliday ve ark., 1995; Salomon ve ark., 2017, 2019, Ghi ve ark., 2016).

**Tablo 3.2. Amniyosentez ve CVS Tanı Testlerinin Güvenilirlikleri**

Amniyosentez		CVS
1/100	Düşük	1/100
1/10000	Yanlış Negatiflik	1/10000
1/100	Mozaiklik	1/100

Amniyosentezin komplikasyonları(Akolekar ve ark., 2015);

- ▶ İşleme bağlı gebelik kaybı %0,5-1
- ▶ Membran rüptürü
- ▶ Ablasyo plasenta
- ▶ Geçici olarak lekelenme tarzında vajinal kanama veya sıvı gelişi %1-2
- ▶ Koriyoamnionit (<1/1000)
- ▶ İğne ile fetal hasar, olarak sınıflandırılabilir.

Prenatal tanıda invaziv girişimler gebelerin yaklaşık %5’inde endike olup endikasyonlar şöyle sıralanabilir (Bahado-Singh ve ark., 1998, Halliday ve ark., 1995, Ghi ve ark., 2016; Lau ve ark., 2005);

- ▶ İleri anne yaşı (>35, ikiz gebeliklerde >33),
- ▶ Kromozomal anomali tarama testlerinde, yüksek kromozom anomalisi riski,
- ▶ USG’de fetal yapısal anomali veya gelişim problemi,
- ▶ Önceki gebeliklerde kromozom anomalisi,
- ▶ Anne veya babada kromozom anomalisi taşıyıcılığı (dengeli translokasyon, perisentrik inversiyon),
- ▶ Ailede kalıtsal genetik hastalıklar (kistik fibrozis, talasemi, spinal müsküler atrofi).

Genetik tanı yöntemleri ise şu şekilde sınıflanabilmektedir;

- ▶ Hücre kültürü ve elde edilen prometafaz / metafaz plaklarında karyotip analizi,
- ▶ FISH (floresan boyalarla boyanmış belirli bir kromozoma ait bir bölgeye spesifik, tek sarmal DNA problemleri: 13,18,21,X,Y),
- ▶ Moleküler genetik teknikler: Amniyon hücreleri, koriyonik villus veya fetal kan hücrelerinden ayrıştırılan DNA, PCR ile çoğaltılarak hastalığa neden olan spesifik gen mutasyonu ya da delesyonu araştırılır (Alfirevic ve ark., 2017; Ghi ve ark. 2016; Akolekar ve ark., 2015; Bahado-Singh ve ark., 1998; Halliday ve ark., 1995; Salomon ve ark., 2019).

CVS’de plasental doku biyopsisi, fetusla aynı genetik yapıya sahiptir. 11. gebelik haftasından sonra ve genellikle NT artışı, kistik higroma, genetik problemler, karyotipleme, ailede mevcut ve tanısı bilinen genetik hastalıkların tespiti (moleküler genetik tanı) için endikedir. USG eşliğinde alınan dokuda villuslar maternal dokulardan ayrılır (Salomon ve ark., 2019; Akolekar ve ark., 2015; Bahado-Singh ve ark., 1998, Halliday ve ark., 1995; Ghi ve ark., 2016).

CVS tekniğinde; 18 G iğne veya kateter ile transabdominal veya transservikal yoldan amniyon kesesinin dışında kalarak plasental dokuya girilir. İğne ya da kateter bir set ile enjektöre bağlıdır. Negatif basınçla enjektörün içerisine 10-15mg doku aspire edilir. Transport medyumu içeren steril kaba boşaltılır. Set ve enjektör heparinle yıkanmış olmalıdır. Rh sensitizasyonuna yönelik profilaksi yapılmalıdır. Tek başına bu işlemi yapmak için öğrenme eğrisi (learning curve) çalışmaları sonuçlarına göre eğitim sırasında en az 30 işlem yapmış olmak gereklidir (Ghi ve ark., 2016; Salomon ve ark., 2019; Akolekar ve ark., 2015; Bahado-Singh ve ark., 1998; Halliday ve ark. 1995; Lau ve ark., 2005).

CVS'in komplikasyonları; maternal kontaminasyon, plasentaya sınırlı mozaizm, yalancı negatifliktir. Tanı amaçlı ikinci bir invaziv girişim gerekebilir. Aktif servikal enfeksiyon (chlamydia, herpes vb.) transservikal CVS için kontraendikasyondur. Vajinal enfeksiyon, vajinal kanama veya lekelenme, ileri derecede antevert veya retrovert uterus, uterusu rahat ulaşılamayan durumlar, USG'de intrauterin yapıların net izlenememesi relatif kontraendikasyonlardır (Salomon ve ark., 2019; ACOG, 2007; Lau ve ark., 2005; Ghi ve ark. 2016).

Amniyosentez ise; 15. gebelik haftasından sonra (15-18 hf) yapılır. USG eşliğinde 15-20 cc amniyon sıvısı alınır. Amniyon sıvısında amniyon hücreleri, fetal cilt, akciğer, üriner sistem epitel hücreleri bulunur. Hücreler kültür ortamında çoğaltılır; kromozomal, biyokimyasal ve moleküler biyolojik analizler yapılır. FISH veya PCR ile sitogenetik sonuçlar hızlı bir şekilde alınabilir. Hücreler ayrıştırıldıktan sonra kalan sıvı AFP, hormon veya enzim ölçümlerinde kullanılabilir (Salomon ve ark., 2019; Ghi ve ark., 2016; Akolekar ve ark., 2015; Bahado-Singh ve ark., 1998; Halliday ve ark., 1995; Moher ve ark., 2007).

Kordosentez için 20. gebelik haftasından sonra USG eşliğinde 20 G iğne ile umbilikal ven içerisinden 2-3 cc kan örneği alınır. Kan alınan enjektör heparinle yıkanmış olmalıdır. Hızlı kromozom analizi, geç tespit edilen fetal yapısal anomalilerde ve CVS ya da amniyosentezde saptanan mozaizmde endikedir. Bunun dışında fetal enfeksiyonların tespiti, fetal metabolizma ve hematolojik problemlerin (izoimmunizasyon, fetal anemi, kan gazı ve pH, kan grubu, Hb) araştırılmasında da endikedir. Kordosenteze bağlı komplikasyonlar; işleme bağlı gebelik kaybı, enfeksiyon (koryoamniyonit), membran rüptürü, fetal kanama olarak sıralanabilir (Nicolaidis, 2011; ACOG, 2007).

### 3.4. Tartışma ve Sonuç

Fetal kromozomal anomalilerin taramasında kullanılan metotlar, abdominal ultrasonografi incelemesi ve maternal serum biyokimyasal testleridir. Bu iki metot ile ilgili literatürde şimdiye kadar anne ve bebek için güvenlik açısından negatif bir sonuç paylaşılmamıştır. Bu iki yöntem temeline dayalı farklı tarama stratejileri yaklaşık 35 senedir tüm dünya genelinde güvenle gebeliklerde kullanılmaktadır (Salomon ve ark., 2019; ACOG, 2007). Bu testlerin istatistiksel olarak güvenilirlikleri Bölüm 2'de literatür bilgileri ile raporlanmıştır. Tarama testleri dışında gebelikte fetal kromozomal anomaliler için 3 farklı tanı testi mevcuttur. Bunlar CVS, amniyosentez ve kordosentezdir. Son 30 yıl boyunca, yapılan yoğun çalışmalar prenatal tanıda girişimsel olmayan yöntem olarak anne kanındaki fetal hücrelerin, DNA veya RNA izolasyonu ve incelenmesini temel almıştır. Fakat bu yöntemler henüz kromozomal anomalilerin tanısında başarılı olmaktan uzaktır. Fetal kromozomal anomalilerin tanısı için amniyosentez veya koryonik villüs örnekleme (CVS) gibi girişimsel testler gerekir. Randomize çalışmalar birinci trimesterde yapılan CVS ile olan düşük riskinin ikinci trimesterde yapılan amniyosentezle eşit olduğunu (yaklaşık olarak % 1) göstermiştir (Salomon ve ark., 2019; Nicolaidis, 2011; ACOG, 2007).

Erken haftalarda yapılan amniyosentez, birinci trimesterde yapılan CVS veya ikinci trimesterde yapılan amniyosentezden, düşük riski %2 ve talipes ekinovarus riski % 1.5 daha yüksek olması nedeniyle 16. haftadan önce yapılmamalıdır (Salomon ve ark., 2019; ACOG, 2007). Erken CVS ise fetal transvers ekstremite anomalileri, mikrognati ve mikroglosi ile ilişkili olması nedeniyle 11. haftadan önce yapılmamalıdır (Salomon ve ark., 2019; Nicolaidis, 2011; ACOG, 2007). Girişimsel işlemlerde öğrenme eğrisi en önemli husus olup bu konuda uygun eğitim almış ve deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır.



### 3.5. Kaynakça

1. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obs Gynecol* 2007;109:217–27.
2. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol*, 2007;110: 1459-1467.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, d'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015;45 (1):16–26.
4. Alfrevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD003252.Assali, NS,
5. Bahado-Singh R, Deren O, Oz U, et al. 1998. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol*, 2017; 179: 514–519.
6. Christiansen M, Olesen Larsen S. 2002. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn*, 2002; 22: 482–486.
7. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfrevic Z,McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;48:256-268.
8. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. 1995. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn*, 1995; 15: 455–465.
9. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaidis KH. 1996a. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynaecol*, 1996; 7: 245–250.
10. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaidis KH. 1996b. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996; 7: 239–244.
11. Lau KT, Leung YT, Fung YT, Chan LW, Sahota DS, Leung NT. Outcome of 1,355 consecutive transabdominal chorionic villus samplings in 1,351 patients. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 1675-1681.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol*, 2007;196: 608.e1-5.
13. Nicolaidis KH. 1996. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Parthenon Publishing: Carnforth, UK.
14. Nicolaidis KH. 2003. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 313–321.
15. Nicolaidis KH. 2004. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 45–67.
16. Nicolaidis KH, 2011. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2011; 29(3), 183–196. doi:10.1159/000324320
17. Salomon LJ, Alfrevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017;49:815-816.
18. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of the literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May 23. doi: 10.1002/uog.20353. [Epub ahead of print]

## 4. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRMELER

### 4.1. Giriş

Maliyet ve ekonomik değerlendirme ve istatistiksel analizleri için Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) verilerinde yer alan maliyetler, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) doğurganlık verileri (TÜİK, 2019), istatistiksel karar ağacı modellemesi ile temel olarak Down Sendromu taramasında kullanılan tarama testlerin saptama oranları (DR: Detection Rate) ve yanlış pozitiflik oranlarının (FPR: False Positive Rate) dikkate alındığı istatistiksel analiz sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

Fairbrother ve ark.(2015), ilk trimesterde Down Sendromu prevalansını 1/530 olarak raporlamışlar ve çalışmamızda bu sıklık oranı Down Sendromu prevalansı için kabul edilmiştir. Bugün tüm dünyada 6 milyon civarında Down Sendromlu birey yaşamakta olduğu tahmin edilmektedir.

### 4.2. Literatür

Sistemantik literatür taraması belirlenen 1990-2019 tarih aralığında, Ulakbim, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmıştır.

#### ► Screening for fetal aneuploidy

- «and/or»
  - Noninvasive prenatal testing,
  - Amniocentesis,
  - Combined test,
  - Cost-effectiveness,
  - Down Syndrome,
  - Economic analysis,
  - Prenatal screening,
  - Triple test,
  - Quadrable test,
  - Effectiveness,
  - Turkey,
- Human only,
- English & Turkish only,

ULAKBİM, PUBMED, COCHRANE, TURKIYE ATIF DIZINI ve GOOGLE SCHOLAR üzerinden ulaşılan PICO kritlerine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 151 tam metin ikinci elemeye alınmıştır.

İkinci eleme tam metinler üzerinden PICO kriterlerinin daha detaylı değerlendirilmesi ile gerçekleşmiştir. Bu değerlendirme sonucunda 151 tam metin içerisinde toplam 63 tam metin çalışmada kullanılacak makaleler olarak seçilmiştir. Bu makalelerden 9 tanesi fetal kromozomal anomali prenatal tarama stratejilerini maliyet etkililik açısından değerlendirmektedir. Tablo 4.1’de Down sendromu taraması için ilk ve ikinci trimester prenatal taramalar maliyet etkililik çalışmaları gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. Down Sendromu İçin İlk ve İkinci Trimester Prenatal Tarama Maliyet Etkililik Çalışmaları

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/Perspektif	Hedef popülasyon/Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar			Sonuç
					Maliyet	Sonuç	Analiz	
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Gekas ve ark. 2011 Canada	Maliyet etkililik çalışması	Down sendromu taramasında sıklıkla kullanılan testlerin maliyet etkililiğini analiz etmek	SURUSS çalışmasındaki 110,948 gebelik 2007 CAD %5 FPR %90 DR	1. Şarta bağlı aşamalı tarama(contingent) 2. Serum entegre test 3. Ardışık(Sequential) tarama 4. Tümlleşik (Integrated) test 5. Kombine test (5%) 6. 4' lü test 7. 3' lü test 8. Amniyosentez anne yaşı >35	2.86m 2.79m 3.74m 3.26m 4.16m 3.44m 3.83m 4.15m	106.5 tamı 88.9 106.3 90.4 114.0 88.2 87.5 56.1	\$3815 (2 ile karşılaştırıldığında) \$369,391 (1 ile karşılaştırıldığında)	Kombine testin birçok limitasyonu olması nedeniyle şarta bağlı aşamalı (contingent) en iyi tarama metodu olarak bulunmuştur.
Gekas ve ark. 2011 Canada	Maliyet etkililik çalışması	Hızlı anöploid taraması (RAD) ile (RAD: FISH or QF-PCR) karyotiplemeyi (CVS veya AC) karşılaştırmak ve 6 tarama metodunu karşılaştırarak kaçırılan Down Sendromlu bebek sayısını saptamak	110,948 gebelik 2007 CAD %8.4 FPR %90 DR	1. Tümlleşik(Integrated) 2. Ardışık(Sequential) 3. Şarta bağlı aşamalı (Contingent) 4. Serum entegre 5. 4' lü 6. Kombine (8.4%)	+QF-PCA \$34,293 \$33,227 \$24,084 \$24,103 \$23,754 \$24,853	1 DS tamı	Karyotip/RAD \$59,377 \$71,646 \$66,608 \$59,034 \$59,077 \$125,278	En güvenilir ve maliyet etkin şarta bağlı aşamalı (contingent) tarama ile birlikte QF-PCR. QF-PCR bir tane kromozomal anomali kaçırdığı belirtilmiştir.

Tablo 4.1. devamı-1

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/ Perspektif	Hedef popülasyon/ Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar		Sonuç	
					Maliyet	Sonuç		
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Gekas ve ark. 2009 Canada	Maliyet etkililik çalışması	Down Sendromu taramasında sıklıkla kullanılan 3 testin (integrated, sequential ve contingent) maliyet etkililiğini analiz etmek	100.000 kadın, bilgisayar simülasyonu ile; birçok risk sınır değeri ve 19 tarama algoritması ile karşılaştırılmıştır, 2007 CA\$	1. Anne yaşı $\geq 35$ yrs AS 2. Şarta bağlı aşamalı (contingent): (NT+PAPP-A) yüksek risk ise CVS, Düşük risk takip USG orta risk 4'lü test 3. Ardışık (sequential): İlk trimesterde (NT+PAPP-A) pozitif gebelere CVS, pozitif olmayanlara 4'lü test 4. Tümleşik (integrated) test: ilk trimester (NT+PAPP-A) + İkinci trimester 4'lü test (AFP+estriol+ free $\beta$ -hCG+inhibin A) + anne yaşı entegre edilerek tek sonuç 5. 5'li test: İ kinci trimester tarama (AFP + HCG+ unconjugated estriol)	\$4.1549m \$2.7529m - \$4.1999m sınır değer aralığı 1/6 ile 1/307 \$3.6265m ile \$5.0960m sınır değer aralığı 1/6 ile 1/307 \$3.3944m          \$3.8324	56.1 DS tanısı 101.4 - 112.7 100.9 - 112.5 87.2 87.5	Referans -\$30,963 - \$795   -\$11,805 - \$16,704  -\$24,502   -\$10,285	İlk trimester risk sınır değeri 1/9 olanlara şarta bağlı(contingent) tarama, DS taramasında tercih edilmesi önerilmiştir.

Tablo 4.1. devamı-2

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/ Perspektif	Hedef popülasyon/ Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar			Sonuç
					Maliyet	Sonuç	Analiz	
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Chou ve ark. 2009 Taiwan	Maliyet etkililik çalışması	Anne yaşı <35 olanlara kombine test ve >=35 olanlara direk amniyosentez seçeneği ile tüm gebelere kombine test yapılmasının maliyet etkililik açısından karşılaştırılması	10811 tekil kadın <35 yaş altında 1999-2007 US\$ Risk sınırı 1/270	1. Kombine test (NT+ PAPP-A + $\beta$ -hCG) <35 yaş altındaki kadınlara >=35 yaş kadınlara amniyosentez 2. Kombine test (NT+ PAPP-A + $\beta$ -hCG) bütün kadınlara	\$99,647-  \$116,433  \$77,204- \$98,421	1 Down Sendromunun önlenmesi	\$2101 (1995)'dan \$111,368 (2006)	İlk trimesterde kombine testin tüm gebelere uygulanması gerektiği önerilmiştir.
Hwa ve ark. 2008 Taiwan	Maliyet etkililik çalışması	DS taramasında uE3'ün maternal serum taramasına eklenmesinin ME analizi	5057 women US \$ Sınır 1:270 tarama pozitiflerin hepsine 100% amniyosentez	1. maternal age >=35 2. İkili test (AFP+hCG) 3. Üçlü test (AFP+hCG+uE3)	\$14,561 \$42,367 \$37,424	1 DS önlenmesi - -	Referans \$139,590 \$77,394 ikili test ile karşılaştırması \$15,199 \$20,980 eğer AC kabul oranı %80 olursa	3'lü test, 2'li testten (kombine değil) daha etkilidir.
Chen ve ark. 2007 Çin	Maliyet etkililik çalışması	Down Sendromu taramasında sıklıkla kullanılan testlerin maliyet etkililiğini analiz etmek	10,000 gebe kadın 2004 US\$ DS insidansı: hepsi: 0.1117% >=35: 0.532% <35: 0.088%	1. Tarama yok 2. CVS veya AC >=35 3. Yüksek risklere AFP+hCG 2. trimesterde ikili test	\$0 \$8,705 (\$13,091) \$78,884	.0 DS önlendi .67 (1.00) 1.41	Referans \$94,526	Yüksek risklere AFP+hCG 2. trimesterde ikili test uygulanması önerilmemiştir.

Tablo 4.1. devamı-3

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/ Perspektif	Hedef popülasyon/ Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar			Sonuç
					Maliyet	Sonuç	Analiz	
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Harris 2004 Avusturalya	Maliyet etkililik çalışması	Down Sendromu taramasında sıklıkla kullanılan testlerin birbirlerine üstünlüğü var mı?	Model 260,000 kadın 2001 AU\$\$	1. Tarama yok 2. 2. trimester serum taramalarında pozitif olanlara AC 3. İlk trimesterde NT pozitif ise CVS 4. Kombine test pozitif olanlara CVS 5. Kombine test ilk trimester serum biyokimyasal testleri 2. trimester	- \$21.3m \$33.8m \$48.1m ?	0 416 DS doğum 346 tanınan 212 DS doğum 534 tanınan 171 DS doğum 599 tanınan 141 DS doğum	Referans 2) için \$61.700/tanınan \$104.800/önlenen Referans 3) & 4) \$66,300/tanınan \$301,400/DS önlenen 105,500/tanınan 374,800/DS önlenen	Kombine test en maliyet etkili yöntem olarak belirlenmiştir.
Caughey ve ark. 2002 USA	Maliyet etkililik çalışması	Down Sendromu için birinci ve ikinci trimester tarama yöntemlerinin maliyet etkililiğini karar ağacı yöntemiyle karşılaştırmak	Genel popülasyon, senede 4 milyon doğum US 2002 İlk-(ikinci-) trimester DS riski: 1:500 (1:714) Amniosentezden kayıp oranı: 1:200, test pozitif vakaların AC kabul oranı: 70% (range 50%-100%)	1. İkinci trimester AFP (estriol+free β-hCG+ AFP) 2. İlk-trimester NT taraması 3. İlk-trimester serum taraması (PAPP-A+free β-hCG) 4. Kombine test	\$1,088 m \$1,183 m \$1,176 m \$1,532 m	2446 saptanan 3413 saptanan 2993 saptanan 3833 saptanan	Referans \$98,381/ tanınan; fayda/maliyet oranı=5.21; \$86,566/QALY (128,338/QALY) \$160,266/ tanınan ; fayda/maliyet =4.85 319,934/ tanınan; fayda/maliyet oranı=1.57; \$76,552/QALY (\$100,437/QALY)	Kombine test en maliyet etkili tarama metodudur.

Tablo 4.1. devamı-4

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/Perspektif	Hedef popülasyon/Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar			Sonuç
					Maliyet	Sonuç	Analiz	
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Gilbert ve ark. 2001 UK	Maliyet etkililik çalışması	Down sendromu taramasında sıklıkla kullanılan testlerin özellikle USG NT ölçümünün diğer testlere maliyet, etkililik ve güvenlilik açılarından üstünlüğü var mı?	10000 kadın İngiltere ve Galler, 1995-1998 Risk sınırı 1/300 Amniyosentez (>=15w): 100% CVS (11-14w): 100% FPR: 5% DR: %90	1. Tarama yok 2. Maternal yaşı ve AC 3. Maternal yaşı ve CVS 4. İlk trimester ikili test (PAPP A+hCG) 5. İkinci trimester ikili test (AFP+hCG) 6. NT 7. İkinci trimester üçlü test (AFP+hCG+ uE3) 8. Dörtlü test (AFP+hCG+ uE3+inhibin A) 9. Kombine Test (NT+PAPP-A+hCG) 10. Integrated test (İlk trimester: NT+PAPP-A; İkinci trimester: 4'lü test)	0 £164,000 £195,000 £256,000 £245,000 £171,000 £234,000 £241,000 £238,000 £276,000	16.2 etkilenmiş 12.0 12.0 9.0 8.9 8.6 8.5 7.7 7.4 6.6	Referans £22,000/önlenen	NT, 4'lü, first combine ve integrated etkililik, maliyet ve güvenlilik açısından diğerine üstündür. Bunların arasındaki seçim ise sağlık hizmeti sunanın ne kadar ödemeye istekli olduğuna (willingness to pay) bağlıdır.
Evans ve ark. 2015	Maliyet etkililik	T21 taramasında primer hücre içermeyen fetal DNA (cf-DNA) uygulanmasının maliyet etkili olup olmadığını belirlemek ve düşük maliyetli alternatifleri değerlendirmek. Marjinal maliyetleri belirlemek.	ABD 3.851.452 gebe cffDNA FPR/DR = 0.1%/99.9%	Trisomi 21 taraması için üç strateji karar ağacı analizi kullanılarak değerlendirilmiştir: 1) cffDNA taramasının tüm gebelere birincil strateji olarak uygulanması, 2) koşullu strateji, cffDNA taramasının yalnızca yüksek riskli hastalara 1. trimester taraması önerilmesi 3) cffDNA taramasının tüm ≥ 35 yaş gebelere ve ilk trimester taramasından sonra yüksek riskli olan <35 yaş gebelere sunulduğu bir hibrid strateji. İlk trimester taramasında; nukal saydamlığı (NT), plazma protein-A (PAPP-A), serbest veya total beta-insan koryonik gonadotropin (β-hCG) ve/veya burun kemiği (NB) içeren dört geleneksel tarama protokolü değerlendirilmiştir.	1)1017 \$ 2)1/300 risk oranıyla koşullu strateji 430\$ 1/1000 risk oranıyla koşullu stratejide 409\$, 3)474 \$	Tespit edilen Down sendromu vakası ve kaybedilen gebelik	Kaçırılan vakaların karşılaştırıldığından, marjinal maliyet; 1.056 million US\$	Birincil cf-DNA taraması şu anda uygun maliyetli bir strateji olarak bulunmamıştır. Koşullu strateji, özellikle 1/1000'lik bir risk oranıyla en düşük maliyetli alternatiftir. Hibrid strateji, birincil cf-DNA taramasından daha az maliyetli olmasına rağmen, koşullu stratejiden daha maliyetli olmuştur.

Tablo 4.1. devamı-4

Tablo 4.1. devamı-5

Ülke	Çalışma Tipi	Amaç/ Perspektif	Hedef popülasyon/ Yıllık Ücret / Varsayım	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar			Sonuç
					Maliyet	Sonuç	Analiz	
<b>Down Sendromu (DS) Taraması</b>								
Sağlık Bakanlığı Raporu, 2019, Türkiye (yayınlanmamış)	Maliyet etkililik çalışması	Down Sendromu taramasında sıklıkla kullanılan testlerin özellikle USG NT ölçümünün diğer testlere; maliyet, etkililik ve güvenlik açısından üstünlüğü var mı tespit etmek	Tüm gebe kadınlar yılda yaklaşık 1.300.000 doğum Risk sınırı 1/100 Amniyosentez (>=15w): 100% CVS (11-14w): 100% Diğer testleri domine eden Kombine test için FPR: 5% DR: %90	1. Maternal yaş ve CVS/AC 2. Kombine Test (NT+PAPP-A+fb-hCG) 3. Üçlü test (AFP+hCG+uE3) 4. Dörtlü test (AFP+hCG+uE3+inhibin A) 5. Kombine + 3'lü test 6. Kombine + 4'lü test 7. cfDNA 8. Kombine + cfDNA	£439 £472,6 £472,6 £945,2 £945,2 £2800 £3272,6	1 DS tanısı 4439 13090 9913 10555 9913 10555 14737 14737	1 DS maliyeti £39b £22b £44b £42b 71b 66b 1.5m 28b	Kombine test, fetal kromozomal anomali taramasında diğer tarafta metodları ile karşılaştırıldığında maliyet etkili bulunmuştur.

Kaynak: Tablo Institute of Health Economics. Screening for Trisomies 13, 18, and 21 and Open Neural Tube Defects. Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE); 2012 Sep. Alberta STE Report No. 2012-06. IHE Systematic Reviews STD raporu ve literatür taraması sonucu elde edilen çalışmalardan üretilmiştir.

\* DS: Down Sendromu, USD: Amerikan Doları, CAD: Kanada Doları, FPR: Yanlış Pozitiflik, DR: Saptama yüzdesi, CVS: Koryonik Villüs Örneklemesi, AC: Amniyosentez



Tablo 4.1’de de görüldüğü üzere kombine test diğer tarama testlerine birçok yönden daha etkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda şarta bağlı aşamalı (contingent) tarama kombine teste göre daha etkili bulunsa da (Gekas ve ark., 2011) iki basamaklı tarama yapmanın dezavantajları yine aynı çalışmalarda belirtilmiştir ve genel olarak dünyada uygulanan ve kabul gören tarama yöntemleri değildirler. Yukarıda da detaylı bir şekilde tartışıldığı üzere klinik etkililiği çok fazla (%1-2) arttırmadığından tercih edilmemektedir. Ayrıca ülkemizde genel olarak klinik uygulamada ve SUT kapsamında olmadığından şarta bağlı aşamalı (contingent) ya da tümleşik (integrated) tarama uygulanmamaktadır. Bununla beraber ülkemizde genel olarak 11-14. hafta arasında kombine test yapıp hastalara sonuç verilip, tekrar aynı hastaya 3’lü ve/veya 4’lü test yapılmaktadır. Bu şekilde yapılan bir tarama, zaten şarta bağlı aşamalı (contingent) ya da tümleşik (integrated) testlerin etkililiklerine de ulaşmamaktadır (Cuckle ve ark. 2005, 2008, 2009, 2010; Nicolaides ve ark. 1992a-b,1998, 2003; Nicolaides, 2004, 2005, 2011). Bu şekilde uygulanan tarama stratejileri klinik etkililiği artırmadığı gibi ek bütçe yükü getirmektedir. Bundan sonraki kısımda her bir tarama stratejisinin maliyet etkililiği tartışılacaktır.

### 4.3. Metodoloji

Gebelikte kromozomal anomali taramasına girecek gebelik popülasyonunu hesaplamak için TÜİK yıllara göre toplam doğurganlık hızı, kaba doğum hızı, doğum sayısı ve anne yaşı ile kaba ölüm hızı ve bebek ölüm hızı istatistikleri kullanılmıştır. Bu kapsamda TÜİK temel doğurganlık verileri dikkate alındığında Türkiye’de son 15 yıl içerisinde ortalama kaba doğum hızı %17,16 olarak gerçekleşmiş ve 2014-2018 yılları arasındaki 5 yıl için toplam doğum sayısı 7.841.668 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2). Yine 2014-2018 yıllarına ait verilere göre ortalama gebelik yaşı  $27,99 \pm 0,61$ ’dur. Seneler arasında annenin gebelik yaş ortalaması bakımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Türkiye’de yıllara göre toplam doğurganlık hızında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ) (TÜİK, 2017).

TÜİK verilerinde yıllara göre bebek ölüm hızlarına bakıldığında ise en yüksek 2009 yılında %13,9 iken bu oran yıllar içinde anlamlı bir şekilde düşerek 2018 yılında %9,2’ye gerilemiştir (TÜİK, 2017). Türkiye’de toplam bebek ölüm hızı ortalaması  $14.423,4 \pm 1.606,7$ ’dir. Türkiye’de yıllara göre temel ölümlülük verileri Tablo 4.3.’de gösterilmiştir.

Çalışmamızda Türkiye’de fetal konjenital kromozomal anomali taraması olarak en çok uygulanan 8 farklı yöntem (anne yaşı, kombine test, 3’lü test, 4’lü test, kombine+3’lü test, kombine+4’lü test, cfDNA, kombine+cfDNA) karşılaştırılarak maliyet etkililik açısından değerlendirilmiştir. Çıktılar; normal-sağlıklı bebek, Down Sendromlu bebek ve abortus olarak belirlenmiştir.

Analizlerde karar ağacı yöntemi kullanılarak her bir tarama stratejisiyle bir Down Sendromlu bebeği saptamak için yapılması gereken maliyet hesaplanmıştır. Raporlanan Down Sendromu tarama senaryoları için aynı hesaplama yöntemi kullanıldığından ilk ikisi için (sadece anne yaşına bağlı tarama, kombine test) ayrıntılı açıklama yapılmış diğer tarama yöntemleri için özet popülasyon tabanlı maliyet analizleri sunulmuştur. Down Sendromu taramalarında kullanılan bu 8 farklı tarama metodunun karar ağacı analizleri tek bir analizde birleştirilerek **Tablo 4.7. ve Şekil 26’da** özetlenmiştir.

Karar ağaçlarında kullanılan saptama oranı (DR), yanlış pozitiflik oranları (FPR) için Türkiye’yi ulusal ölçekte temsil eden veri olmadığı için uluslararası literatürdeki epidemiyolojik veriler kullanılmıştır (Nicolaides ve ark., 1992, 1996, 2003; Nicolaides, 2004, 2005, 2011) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.2. Türkiye'de Yıllara Göre Temel Doğurganlık Göstergeleri İstatistikleri

Temel Doğurganlık Göstergeleri	YILLAR												
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 <sup>(c)</sup>	2014 <sup>(c)</sup>	2015 <sup>(c)</sup>	2016 <sup>(c)</sup>	2017 <sup>(c)</sup>	2018
Toplam doğurganlık hızı (Çocuk sayısı)	2,12	2,16	2,15	2,10	2,08	2,05	2,11	2,11	2,19	2,15	2,11	2,07	1,99
Kaba doğum hızı (‰)	18,1	18,4	18,2	17,6	17,2	16,9	17,2	17,0	17,5	17,1	16,6	16,1	15,3
Doğum sayısı	1 255 432	1 289 992	1 295 511	1 266 751	1 261 169	1 252 812	1 294 605	1 297 505	1 350 353	1 335 564	1 313 615	1 295 784	1 248 847
Annenin ortalama yaşı	27,1	27,2	27,3	27,4	27,7	27,8	28,0	28,3	28,4	28,5	28,6	28,7	28,9

Tablo 4.3. Türkiye'de Yıllara Göre Temel Ölümlülük Göstergeleri İstatistikleri

Temel Doğurganlık Göstergeleri	YILLAR												
	2009	2010	2011	2012 <sup>(1)</sup>	2013 <sup>(1)</sup>	2014 <sup>(c)</sup>	2015 <sup>(c)</sup>	2016 <sup>(c)</sup>	2017				
Kaba ölüm hızı (‰)	5,1	5,0	5,1	5,0	4,9	5,1	5,2	5,3	5,3				
Ölüm sayısı	369 703	366 471	376 162	376 520	373 041	391 091	405 365	422 726	425 781				
Bebek ölüm hızı (‰)													
Toplam	13,9	12,0	11,6	11,6	10,8	11,1	10,2	9,9	9,2				
Erkek	14,6	12,7	12,2	12,1	11,4	11,8	10,9	10,5	9,7				
Kız	13,1	11,3	11,0	11,0	10,2	10,3	9,6	9,3	8,6				
Bebek ölüm sayısı	17 607	15 164	14 567	14 974	14 027	14 951	13 666	13 006	11 849				

Kaynak: Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü

TÜİK, Ölüm İstatistikleri

Bebek ölüm hızları, doğum verisinin revizesinden dolayı yeniden hesaplanmıştır. <sup>(c)</sup> Doğum ve ölüm verileri güncel idari kayıtlarla revize edilmiştir.

Maliyetler, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği verileri esas alınarak hesaplanmıştır. Bu kapsamda gebelikte kromozomal anomali taraması için mevcut 3 farklı SUT kodu mevcuttur. Bunlar sırası ile SUT Kodu: 902120-İkili (Kombine) Test, SUT Kodu: 904090-Üçlü Test, SUT Kodu: 901830-Inhibin A/B idi.

**Tablo 4.4. Türkiye’de Yıllara Göre Sosyal Güvenlik Kurumunun Gebelikte Kromozomal Anomali Risk Taramaları İçin Mevcut Verileri**

		İKİLİ TEST	ÜÇLÜ TEST	İNHİBİN A / B	TOPLAM
<b>SUT Kodu</b>		901120	904090	901830	
<b>Fiyat *</b>		21,2	33,9	21,2	
<b>Yıllar</b>					
<b>2013</b>	<b>Özel</b>	95.461	140756	19	236.236
	<b>Sb 2.Basamak</b>	49.566	175695	139	225.400
	<b>Sb 3.Basamak</b>	30.963	78733	27	109.723
	<b>Üniversite</b>	18.660	18685	91	37.436
<b>2014</b>	<b>Özel</b>	176.790	113262	10	290.062
	<b>Sb 2.Basamak</b>	95.574	189287	540	285.401
	<b>Sb 3.Basamak</b>	58.738	82398	48	141.184
	<b>Üniversite</b>	33.963	16.541	112	50.616
<b>2015</b>	<b>Özel</b>	191.283	94969	11	286.263
	<b>Sb 2.Basamak</b>	117.076	182200	370	299.646
	<b>Sb 3.Basamak</b>	62.500	68989	86	131.575
	<b>Üniversite</b>	33.887	14.717	122	48.726
<b>2017</b>	<b>Özel</b>	193657	59608	21	253.286
	<b>Sb 2.Basamak</b>	135265	142415	94	277.774
	<b>Sb 3.Basamak</b>	83345	78038	337	161.720
	<b>Üniversite</b>	29344	9633	242	39.219
<b>TOPLAM</b>		<b>1.406.072</b>	<b>1.465.926</b>	<b>2.269</b>	<b>2.874.267</b>

Sb: Sağlık Bakanlığı

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

\*Fiyat listesi Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği esas alınmıştır ([http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/SUT/2013/SUT\\_revize\\_25.03.2017.pdf](http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/SUT/2013/SUT_revize_25.03.2017.pdf)).

Tüm belirtilen masraflar Türk Lirası (TL) karşılığıdır.

\*\* 2016 yılı verilerine ulaşılamamıştır.

Bu verilere göre kombine test ikili test (21,2 TL) + ultrasonografi (12,4 TL), üçlü teste (33,9 TL) kullanılan AFP, bHCG ve Östiriol (E3) hormonu, 4’lü teste dörtlü testte 3’lü testte (33,9 TL) ek olarak inhibin A (21,2 TL) hormonu eklenmektedir (**Tablo 4.4**). Ancak 3’lü ve 4’lü testte gebelik haftasının uygun olup olmadığını anlayabilmek ve genel fetal değerlendirme için ultrasonografi de yapılmaktadır. Bu nedenle USG maliyeti (12,4 TL) 3’lü ve 4’lü test maliyet hesaplamalarına eklenmiştir.

Bu testler için ödenen fiyatlar uygulandığı kurum/kuruluşlara ve sosyal güvenlik çeşidine göre farklılık göstermekte, bu testleri yaptıran kişilerin büyük bir kısmı **Tablo 4.4’de** de görüldüğü gibi özel sağlık kuruluşlarında, kamu sağlık sigortasına ek bir ödeme ile veya özel sağlık sigortaları veya tamamen cepten

ödeme olarak yapılmaktadır. Bu durumlarda her testin maliyeti artmakta ve bu farklı maliyetlerin net analizi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle bu hususlar maliyet hesaplamalarında göz ardı edilmiştir.

**Tablo 4.5. Farklı Down Sendrom Tarama Metotlarının Performanslarının Karşılaştırılması**

TARAMA METODU	Saptama Oranı % (Detection Rate)	Yanlış Pozitiflik Oranı % (False Pozitif Rate)
MY	30	5
<b>İlk Trimester</b>		
MY + fetal NT	75–80	5
MY + serum serbest $\beta$ -hCG ve PAPP-A	60–70	5
MY + NT + serbest $\beta$ -hCG ve PAPP-A (kombine test)	85–95	5
Kombine test + NB veya TR veya DV	93–96	2.5
cf-DNA (NIPT)	99,6	0,03
<b>Second Trimester</b>		
MY + serum AFP, hCG (ikili test)	55–60	5
MY + serum AFP, serbest $\beta$ -hCG (ikili test)	60–65	5
My + serum AFP, hCG, uE3 (üçlü test)	60–65	5
MY + serum AFP, serbest $\beta$ -hCG, uE3 (üçlü test)	65–70	5
MY + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	65–70	5
MY + serum AFP, serbest $\beta$ -hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	70–75	5
MY + NT + PAPP-A (11–13 hafta) + dörtlü test	90–94	5

MY: Maternal yaş (anne yaşı);

NT: Ense saydamlığı (nuchal translucency);

$\beta$ -hCG:  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin;

PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein-A.

NB: Nazal Kemik

TR: Triküspit Regürjitasyon

DV: Duktus Venosus akımı

cfDNA: cell free DNA

NIPT: Non-invasive prenatal testing

Popülasyon hesaplamaları en çok görülen T21 sayısı üzerinden yapılmıştır. Literatür taraması sonucunda anne yaşı, kombine test, 3'lü test, 4'lü test ve cf-DNA için belirlenmiş bir oransal dağılım söz konusu ise öncelikli olarak bu dağılımlar üzerinden popülasyona ait toplam birey sayısı kategorik hale getirilmiştir. Eğer bu testlere göre herhangi bir kategorizasyon söz konusu değilse, testin pozitifleri saptama gücü (DR) ile testin negatifleri yanlış olarak pozitif saptama gücü (FPR) dikkate alınmıştır. Gerçekte hasta olan bireylerin test sonucunda da hasta olarak sınıflandırılması, herhangi bir test için beklenen davranıştır ve bu değer %100'e ne kadar yakın ise o kadar iyi bir sınıflandırma yapılacağı anlamına gelmektedir. Ters olarak test sonucunda pozitif olarak sınıflandırılan bireylerin gerçekte negatif olmalarıdır ki bu da testten beklenmedik bir davranıştır. Gerçekte negatif olan bir bireyin testin sonucunda da negatif olarak sınıflandırılması gerekir ve bu değer 0'a ne kadar yakın ise o kadar iyi bir sınıflandırma yapıldığı anlamına gelmektedir. Gerçekte negatif olan bir vaka eğer pozitif olarak sınıflandırılır ise bu vakaya CVS, amniyosentez, biyokimya, USG gibi ilave testlerin yapılması gerekmektedir ve bu da maliyeti doğrudan etkilemektedir. Uygulandığı gebelik haftalarından dolayı tanı testi olarak; anne yaşı, 3'lü ve 4'lü test

uygulandığında amniyosentez, kombine testte ise CVS yapıldığı varsayılmıştır.

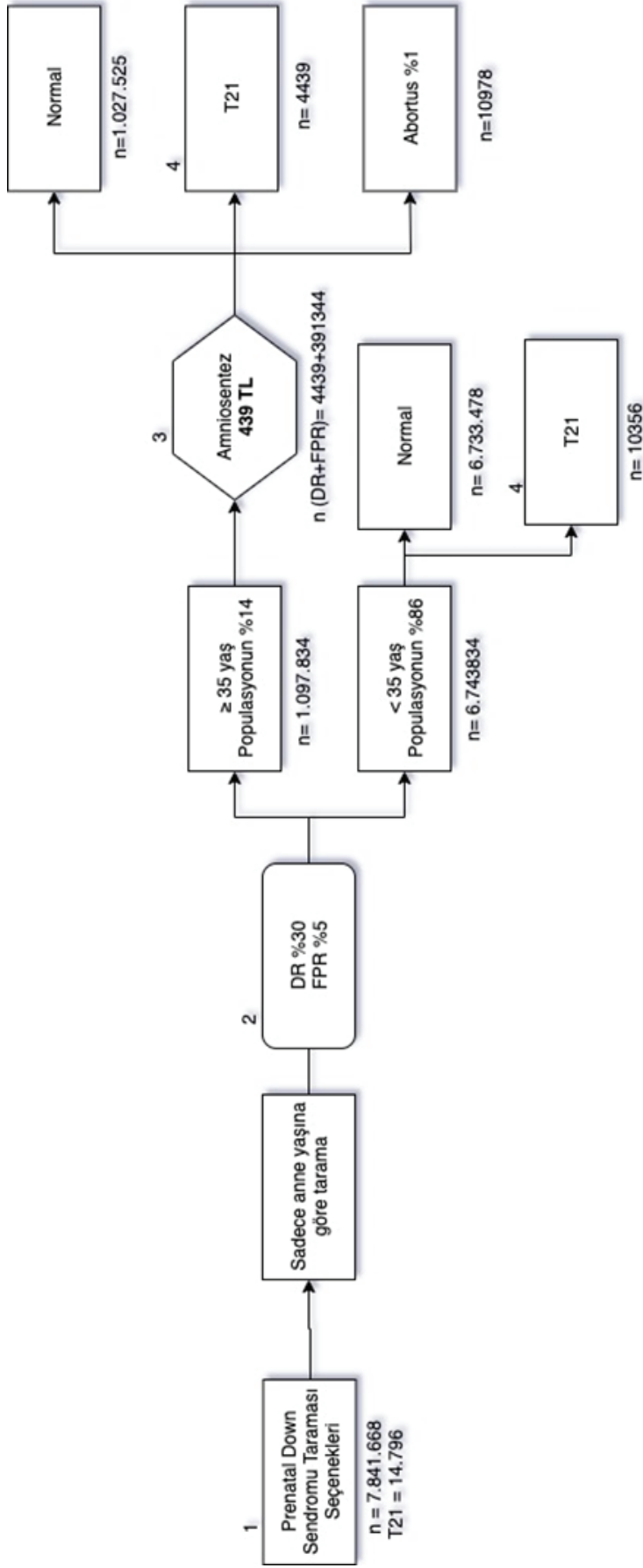
Tüm bu bilgiler ışığında öncelikli olarak DR ve FPR oranlarına göre toplam popülasyon içerisinde kaç vakanın ilgili test kriterlerine göre sınıflandırılacağına tespiti yapılmıştır. TÜİK verilerine göre Türkiye’de son 5 yılda toplam 7.841.668 doğum olmuştur. Bunların %14’ü (n=1.097.834) 35 yaş üzerinde olan gebeler, %84’ü (n=6.743.834) 35 yaş altında olan gebelerdir. Analizlerde toplumda Down Sendromu görülme sıklığı (1/530) ile toplam popülasyonda 14.796 bebeğin Down Sendromu ile doğacağı varsayılmıştır. Her testin saptama oranı üzerinde tespit edilen DS bebek sayısı ve yanlış pozitiflik oranıyla da toplam popülasyona (n=7.841.668) uygulanan tanı testi sayısı elde edilmiştir.

Çalışmanın en önemlisi kısıtı Türkiye’ye ilişkin prevelans verisine ulaşamamış olmasıdır. Bu sorunu çözmek için çeşitli girişimler olmuşsa da sonuç alınamamış ve uluslararası literatür ve prevelans değerleri kullanılmıştır.

#### ***Anne yaşına göre Down Sendromu taraması analiz metodu;***

Bu tarama metodunda 35 yaş üzerindeki gebelikler riskli kabul edilmektedirler. Toplam kaç kişi için amniosentez (n= 395783) yapılacağı hesaplanırken; %30 saptama oranı (DR) (T21=14.796) ile 4439 Down Sendromu tanımlı bebek doğacağı varsayılır. Yanlış pozitiflik oranı (FPR) %5 ile, çalışmaya dahil edilen toplam doğum sayısından (n=7.841.668), T21’li doğacağı varsayılanlar (n=14.796) çıkartılıp (n=7826872) %5 FPR hesaplanarak (n=391.244) normal ile uyumlu olacağı varsayılan toplam amniosentez işlem sayısı bulunur. Ancak bu tarama stratejisinde 35 yaş altı gebelikler göz ardı edilmektedir ve bunun sonucunda 35 yaş altında toplam 10.356 gebelik Down Sendromu olarak sonlanmaktadır (Şekil.13).

Amniyosentez komplikasyonu olarak abortus riski %1’dir (Snijders ve ark., 1995). Bu tarama metodu ile toplam 3958 vaka amniyosentez sonrasında abortusla sonuçlandığı varsayılmıştır. 35 yaş üzerinde toplam 1.027.525 gebelik, 35 yaş altında ise toplam 6.733.478 gebelik normal, sağlıklı bir bebek olarak dünyaya gelmektedir ( Şekil 13). Anne yaşı dikkate alındığında amniyosentez sonucunda 14.796 birey T21 olarak pozitif tespit edileceği hesaplanmıştır. Amniyosentez yapılan 395.783 gebeye 439 TL üzerinden toplam maliyet 173.784.737 TL olarak elde edilmektedir. Elde edilen bu maliyet aslında gerçekte 4439 olan T21 tanımlı bireylerin tespiti için harcanmış olmakta ve bir T21’li vaka için ortalama olarak 39.141,41 TL’lik bir maliyet ortaya çıkmaktadır. Şekil 13’te sadece anne yaşına göre gebelikte Down Sendromu taramasında varsayılan algoritma gösterilmiştir.



**Şekil 13. Sadece Anne Yaşına Göre Gebelikte Down Sendromu Taraması Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Maternal yaşa bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate) Nicolaides HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam amniosentez sayısı ve maliyeti
4. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

***Kombine test ile Down Sendromu tarama stratejisine bakıldığında;***

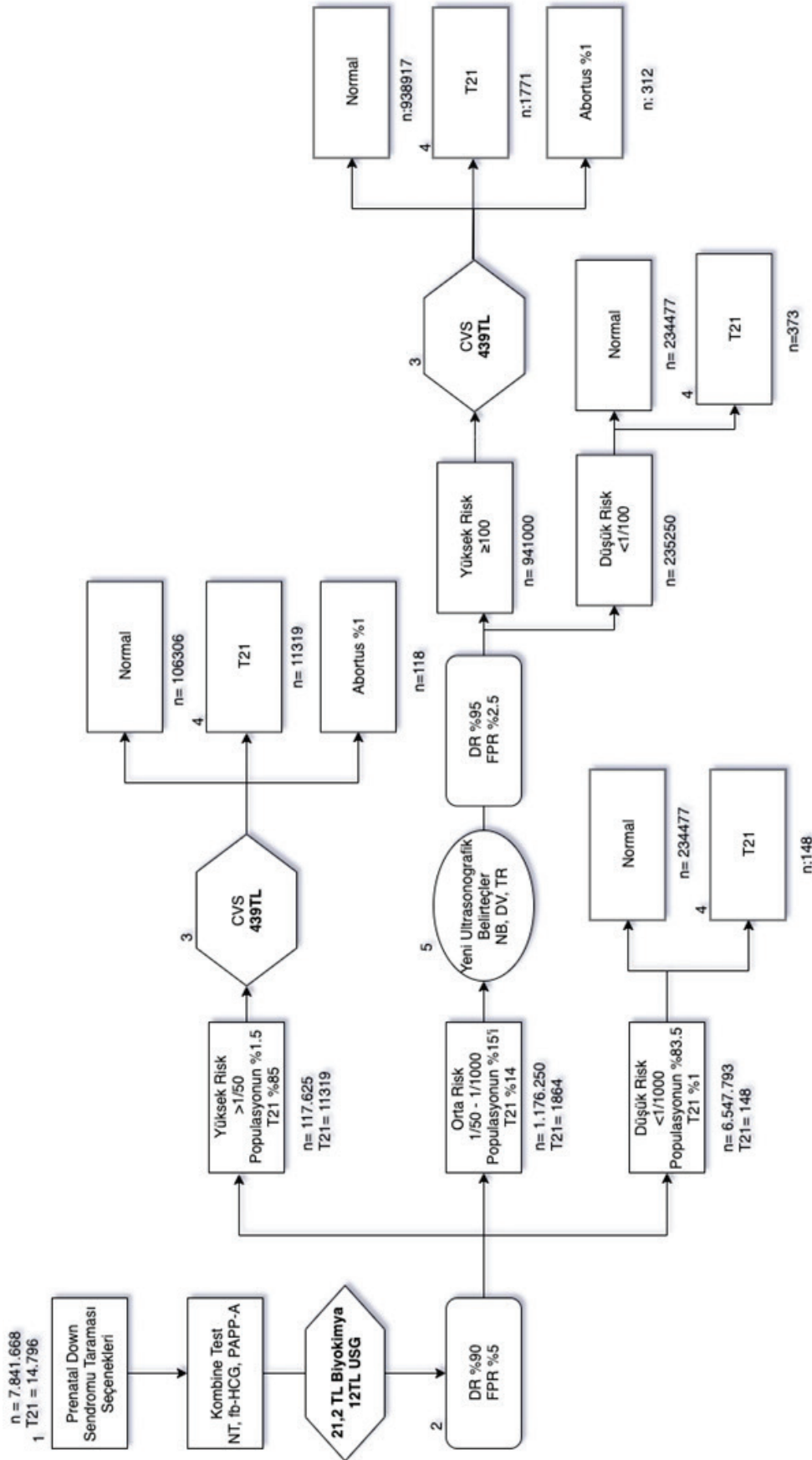
Buna göre toplam 7.841.668 (TÜİK, 2017) gebelikte, 14.796 Down Sendromlu bebek (prevelansı 1/530) olacaktır. Kombine testte hem serum biyokimyası, hem de ultrasonografik belirteçler kullanıldığından bir gebenin taraması için toplam maliyet 33,6 TL'dir.

Birinci aşamada kombine test taraması; anne yaşı, fetal NT ve serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A dikkate alınarak tüm vakalara sunulmaktadır. Bu kombinasyon ile yapılan taramada Down Sendromlu gebelikler %5 yanlış pozitiflik oranı ile %90 yakalanabilmektedir (Nicolaidis, 2011; Snijders ve ark., 1994, 1995, 1998; Wald ve ark., 1999, 2003a-b; Nicolaidis, 2004; Malone ve ark., 2005) (**Tablo.4.5**). Kombine test sonucunda riskli 1/50'den yüksek olan hastalar tarama pozitif kabul edilir. Bu grup toplumun %1,5'ünü oluştururken Down Sendromlu gebeliklerin %85'i bu grup içerisinde yer alır (Nicolaidis, 2011; Spencer 1999, 2003, 2000b-d, 2003a-c, 2008). Bu gruba kesin tanı için CVS önerilir. Tarama pozitif (yüksek riskli) grupta 117.625 gebe yer alırken, bunların 11319'u Down Sendromludur. Bu grupta 118 (%1) gebelik, invaziv test olan CVS komplikasyonu olarak abortus ile sonuçlanır.

Orta risk grubu, kombine test sonucu 1/51 ile 1/1000 risk değerleri arasında olan gebelerdir. Orta risk grubundaki gebeler toplumun %15'ini oluşturur ve T21'li gebeliklerin %14'ü bu grupta yer alır (Nicolaidis, 2011; Snijders et al., 1998; Wald et al., 2003a; Nicolaidis, 2004; Malone et al., 2005). Orta riskli grupta yer alan gebeliklerde yeni ultrasonografik belirteçler olan nazal kemik (NB), duktus venozus (DV) akım doppleri, triküspit regürjitasyonun (TR), fetal yüz kemik açılarının her birinin değerlendirilmesi ve ilk trimester kombine taramaya dahil edilmesi (anne yaşı, fetal NT ve serum serbest  $\beta$ -hCG ile PAPP-A) ile tarama yapıldığında, tarama performansı artarak, yanlış pozitiflik oranı (FPR) %2.5 iken saptama oranı (DR) %93-96 çıkmaktadır (Kagan et al., 2009a-c; Maiz et al., 2009; Nicolaidis, 2011). Bu aşamada düzeltilmiş risk (adjusted risk) 1/100 veya daha fazla ise, hastalar tarama pozitif olarak, 1/100'den daha az riskli bulunanlar tarama negatif kabul edilir (Ekelund ve ark., 2008; Kagan et al., 2008a-d; Maiz et al., 2009; Nicolaidis, 2011) (**Şekil 13, Tablo.4.5**). Çalışmamızda total popülasyonun %15'ini orta riskli grubu oluşturmaktadır (n=1.176.250) ve toplam Down Sendromlu gebeliklerin %14'ü (n=1864) bu grupta yer almaktadır. Bu gebelerin 941.000'i yeni ultrasonografik belirteçler ile tarama pozitif (yüksek riskli, <1/100) olarak belirlenir (DR %95, FPR %2.5) ve bu gebelere CVS yapılması önerilir. Sonuç olarak bu grupta yer alan 1771 Down Sendromlu gebelik ile yanlış pozitiflik nedeniyle 29406 gebeye CVS (432TL) yapılmış olur. Bunun sonucunda toplam 312 gebelik CVS'te sekonder olarak abortus ile sonuçlanır. Bu grupta tarama negatif (düşük risk, >1/100) olanlardan 373 tanesi Down Sendromludur.

Son olarak kombine test sonucuna göre tarama negatif (düşük risk, >1/1000) olanlar toplam popülasyonun %83.5'idir (n=6.547.793). Bu grupta T21'lilerin %1'i yer almaktadır (n=148) (**Şekil 14**).

Türkiye'de Down Sendromu tarama metodu olarak kombine test uygulandığında maliyet etkililik açısından varsayılan popülasyon tabanlı tarama maliyet analizi **Şekil 14'te** gösterilmiştir.



**Şekil 14. Kombine Test ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

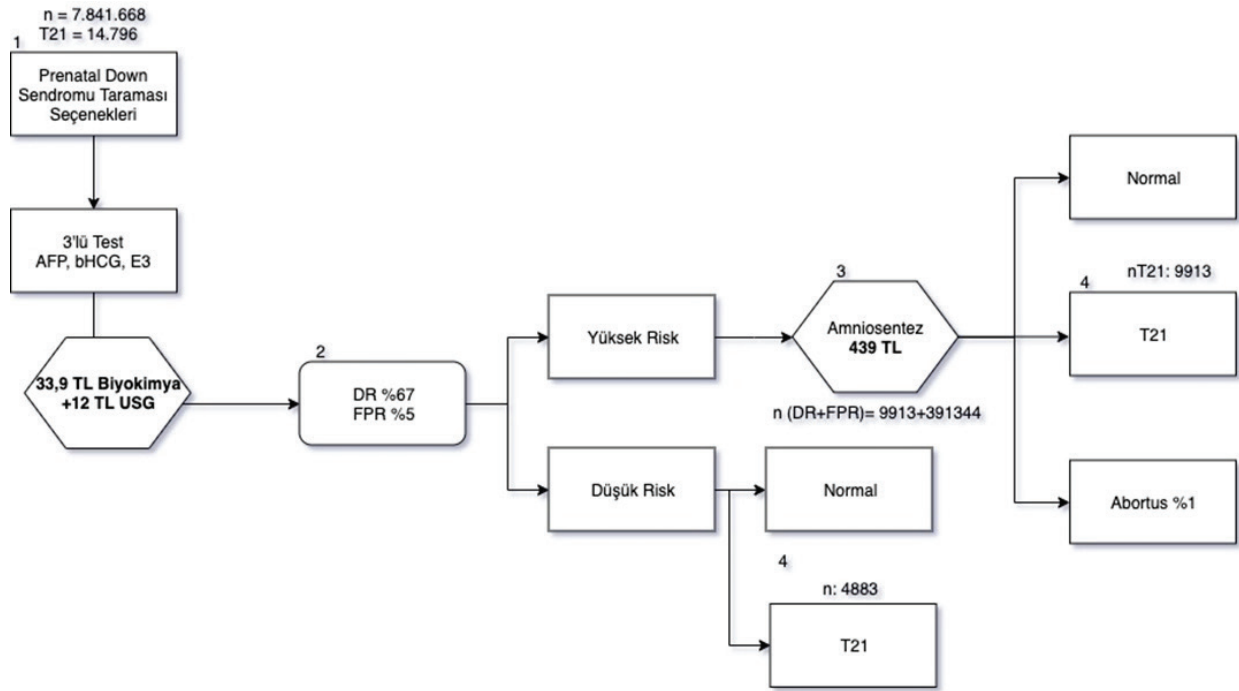
1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Kombine teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate) Nicolaides HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7-15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam koryonik villus örnekleme (CVS) sayısı ve maliyeti
4. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler
5. Yeni ultrasonografik mar-kurlar NB: Nazal Kemik, DV: Duktus Venozus, TR: Triküspit Regürjitasyon, FA: Fasiyal yüz kemik açlıkları



### Üçlü test ile Down Sendromu taraması stratejisine bakıldığında;

T21 taramasında yanlış-pozitiflik oranı (FPR) % 5 iken, saptama oranının (DR) % 30 olan anne yaşına, serum AFP ile serbest  $\beta$ -hCG (ikili test) sonuçları eklenerek DR %60 ila 65 oranlarına, uE3 ilavesiyle(üçlü test) DR %65 ila 70 seviyelerine çıkartılmış olur (Cuckle ve ark., 2005; Cuckle ve Benn, 2009; Wald ve ark., 2003a,b). Eğer serbest  $\beta$ -hCG yerine, hCG kullanılırsa DR yaklaşık %5 oranında azalır.

Eğer Türkiye’de beş yıl içerisindeki gebeliklere (n=7.841.668) Down Sendromu tarama metodu olarak üçlü test ile taranmış olsaydı, toplam 14796 T21’li gebeliğin (1/530)n=9913 (DR %67, FPR %5)’üne bu test ile tanı konulabilecekti. Bununla beraber toplam çalışma popülasyonda 391.344 kişiye (%5 FPR) de fazladan amniyosentez (432TL) yapılmış olacak ve 4012 gebelik amniyosentez sonrası abortus ile sonuçlanacaktı. Üçlü testin 16-18 hafta 6 gün arasında yapılmasının en uygun olacağı literatürde raporlanmıştır (Nicolaidis, 2011). Üçlü test yapmadan öncede gebeliğin ikinci trimesterde olup olmadığı ultrasonografik ölçümlerle teyit edilmesi önerilmektedir (Cuckle ve ark., 2005; Cuckle ve Benn, 2009; Wald ve ark., 1999, 2003a, 2003b). Dolayısı ile üçlü test SUT verilerinde olduğu şekli ile 33,6TL + ultrasonografik inceleme ek maliyeti (12,4TL) olarak maliyet hesabına eklenmiştir. **Şekil 15’de** üçlü test ile gebelikte Down Sendromu popülasyon tabanlı tarama maliyet analizi gösterilmiştir.

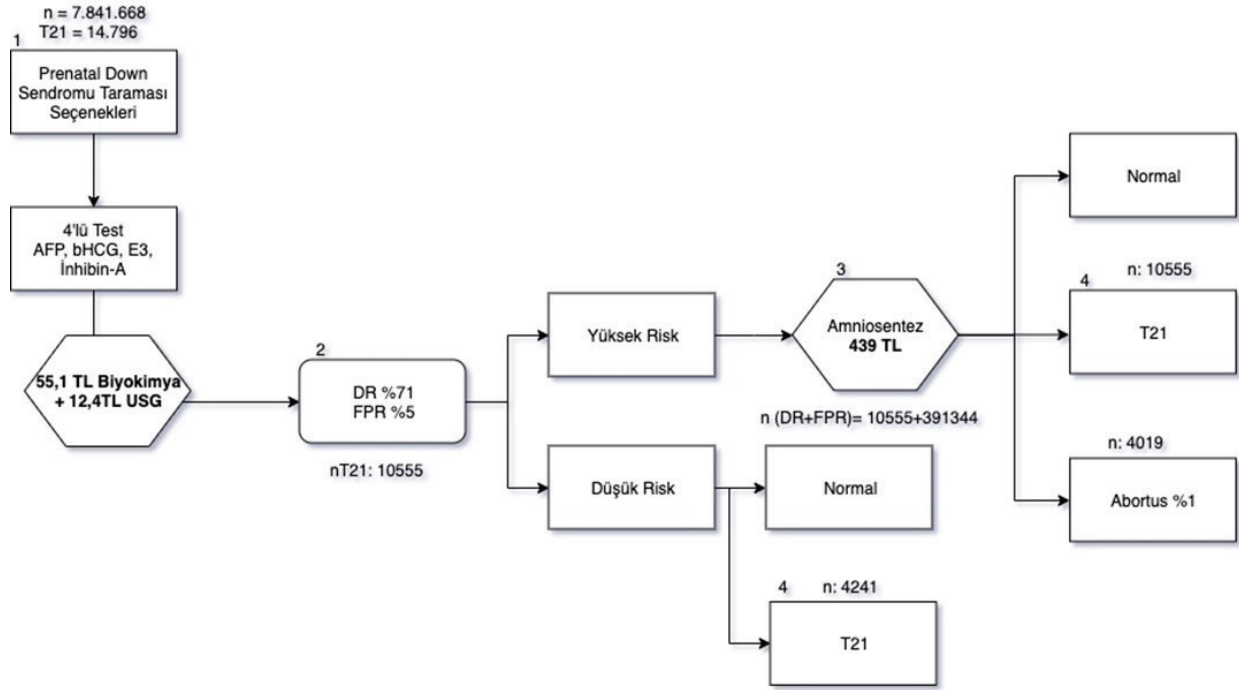


**Şekil 15. Üçlü Test ile Gebelikte Down Sendromu Popülasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Üçlü teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate) Nicolaidis HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam amniyosentez sayısı ve maliyeti
4. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

**Dörtlü test ile Down Sendromu tarama stratejisine bakıldığında;**

Son beş yıl içerisinde ki gebelikler ( $n=7.841.668$ ) Down Sendromu tarama metodu olarak dörtlü test ile tarama yapılırsa idi, toplam 14796 T21'li gebelikten (1/530) tanısı konulan T21 sayısı  $n=10555$  olacaktı (DR %71, FPR %5). Bununla beraber 401.899 kişiye de fazladan amniyosentez (432TL) yapılacaktı. Ayrıca toplam 4019 gebelik amniyosentez sonrası abortus ile sonuçlanacaktı. (Nicolaidis, 2011). Dörtlü test maliyeti 33,9 (üçlü test) + 21,2 (inhibin A) olarak belirlenmiştir. Ayrıca dörtlü test yapmadan önce de gebeliğin ikinci trimesterde olup olmadığı ultrasonografik ölçümlerle teyit edilmesi önerilmektedir (Cuckle ve ark., 2005; Cuckle ve Benn, 2009; Wald ve ark., 2003a, 2003b). Dolayısı ile ultrasonografik inceleme (12,4TL), dörtlü test maliyet hesabına eklenmiştir (Şekil 16).



**Şekil 16. Dörtlü Test ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı ( $n$ ), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı ( $T21$ )
2. Dörtlü teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate) Nicolaidis HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam amniyosentez sayısı ve maliyeti
4. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

**Kombine test sonrası ikinci trimester biyokimyasal testler ile Down Sendromu taraması;**

İlk trimesterde yapılan kombine testin T21 için saptama oranı (DR) % 90 - 94, yanlış pozitiflik oranı (FPR) % 5'tir. İkinci trimesterde yapılan 3'lü ve 4'lü testte ise FPR %5 iken, DR yaklaşık; % 67 ve % 71'dir (Wright ve ark., 2004, 2008, 2010, 2011; Cuckle ve ark., 2008).

Her iki trimestere yayılan tarama stratejisinin dezavantajları;

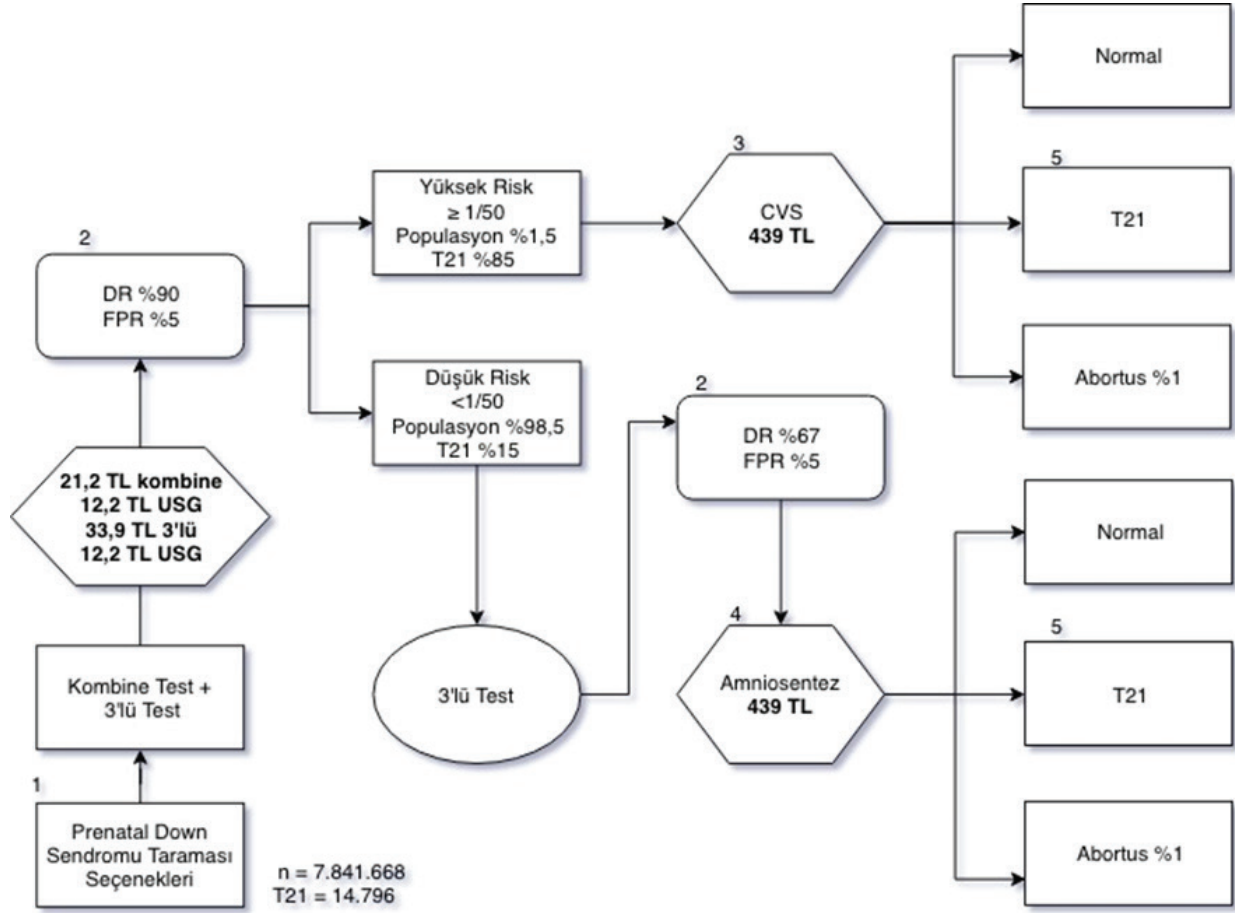
- ▶ Öncelikle yeni ultrasonografik belirteçlerinde dahil edildiği kombine test ile karşılaştırıldığında tarama performansı, Entegre birinci trimester yaklaşımında daha kötüdür.
- ▶ İkincisi, düşük riskli gebelerin sonuçlarının verilmesi birkaç hafta gecikir.
- ▶ Üçüncüsü, anöploidili bebek taşıyan gebeliklerin birinci trimesterde güvenli terminasyon seçeneğinden mahrum kalması
- ▶ Dördüncü olarak iki aşamalı testte devam etmeyen birçok kadının aslında kromozomal anomali taramasında mahrum kalması riskidir (Nicolaidis, 2011).

Ülkemizdeki neredeyse tüm sağlık kuruluşlarında yapılan gebelikte fetal anöploidi taramalarında yukarıda literatürde yer aldığı şekli ile ilk trimester ve ikinci trimester taramalarının entegre edilmesi olarak değil, tamamen iki farklı sonuç elde edilmesi şeklinde hastalara kombine test ve üçlü/dörtlü test yapılmaktadır.

Kombine test sonrası üçlü test yapılan fakat entegre edilmeyen bu yöntemde maliyet giderleri; ikili test (21,2 TL)+USG (12,4 TL), üçlü test (33,9 TL) + ikinci trimester USG (12,4 TL)'dir. Bu metot ile ikinci trimester sonrasında yüksek riskli olanlara amniyosentez (432TL) yapıldığında toplam 9913 Down Sendromlu gebelik yakalanabilir. 391344 gebede yanlış pozitif olarak değerlendirilecektir. Toplamda 401257 amniyosentez yapılması gerekecek ve dolayısı ile 4012 gebelik amniyosentez sonrası abortus ile sonuçlanacaktır.

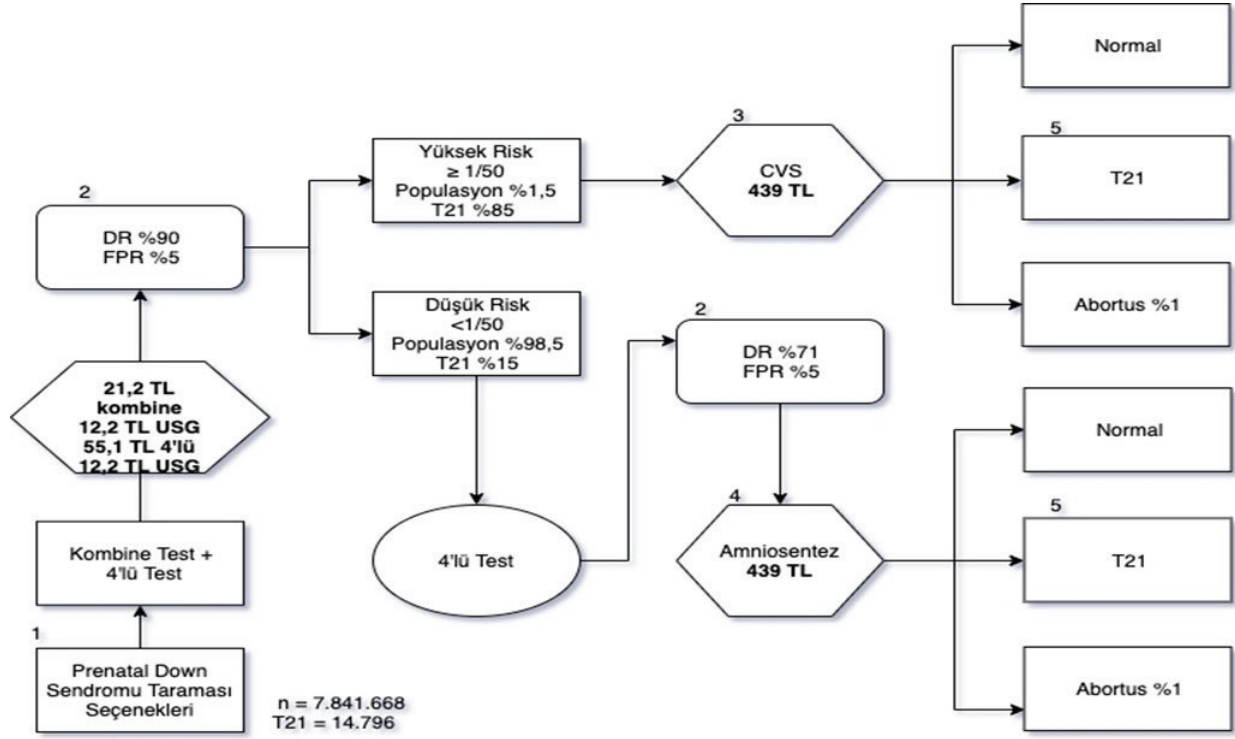
Bir gebelik için kombine test sonrası dörtlü test yapılan fakat entegre edilmeyen tarama metodunun maliyet giderleri; ikili test (21,2 TL)+USG (12,4 TL), dörtlü test (55,1 TL) + ikinci trimester USG (12,2 TL)'dir. Bu metot ile ikinci trimester sonrasında yüksek riskli olanlara amniyosentez (432TL) yapıldığında Down Sendromlu gebeliklerin 10555 tanesi (DR %71) yakalanabilecektir. Yanlış pozitif (FPR %5) olarak toplam 391344 gebeye de amniyosentez yapılmak durumunda kalınacaktır. Toplamda 401899 amniyosentez yapılması gerekecek ve dolayısıyla 4018 gebelik amniyosentez sonrası abortus ile sonuçlanacaktır (Şekil 18).

Bu durumda gebeler iki farklı trimesterde iki farklı tarama sonucu almaktadır ve ilk trimesterde kombine test sonucu yüksek bile çıksa, 3'lü veya 4'lü test yapılmasını bekleyerek onun sonucunda bir karar alınmasını doğurmaktadır. Bu yüzden ülkemizde bu stratejide karar, ikinci trimester sonucuna göre alındığından maliyet analizinde ikinci trimester saptama oranları (DR) ve yanlış pozitiflik oranları (FPR) dikkate alınmıştır. **Şekil 17'de** kombine test ile üçlü testin birlikte kullanıldığı gebelikte Down Sendromu popülasyon tabanlı tarama maliyet analizi gösterilmiştir.



**Şekil 17. Kombine Test ile Üçlü Testin Birlikte Kullanıldığı Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
  2. Kombine ve üçlü teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitiflik Oranı)
- Nicolaides HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam CVS sayısı ve maliyeti
  4. Yapılan toplam amniyosentez sayısı
  5. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler



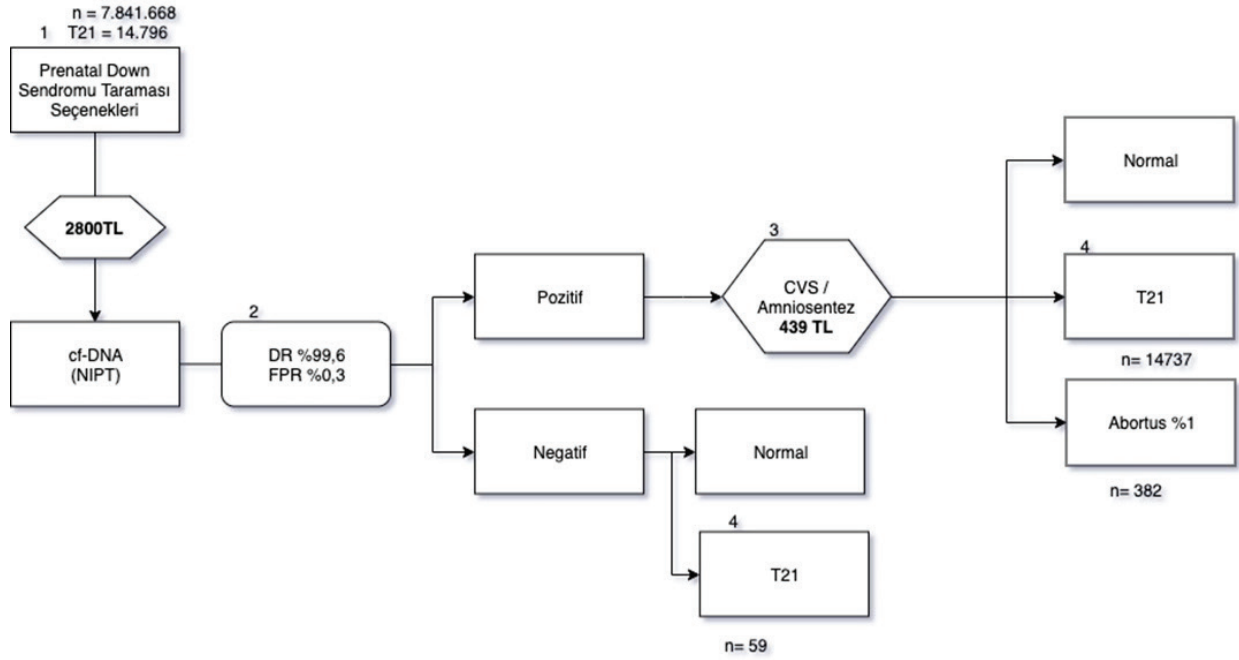
**Şekil 18. Kombine Test ile Dörtlü Testin Birlikte Kullanıldığı Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Kombine ve dörtlü teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate)  
Nicolaidis HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
3. Yapılan toplam CVS sayısı ve maliyeti
4. Yapılan toplam amniyosentez sayısı
5. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

#### **cf-DNA ile Down Sendromu tarama stratejisi;**

Anne kanında fetal DNA (NIPT: non-invaziv prenatal test, cf-DNA: cell free DNA) testinin ilk trimester kombine teste üstünlüğü sadece tarama performansı (DR %99,6 & FPR %0,3) değildir (Genevieve ve ark. 2015; ACOG, 2007). Kombine taramada NT ölçümünü düzgün bir şekilde yapabilmek için iyi ve sürekli bir eğitim ve sertifikasyon gerekir. İkinci olarak kombine test yanlış pozitiflik oranı %5 iken saptama oranı %90'dır (Evans ve ark., 2012). cfDNA (NIPT) tarama performansı çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir. Fetal Trizomileri yalancı negatiflik oranı (FPR) %1'in altında olacak şekilde tanıyabilmektedir (Norton ve ark., 2012; Gil ve ark., 2014). NIPT sadece anne kanından alınan kanda fetal DNA'nın incelemesine dayandığı için sadece kadın hastalıkları ve doğum hekimleri değil diğer sağlık çalışanları (ebe, aile hekimi vb.) tarafından da aynı keskinlikte yapılabilir. Fakat en önemli dezavantajı maliyetinin yüksek olmasıdır.

Türkiye’de son 5 yıl verileri incelendiğinde toplam 7.841.668 doğumda toplam 14.796 T21’li gebelik vardır. cf-DNA testi ile bu Down Sendromlu gebeliklerin 14.737 tanesi yakalanacaktır (DR: %99,6). Bu hastalara amniyosentez yapılarak tanı teyit edilmesi gerekmektedir. Ayrıca 23.481 gebelikte yanlış olarak tarama pozitif sonuç gelecektir (FPR: %0,3). Dolayısı ile toplam 38.218 gebeye CVS/amniyosentez yapılacak ve 3.822 gebelik invaziv test nedeniyle abortus ile sonuçlanacaktır. Bu tarama metodunda maliyet analizinde; cfDNA minimum maliyeti 2800 TL’dir. Amniyosentez gereken hastalarda, hasta başına 432 TL ek maliyet çıkmaktadır (Şekil 19).



**Şekil 19. Anne Kanında Fetal DNA İncelemesi (cf-DNA) ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Kombine ve dördümlü teste bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate)  
*Nicolaides HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637*
3. Yapılan toplam CVS sayısı ve maliyeti
4. Yapılan toplam amniyosentez sayısı
5. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

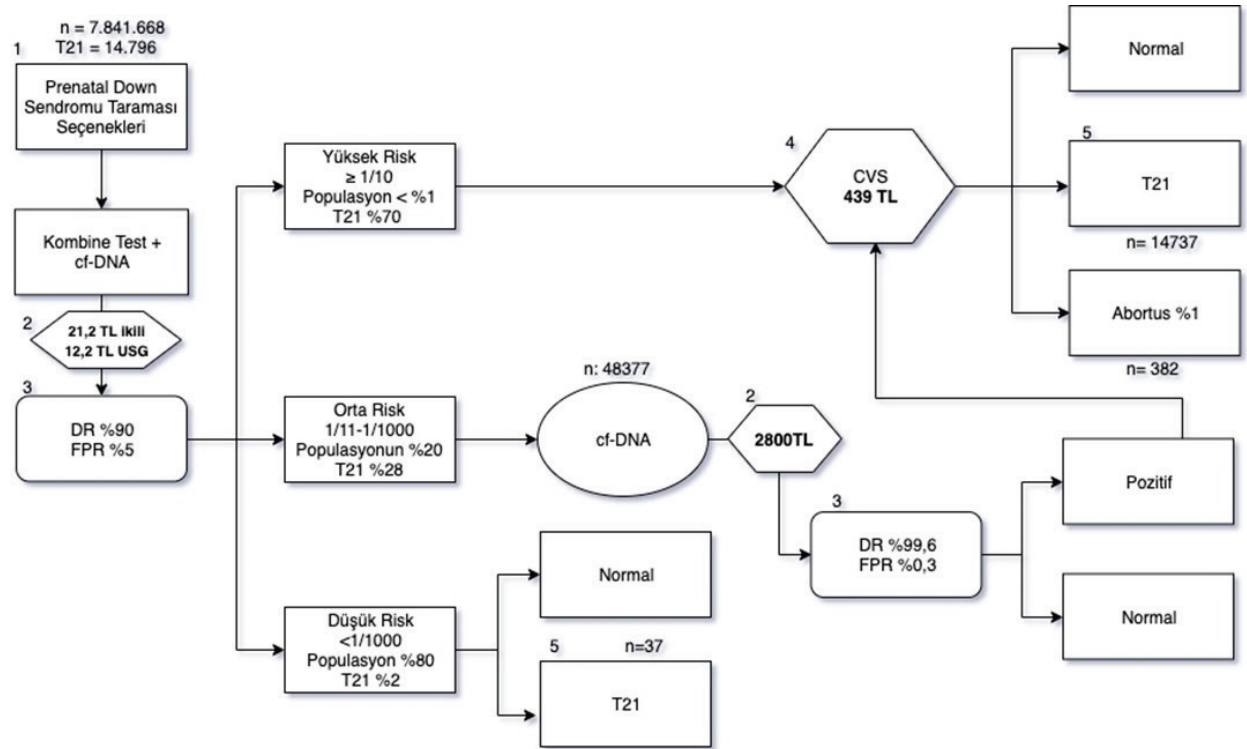
#### **Kombine test ve cf-DNA ile Down Sendromu tarama stratejisi;**

Bu tarama stratejisinde kombine test sonucuna göre riski 1/10 ve üzerinde olanlar yüksek riskli kabul edilerek direkt CVS önerilir. Bu grup toplumun %1’inden daha azdır ancak Down Sendromlu gebeliklerin %70’i bu grupta yer alır. Tarama yöntemi olarak kombine test ve cfDNA tercih edilirse (DR %90, FPR %5) 14737 Down sendromu olan ve yanlış pozitif olarak toplam 23481 gebeye CVS yapılacak ve 382 gebelik

CVS sonrası abortus ile sonuçlanacaktır (Şekil 20).

Kombine test sonucuna göre orta risk grubunda (1/11 – 1/1000) yer alanlar, popülasyonun %20'sini oluşturur. Bu grupta da Down Sendromlu gebeliklerin %28'si yer almaktadır. Dolayısı ile % 0,3 yanlış pozitiflik (FPR) ve %99,6 saptama yüzdesi ile toplam 48377 gebeye cf-DNA (2800TL) uygulanacak ve test pozitif çıkanlara CVS uygulanacaktır. Toplam 38218 gebeye CVS uygulanmış olacaktır.

Kombine tarama sonucu düşük riskli (<1/1000) olanlar popülasyonun %80'dir. Bu grupta Down Sendromlu gebeliklerin %2'si (n=37) yer almaktadır.



**Şekil 20. Kombine Test ve Anne Kanında Fetal DNA İncelemesi (cf-DNA) ile Gebelikte Down Sendromu Populasyon Tabanlı Tarama Maliyet Analizi**

1. Türkiye son 5 yıl içinde doğum yapan toplam anne sayısı (n), Down Sendromu tanısı ile doğan toplam bebek sayısı (T21)
2. Bir gebe için yapılan kombine test ve cf-DNA maliyeti
3. Kombine ve cf-DNA taramalarına bağlı Down Sendromu taramasında yakalama yüzdesi (Detection Rate %) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (False Pozitif Rate)
4. Nicolaides HK, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
5. Yapılan toplam CVS sayısı ve maliyeti
6. T21: Down Sendromu tanısı konulan gebelikler

#### 4.4. Değerlendirme

Türkiye’de son 5 yıl içerisinde mevcut veriler dahilinde gebelikte fetal anöploidî tarama testlerinin maliyet sonuçlarının karşılaştırılması **Tablo 4.6’te** gösterilmiştir. Bu tabloda tüm popülasyon taraması maliyet etkililik analizi her bir tarama metodu için ayrı ayrı yer almaktadır. Tabloda her bir tarama metodu için yapılması gereken maliyet kalemleri ve TL karşılıkları verilmiştir. Daha sonra her bir testin performansına göre saptama oranı (DR) ve yanlış pozitiflik oranları (FPR) dikkate alınarak her bir tarama metodu için toplam kaç tane invaziv test yapılması gerektiği hesaplanmıştır. Gerçekte T21 olguları (True positive) ve T21 için yalancı pozitif (False positive) vakaların toplamı ile her bir tarama metodunda yapılan toplam CVS ve/veya amniyosentez oranları hesaplanmıştır. Analizler sonucunda tüm popülasyonda her bir tarama stratejisiyle toplam maliyetler düşükten yükseğe doğru sıralandığında; anne yaşına bağlı taramada 173.748.737,00 TL, kombine testte 284.717.548,00 TL, kombine test + cf-DNA testlerinin entegre edilmesinde 415.713.346,80 TL, üçlü testte 539.221.051,40 TL, dördlü testte 705.746.251,00 TL, kombine test + üçlü testte 1.429.250.369,40 TL, kombine test + dördlü testte 1.762.018.930,60 TL ve en pahalı olarak cf-DNA taramasında 21.973.448.102,00 maliyet oluşmaktadır.



Tablo 4.6. Gebelikte Fetal Anöploidi Tarama Testlerinin Maliyet Sonuçlarının Karşılaştırılması

Test Adı	DR %	FPR %	Maliyetler	T21 (TP)	FP	Toplam	Birim Fiyat	Genel Toplam Maliyeti (TL)	T21 Tanı Maliyeti (TL)
Anne yaşı	DR=%30	FP=%5	Amniosentez	4439	391344	395783	439	₺173.748.737,00	₺39.141,41
			Biyokimya			7841668	21,2	₺166.243.361,60	
	DR=%90	FP=%5	USG			7841668	12,4	₺97.236.683,20	
Kombine test			CVS	13090	35287	48377	439	₺21.237.503,00	
			Toplam					₺284.717.547,80	₺21.750,77
			Biyokimya			7841668	33,9	₺265.832.545,20	
3'lü test			USG			7841668	12,4	₺97.236.683,20	
	DR=%67	FP=%5	Amniosentez	9913	391344	401257	439	₺176.151.823,00	
			Toplam					₺539.221.051,40	₺54.395,34
4'lü test			Biyokimya			7841668	55,1	₺432.075.906,80	
			USG			7841668	12,4	₺97.236.683,20	
	DR=%71	FP=%5	Amniosentez	10555	391344	401899	439	₺176.433.661,00	
Kombine test + 3'lü test			Toplam					₺705.746.251,00	₺66.863,69
			Biyokimya			7841668	55,1	₺864.151.813,60	
	DR=%90	FP=%5	USG			7841668	24,8	₺388.946.732,80	
Kombine test + 4'lü test			Amniosentez	9913	391344	401257	439	₺176.151.823,00	
			Toplam					₺1.429.250.369,40	₺144.179,40
			Biyokimya			7841668	76,3	1.196.638.536,80	
Kombine test + 4'lü test			USG			7841668	24,8	₺388.946.732,80	
	DR=%90	FP=%5	Amniosentez	10555	391344	401899	439	₺176.433.661,00	
			Toplam					₺1.762.018.930,60	₺166.936,90
cf-DNA			Test			7841668	2800	₺21.956.670.400,00	
	DR=%99,6	FP=%0,3	CVS	14737	23481	38218	439	₺16.777.702,00	
			Toplam					₺21.973.448.102,00	₺1.491.039,43
Kombine test + cf-DNA			Biyokimya			7841668	21,2	₺166.243.361,60	
			USG			7841668	12,4	₺97.236.683,20	
	DR=%99,6 &	FP=%0,3	cf-DNA	13090	35287	48377	2800	₺135.455.600,00	
		CVS	14737	23481	38218	439	₺16.777.702,00		
			Toplam					₺415.713.346,80	₺28.208,82

DR: Detection Rate (yakalama oranı), FPR: False Positive Rate (yanlış pozitiflik oranı), TP: True Positive (gerçek pozitif), FP: False Positive (Yalancı pozitif), T21: Down Sendromu, USG: Ultrasonografi, CVS: Chorionic Villus Sampling (Koryonik villus örnekleme), cf-DNA: cell free DNA, ₺: Türk Lirası

Bununla birlikte bu 8 Down Sendromu tarama stratejisiyle tüm popülasyonda tek bir Down Sendromlu bebeği yakalayabilmek için oluşan maliyetlere bakıldığında; en düşükten yükseğe; kombine test 21.751,77 TL, kombine test + cf-DNA 28.208,82 TL, anne yaşına bağlı tarama 39.141,41 TL, üçlü test 54.395,34 TL, dördü test 66.863,69 TL, kombine test + üçlü test 144.179,40 TL, kombine test + dördü test 166.936,90 TL, cf-DNA taraması 1.491.039 TL olarak sıralanmaktadır (**Tablo 4.6**).

Bu sonuçlara göre gebelikte fetal kromozomal anomalilerin taraması amacıyla uygulanan testler içerisinde ilk trimesterde yapılan **kombine test**, diğer yöntemlere göre maliyet etkili bulunmuştur. Tek bir Down Sendromlu bebeği yakalayabilmek için 21.751 TL ile en az maliyete sahipken, etkililik olarak yanlış pozitiflik oranı (FPR) %5 iken saptama oranı (DR) %90-95 olması ile diğer tarama alternatiflerine kıyasla daha klinik etkilidir.

Ayrıca Türkiye’de fetal kromozomal anomalilerin taramasında genel klinik uygulama olan sadece kombine test yerine, kombine test + üçlü test uyguladığında, 5 senede, fazladan **1.144.532.822** masraf yapılacak ve kombine teste kıyasla **3177** Down Sendromlu bebek yakalanamayacaktır.

Sadece kombine test ile tarama yapmak yerine, kombine test + dördü test uygulandığında ise **1.477.301.383 TL** fazladan masraf yapılacak ve **2535** Down Sendromlu gebelik yakalanamayacaktır.

#### 4.5. Sonuç ve Tartışma

Bu sonuçlar ile Türkiye’de son 5 yıllık gebelik ve doğum verileri göz önüne alındığında tarama testleri içerisinde kombine test, fetal kromozomal anomalilerin taramasında diğer tarama metotları ile karşılaştırıldığında maliyet etkili bulunmuştur. Türkiye’de, diğer bir çok gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, ilk trimesterde kombine test fetal kromozomal anomalilerde tarama metodu olarak birinci tercih edilecek tarama metodu olmalıdır. İlk trimesterde kombine tarama test yapılmış gebelere, klinik olarak daha az etkili olan üçlü ve dördü testin uygulanması gereksiz bir uygulama olduğu gibi, hem kaynak israfına neden olmakta hem de genel bütçeye yük getirmektedir. Bu nedenle üçlü ve/veya dördü test sadece ilk trimesterde kombine testi kaçırmış, yaptıramamış gebeler için uygulanmalıdır.

#### 4.6. Kaynaklar

1. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obs Gynecol* 2007;109:217–27.
2. Cuckle H, Benn P, Wright D. 2005. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 29: 252–257.
3. Cuckle H, Maymon R. 2010. Down syndrome risk calculation for a twin fetus taking account of the nuchal translucency in the co-twin. *Prenat Diagn* 30: 827–833.
4. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, et al. 2008. Contingent screening for Down syndrome-results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 28: 89–94.
5. Cuckle HS, van Lith JMM. 1999. Appropriate biochemical parameters in firsttrimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 19: 505–512.
6. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A; Danish Fetal Medicine Research Group. 2008. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 337: DOI:10.1136/bmj.a2547.
7. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin J. Impact of nuchal translucency credentialing by the FMF, the NTQR or both on screening distributions and performance. *Ultrasound Obs Gynecol*, 2012;39:181–4.
8. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(7):1160-4. doi:10.3109/14767058.2015.1038703. Epub 2015 May 22.
9. Gekas J, Durand A, Bujold E, et al. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;204(2):175-78.
10. Gekas J, Gagne G, Bujold E, et al. Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation. *BMJ* 2009;338(7692):453-56.
11. Gekas J, van den Berg DG, Durand A, et al. Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. *European Journal of Human Genetics* 2011;19(1):3-9.
12. Genevieve Fairbrother, John Burigo, Thomas Sharon, and Ken Song. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Early Online: 1–5. ! 2015, DOI: 10.3109/14767058.2015.1038703
13. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: metaanalysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:156–73.
14. *Gynecol* 22: 142–148.
15. Institute of Health Economics. *First and Second Trimester Prenatal Screening Update Alberta STE Report - Update No. 2014-05 August 2014*
16. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. 2009b. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 259–264.
17. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. 2009a. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 14–18.
18. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. 2009c. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0–13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 18–22.

19. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaidis KH. 2009. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 512–517.
20. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. 2005. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 353: 2001–2011
21. Nicolaidis HK, 2011, Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn* 2011; 31: 7 15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637
22. Nicolaidis KH. 2004. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191: 45–67.
23. Nicolaidis, K. H. (2011). Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 29(3), 183–196. doi:10.1159/000324320
24. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and
25. NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate
26. PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 20: 495–499.
27. patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester?. *Ultrasound Obstet*
28. review of three years experience. *BJOG* 110: 276–280.
29. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2017 <https://www.saglik.gov.tr/TR,52696/saglik-istatistikleri-yilligi-2017-yayinlanmistir.html>
30. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 1998. UK multicentre Project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 352: 343–346.
31. Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaidis KH. 2003b. Delta- NT or
32. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. 2003a.. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 40: 219–231.
33. Spencer K, Kagan KO, Nicolaidis KH. 2008. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 28: 49–52.
34. Spencer K, Liao A, Skentou H, Cicero S, Nicolaidis KH. 2000c. Screening for
35. Spencer K, Nicolaidis KH. 2003. Screening for trisomy 21 in twins using first
36. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaidis KH. 1999. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 231–237.
37. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaidis KH. 2003c. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 110: 281–286.
38. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaidis KH. 2000d. 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* 107: 1271–1275.
39. Spencer K, Tul N, Nicolaidis KH. 2000b. Maternal serum free beta hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome

- defects in the first trimester. Prenat Diagn 20: 390–394.*
40. SUT 2017; [http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/SUT/2013/SUT\\_revize\\_25.03.2017.pdf](http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/SUT/2013/SUT_revize_25.03.2017.pdf)
41. Türkiye İstatistik Kurumu (TUIİK), Doğum İstatistikleri, 2019
42. Türkiye İstatistik Kurumu (TUIİK), Ölüm İstatistikleri, 2017
43. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS Research Group. 2003a. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess 7: 1–88.*
44. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. 2004. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn 24: 762–766.*
45. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. 2008. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol 31: 376–383.*
46. Wright D, Spencer K, Kagan KO, et al. 2010. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol 36: 404–411.*
47. Wright D, Syngelaki A, Staboulidou I, Cruz JJ, Nicolaides KH. 2011. Screening for trisomies in dichorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness according to the mixture model. *Prenat Diagn 31(1): 16–21.*

## 5. ORGANİZASYONEL YÖNLER

### 5.1. Giriş

Bu bölümde gebelikte kromozomal anomalileri tespit etmek için uygulanan testler organizasyonel yönler açısından incelenmiş ve olması gereken düzenlemeler için önerilerde bulunulmuştur.

### 5.2. Literatür

Sistemik literatür tarama belirlenen 1990-2019 tarih aralığında, Ulakbim, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmış ve 2780 makaleye ulaşılmıştır.

- ▶ Screening for fetal aneuploidy
  - «and/or»
    - Organization
    - Noninvasive prenatal testing;
    - Combined test;
    - Down syndrome;
    - Prenatal screening;
    - Triple test
    - Quadrable test
    - Turkey
  - Human only
  - English & Turkish only

Ulaşılan çalışmalarda dublikasyon ve PICO kriterine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 14 tam metin ikinci elemeye alınmıştır.

İkinci eleme tam metinler üzerinden daha detaylı değerlendirilme yapılmış ve bu değerlendirme sonucunda toplam 5 tam metin çalışmada kullanılacak makaleler olarak seçilmiştir.

**1) ACOG, Practice Bulletin No. 77;** Son on yılda, Down sendromu taraması için sayısız belirteç ve strateji geliştirilmiştir. Bu çalışmada birinci ve ikinci trimesterlerde ultrason ve serum belirteçleri birleştiren algoritmalar ve organizasyonel yönler değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı 1) hamilelikte fetal anöploid taraması için ultrasonografik ve serum belirteçlerinin kullanımı için mümkün olan en iyi kanıtları sunmak ve değerlendirmek ve 2) Down sendromu taramasının uygulanması için pratik öneriler sunmaktır.

**2) Nicolaidis, 2011;** Fetal majör anöploidilerde gebeliğin ilk üç ayında etkili tarama yapılabilir. Fetal nukal translüsensi ve maternal serum serbest  $\beta$ -insan koryonik gonadotropin kombinasyonu ve hamilelikle ilişkili plazma proteini-A ile, Trizomi 21 ve diğer majör aneuploidilerin yanlış pozitiflik oranı % 5 ile yaklaşık % 90'ını tanımlayabilir. Birinci trimester tarama performansında iyileşme; nazal kemiğin ultrason muayenesi, ductus venosus, hepatic arter ve triküspit kapak USG incelemesi ile sağlanabilir. Bu yüzden

11-13 hafta arasında yapılacak gebelik incelemesinin niteliğini ve kalitesinin artırılması tüm gebelik kötü sonuçlarının öngörülmesi ve müdahalesi için maliyet etkililik sağlayacaktır.

\* **3) Nicolaidis, 2011;** Doğum öncesi bakım muayeneleri için güncel yaklaşım 16, 24, 28, 30, 32, 34 ve 36. haftalarda ve daha sonra haftalık olarak gebeliğin takibi şeklindedir ve bu 80 yıl önce tanımlanmıştır. Üçüncü trimesterde gebelik takip sıklığının artırılmasının 2 temel mantığı olduğu varsayılmıştır. İlki, komplikasyonlar çoğunlukla gebeliğin geç evresinde ortaya çıkmaktadır. İkincisi komplikasyonların çoğunun ilk ve hatta ikinci trimesterde tahmin edilemez olduğu öngörüsüdür. Bu çalışmada amaç; artık birçok gebelik komplikasyonunun öngörüsü 11–13 haftada yapılacak gebelik muayenesi sırasında anne özellikleri ve hikayesi, biyokimyasal testlerin bulgularının birleştirilmesi ile öngörülebildiğini ortaya koymaktır. Bu nedenle geleneksel gebelik takip piramidinin tam ters olması gerekmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde kaliteli ve nitelikli incelemelerle fetal kromozomal anomaliler başta olmak üzere tüm gebelik kötü sonuçları öngörülebilmektedir. Bu bakımdan gebelikte 11-13 hafta arası gebelik muayenesi çok önemlidir.

**4) von Kaisenberg ve ark. (2016)** DEGUM Levels II and III rehberinde, gebeliğin 11 - 13 (+6) haftalarında erken fetal ultrason değerlendirmesi için yapılan ense saydamlığı (NT) ölçümünün ilk trimester anomali taramasının kalitesi hakkında bilgi verdiğini ifade etmişlerdir. İlk trimester anomali taraması ile ilgili deneyim ve ultrason ekipmanının çözünürlüğü önemli ölçüde arttıkça, fetal anatomi ile ilgili daha fazla ayrıntı ilk trimester taramasında gözlenebilir hale gelmiştir. Söz konusu rehber, ilk trimester taramasında araştırma için zorunlu ve isteğe bağlı parametreleri tarif etmekte ve 11 - 13 (+6) gebelik haftalarında ilk trimester fetüsünü incelemek için yapılandırılmış bir yöntemi özetlemektedir.

**5) ISUOG** konsensus raporunda; doğum öncesi taramanın asıl amacının, hem anne hem de fetus için mümkün olan en iyi sonuçla, optimize edilmiş doğum öncesi bakım hizmetini sunmayı kolaylaştıracak doğru bilgiler sağlamak olduğunu vurgulanmıştır. Kadınlar, uygun şekilde eğitilmiş sağlık profesyonelleri tarafından, ilgilenilen hastalığın prevalansı ve klinik tezahürü ve prenatal tarama performansı (tespit oranı, yanlış-pozitif oran, genel popülasyondaki pozitif prediktif değer, başarısızlık oranı) hakkında bilgilendirilmeli ve bilinçli bir karar vermeleri sağlanmalıdır. Bu tür prosedürlerden geçmek ebeveynin tercihidir ve istekleri belirlenmeli ve saygı gösterilmelidir. Raporda cfDNA testi birinci trimester ultrason incelemesinin yerini almaması gerektiği ve bir ultrason anomalisi veya belirgin şekilde artmış NT tespit edildiğinde yapılmaması gerektiği ifade edilmiştir. Düşük riskli hastalarda ise yalnızca daha fazla veri ortaya çıktığında ve cfDNA maliyetleri düştüğünde yaygın olarak kullanılabilen bir seçenek olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir.

### 5.3. Değerlendirmeler

11-14 hafta kromozomal anomali risk taraması, halk arasında 2'li test olarak da adlandırılır. Bu tarama testte anne yaşı değerlendirmesine ek olarak farklı derecelerde; fetusta yapılan ultrasonografik ölçümlerin (ense kalınlığı, burun kemiği varlığı, ductus venosuz doppler akım değerlendirmesi, triküspit kapak kaçağı varlığı, fetal yüz kemik açılarının değerlendirilmesi) yanı sıra, fetal kalp atım hızı ve anne kanında iki hormon (PPAP-A ve serbest B-HCG) bakılmaktadır (Bindra ve ark. 2002; Nicolaidis 2011; Kagan ve ark. 2008) ve çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalara göre ortalama FPR %5 iken %90-95 DR'e sahip bir testtir (Kagan ve ark. 2008).

Buna karşılık 3'lü ve 4'lü testler 16 hafta- 18 hafta 6 gün arasında yapılır ve bu testlerde sadece anne kanında hormonlara bakılmaktadır ve ultrasonografik ölçümler yer almaz. Bu hormonlar 3'lü test için B-HCG, Östriol (E3) ve AFP iken 4'lü testte bunlara ek olarak İnhibin-A eklenmektedir. Ortalama olarak

testlerin FPR %5 iken DR, 3'lü test için %67, 4'lü test için %71'dir (Malone ve ark., 2005).

Son yıllarda bulunan anne kanında fetal DNA örneklemesine dayanan fetal kromozomal anomaliler için risk taraması ise %99,6 oranında bir DR'ye sahip olmasına karşın maliyeti yaklaşık tek bir gebe için Türkiye'de 2.200TL – 2.800 TL arasında değişmektedir. Bu sebeple Türkiye şartlarında bu maliyet ile genel tarama testi olması pek mümkün gözükmemektedir.

#### 5.4. Tartışma ve Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmamızın kısıtlılıklarına rağmen ortaya koyduğumuz verilere bakıldığında ülkemizde sıklıkla kullanılan fetal kromozomal anomalilerin tarama stratejilerinin güvenilirlik sıralaması; cfDNA, kombine test, 4'lü test ve son olarak 3'lü test olarak sıralanmaktadır. Sonuçlarımız; maliyetler açısından değerlendirildiğinde ise kombine testin diğer testlere göre daha maliyet etkin olduğunu göstermektedir. Günümüzde Türkiye genelinde fetal kromozomal anomalilerin taramasında uygulanan metot; kombine test yapıldıktan sonra ek olarak 3'lü yada 4'lü testin yapılması şeklindedir. Ancak kombine test (DR %85-90), 3'lü teste göre (DR%67) daha güvenilir bir risk oranı temin ederken, üzerine tekrar daha az güvenilir bir tarama testinin yapılmasının kromozomal anomali taraması adına faydalı olmadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla dünya genelinde saygın bilimsel kurumların kılavuzlarında önerildiği şekli ile ilk trimesterde kombine test yapıp sonuca göre tanı testlerinin (Koryonik Villüs Örneklemesi, Amniyosentez) gerekli olup olmadığına karar verilmesinin daha doğru olacağı düşünülmektedir (ACOG, 2007; www.fetalmedicine.org). Bununla beraber 3'lü yada 4'lü test ile birlikte bakılan AFP hormonu, ayrıca fetal nöral tüp defektleri için taramada kullanılabilse de (DR %60-70) ultrasonografik yöntemlerle nöral tüp defektlerinin tayini (DR%98) çok daha güvenilirdir. Dolayısıyla 3'lü yada 4'lü testin 2'li test ile birlikte yapılması yerine ultrasonografik tarama yapılması daha rasyoneldir (Nicolaidis 2011, Merkatz ve ark., 1984).

Türkiye'de her yıl yaklaşık 1.300.000 (TÜİK,2017) doğum olduğu düşünülmektedir. Bu gebeliklerin ne kadarına test uygulandığına ilişkin veri olmamakla birlikte büyük çoğunluğuna uygulandığı düşünülmektedir. Bu nedenle mevcut uygulamanın (kombine +3lü ve/veya 4'lü test) ciddi bir ekonomik yük oluşturduğu da anlaşılmaktadır. Bu çalışma ile ortaya koymaya çalıştığımız kromozomal anomalilerin gebelikte tespitine ilişkin mevcut uygulamanın eğitim ve sertifikasyon yoluyla değiştirilebileceği ancak bunun zaman alacağı açıktır. Buna ek olarak çalışmamız sırasında görülmüştür ki doğum, gebelik takip verileri, ultrasonografik ölçüm standartlarında ve depolanmasında ciddi problemler mevcuttur. Sağlık Bakanlığı koordinasyonu ile ilk trimester taramasının ülke genelinde standardizasyonunu sağlamak amacıyla, kadın hastalıkları ve doğum asistanlarına ve uzman hekimlerine, 11-14. hafta ultrasonografik inceleme ve perinatal taramalar konusunda ülkemizdeki perinatoloji derneklerinin görüşleri alınarak sertifika programı geliştirilmesi gerekmektedir. Ülke ekonomisine ve sağlık politikalarına önemli katkı sağlayacak bu türden çalışmalar için var olan verilerin eksik ve/veya hatalı olması kabul edilemez. Çalışmamızın bir diğer çıktısı bu hususta atılacak adımlara ışık tutacağını düşünüyoruz. Fetal kromozomal anomalilerin taramasında daha sağlıklı Türkiye verilerinin ve sonuçların oluşturulması için ileriye dönük çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu nedenle Türkiye'de, diğer bir çok gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, kombine test, gebelik takibi yapılan merkezlerde yeterli ekipman ve eğitim sağlandığı takdirde Türkiye'de esas alınan fetal kromozomal anomali taraması olarak kabul edilmeli ve tüm gebelere uygulanmalıdır. Sağlık Bakanlığı koordinasyonu ile ilk trimester taramasının ülke genelinde standardizasyonunu sağlamak amacıyla, kadın hastalıkları ve doğum asistanlarına ve uzman hekimlerine, 11-14. hafta ultrasonografik inceleme ve perinatal taramalar



konusunda ülkemizdeki perinatoloji derneklerinin görüşleri alınarak sertifika programı geliştirilmesi gerekmektedir. Gebelikte 11-14. hafta ultrasonografik inceleme ve perinatal taramalar hususunda eğitimler ve standardizasyon tamamlandıktan sonra kombine test yapılmış bir hastaya 3'lü ya da 4'lü test girişinin SUT üzerinden yapılamaması doğru olacaktır. Kombine test yapılmamış ya da yaptırmayı kaçırmış hastalarda 3'lü ya da 4'lü test yapılması gerekmektedir. Gebelikte ultrasonografik nöral tüp defektleri taramasının yaygınlaştırılması gerekmektedir. Kombine testi yapılmış ve ultrasonografik nöral tüp defektleri taraması yapılamayacak sağlık kuruluşlarında, gebelerde nöral tüp defektleri taraması için 3'lü veya 4'lü test kapsamında AFP bakmak yerine maliyet etkililik açısından SUT'ta tek başına AFP isteme seçeneği oluşturulması gerekmektedir. cfDNA fetal kromozomal anomalilerin taramasında klinik olarak en etkili test olmasına rağmen, bugünkü maliyetleri ile maliyet-etkililik açısından kombine testin gerisinde olduğundan bu testin maliyeti azalana kadar tüm popülasyonda tarama yöntemi olarak geri ödeme kapsamına alınmaması gerekmektedir. Gebeler tanı testlerine (CVS, amniyosentez) kombine test sonucuna göre yönlendirilmelidir. Fetal kromozomal anomalilerin taramasında daha sağlıklı Türkiye verilerinin ve sonuçların oluşturulması için ileriye dönük çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

## 5.5. Kaynakça

1. *ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. Obs Gynecol 2007;109:217–27.*
2. *ISUOG CONSENSUS STATEMENT, ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice, Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 815–816 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17483*
3. *Nicolaides KH (2011) Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks Prenat Diagn 2011; 31: 7–15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2637*
4. *Nicolaides, K. H. (2011). Turning the Pyramid of Prenatal Care. Fetal Diagnosis and Therapy, 29(3), 183–196. doi:10.1159/000324320*
5. *von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempfen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS, Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III), Ultraschall Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514. Epub 2016 Apr 19.*

## EK - Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı Çıkar Çatışması Bildirimi (Tarafsızlık Beyanı) Formu

### SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME DAİRE BAŞKANLIĞI ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ (TARAFSIZLIK BEYANI) FORMU

*“Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taranması Amacıyla Uygulanan Testlerin Etkililiğinin Analizi Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu [Kombine Test, Üçlü Test, Dörtlü Test ve Anne Kanında Fetal DNA Örnekleme (Cfdna)]”* konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) projesi/çalışması süresince, çalışılan STD konusu ile ilgili olarak;

1. Doğrudan ya da dolaylı bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç, tıbbi cihaz ya da diğer ürünleri üreten, ithal eden, dağıtan ve /veya sağlayan herhangi bir gerçek ya da tüzel kişiden çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınıp/alınmadığı,
2. Çıkar çatışması potansiyeli olabilecek; bilimsel ve/veya tıbbi komite üyeliği veya danışmanlık, bilirkişilik, fiilen çalışma durumu, hissedarlık ve buna benzer durumların olup/olmadığı,
3. Veri toplanmasında, sonuçların yorumlanmasında, STD raporunun yazılmasında herhangi bir çıkar ilişkisi alanı bulunup/ bulunmadığı,

açık bir şekilde belirtilip imzalanmalıdır.

**Yazımızın / STD raporuna yaptığımız katkının tarafsızlığı** ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) **YOKTUR.**

.....

**Adı Soyadı**

.....

**Tarih**

.....

**İmza**

**Yazımızın / STD raporuna yaptığımız katkının tarafsızlığı** ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) **VARDIR\***.  
(\*Tarafsızlığınızı olumsuz etkileyebilecek ne tür bir çıkar çatışması olduğunu lütfen açıklayınız.)

.....

.....

.....

.....

**Adı Soyadı**

.....

**Tarih**

.....

**İmza**