



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİKTE BİRİNCİ TRİMESTER TARAMADA
ENSE KALINLIĞI (NUCHAL TRANSLUCENCY=NT) 'NİN
SEÇİLMİŞ GEBE GRUBUNDA ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ali KIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

GEBELİKTE BİRİNCİ TRİMESTER TARAMADA
ENSE KALINLIğI (NUCHAL TRANSLUCENCY=NT) 'NIN
SEçİLMİş GEBE GRUBUNDA ETKİNLİğİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ali KIR

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ulaş FİDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE YÖNTEM	16
BULGULAR	21
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	40
EKLER	47

TEŞEKKÜR

Engin akademik bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melike DOĞANAY’a,

Eğitim konusunda yolumuzu aydınlatan, bilgi ve becerilerini asistan eğitimi için fedakarca sunan, teorik ve cerrahi eğitimimde büyük pay sahibi, üzerimde çok büyük emeği olan değerli ağabeyim Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Özhan ÖZDEMİR’e,

Mesleki etik, ilke ve disiplinden taviz vermeden, daima bilimsel ve hasta yararını gözetten yaklaşımlarıyla büyük hayranlık duyduğum, profesyonelliği ve duruşuyla kendime örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Seyit Temel CEYHAN’a,

Tıpta Uzmanlık Eğitiminin boyunca karşılaştığım tüm zorluklar karşısında hep yanımda olan, daima bilimsellikten temel alan mesleki bilgi ve becerileri akılcı ve bütüncül tıp yaklaşımıyla bana öğreten, tez hazırlık sürecinde desteğini esirgemeyen, kendime rol model olarak gördüğüm ve bundan sonra da daima ağabeyim olarak kalacak olan kıymetli hocam Doç. Dr. Ulaş FİDAN’a,

Eğitim sürecim boyunca katkı ve desteklerini esirgemeyen hocalarım, Prof. Dr. K. Emre KARAŞAHİN, Prof. Dr. Özlem BOZKURT, Prof. Dr. C. Mutlu ERCAN, Doç. Dr. Mustafa ULUBAY ve Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK başta olmak üzere tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Eğitimime verdikleri katkılar ve bana olan güvenleri için Doç. Dr. Bora ÇOŞKUN, Doç. Dr. Buğra ÇOŞKUN, Dr. Öğr. Üy. Hilal AŞIK VARINCA, Op. Dr. Dilek MENEKŞE BEŞER, Op. Dr. M. Ferdi KINCI ve Op. Dr. Ramazan E. PAY’a,

Birlikte sorumluluğu paylaştığım ve hep yanımda olan tüm ASİSTAN kardeşlerime,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetli ANNE ve BABAM’a,

Zor zamanlarımda en büyük destekçisi, hep yanımda olan hayat arkadaşım DERYA ve en değerli varlıklarım olan çocuklarım KUZEY ve ALİN’e sonsuz teşekkürler...

KISALTMALAR

ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecology
AS	: Amniosentez
β-hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini-Beta
BPD	: Bipariyetal Çap
cfDNA	: Serbest Fetal DNA
CRL	: Baş-Popo Mesafesi
CVS	: Koryon Villus Örneklemesi
DS	: Down Sendromu
GEAH	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
NB	: Nazal Kemik
NIPT	: Non-İnvaziv Prenatal Tarama
NT	: Ense Kalınlığı
PAPP-A	: Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
USG	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DS Tipik Bulgular

Tablo 2. DS’unda Birinci Trimester USG ile tespit edilebilecek bulgular

Tablo 3. Anöploidi Tarama Testleri

Tablo 4. $NT \geq 3,5\text{mm}$, öploid fetüste izlenebilecek yapısal anomaliler

Tablo 5. cfDNA klinik kullanım alanları



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin dağılım histogramı
- Şekil 2.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş gruplarına göre dağılım grafiği
- Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin gebelik haftalarına göre dağılım grafiği
- Şekil 4.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin sigara kullanım dağılım grafiği
- Şekil 5.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin ÜYT dağılım grafiği
- Şekil 6.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin β -hCG (mIU/ml) değerleri histogramı
- Şekil 7.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin β -hCG/MoM değerleri histogramı
- Şekil 8.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin PAPP-A (ng/ml) değerleri histogramı
- Şekil 9.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin PAPP-A/MoM değerleri histogramı
- Şekil 10.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin NT (mm) değerleri histogramı
- Şekil 11.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin CRL (mm) değerleri histogramı
- Şekil 12.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin USG de NB izlenme dağılım grafiği
- Şekil 13.** Çalışmaya dahil edilen gebelerin biyokimyasal risk dağılım grafiği
- Şekil 14.** Çalışma dahil edilen gebelerin kombine risk dağılım grafiği

ÖZET

Amaç: Ense Kalınlığı (Nuchal Translucency=NT) birinci trimester taramasında kullanılan kombine test parametrelerinden en önemlisidir. Optimum şartlarda ve tecrübeli hekimler tarafından ölçüm yapılması durumunda, çok etkili bir tarama olarak tek başına kullanılabilir. Belirli bir hasta grubu ve eşik değeri (yaş $\leq$ 35 ve NT $\leq$ 2 mm) dahilinde ise NT'nin kombine test ile aynı etkinliğe sahip olabileceği hatta tek başına yeterli olabileceği öngörüsündeyiz. Bu çalışmada 35 yaş ve altı gebelerde anöploidi taramasına yönelik olarak tek başına NT ölçümünün etkinliğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışmamız tek merkezli retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olup Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (GEAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne 01.01.2017–01.01.2020 tarihleri arasında birinci trimester tarama testi için müracaat etmiş ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 986 gebe üzerinde yapılmıştır. Tarama testi kapsamında bakılan NT, Burun Kemigi (Nasal Bone=NB), Baş Popo Mesafesi (Crown Rump Length=CRL), maternal serum belirteç düzeyleri, kombine test sonucu ile doğum sonuçlarını kapsayan verilere ulaşıldı. Bu bilgilerle sonuçlar etkinlik değerlendirmesi açısından incelendi. Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı metodlar, Skewness (çarpıklık) ve Kurtosis (basıklık) sonuçları, Mann Whitney U test kullanıldı. Pearson/Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlarda, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Gebelikle ilişkili Plazma Protein-A (Pregnancy-Associated Polypeptid A=PAPP-A) (ng/ml) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,008$). PAPP-A (ng/ml) değeri ile kombine test sonucu arasında korelasyon bulundu (0.01 düzeyinde). PAPP-A/MoM değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,009$). Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin NT (mm) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark izlendi ($p=0,05$). NT (mm) değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulunmadı. Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ultrasonografide (USG)

fetal NB izlenme durumu ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,04$). USG’de fetüs NB izlenme durumu ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0.05 düzeyinde). Çalışmamıza katılan gebelerin ikili tarama test değerlendirme parametrelerinden biyokimyasal risk ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,00$). İkili tarama test değerlendirme parametrelerinden biyokimyasal risk ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0.01 düzeyinde).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda ikili tarama testinin $\text{yaş} \leq 35$ ve $\text{NT} \leq 2$ mm ise bu testin tüm gebelere yapılmasının gereksiz olduğu sonucuna ulaştık. Biyokimyasal belirteçlerden İnsan Koryonik Gonadotropini-Beta (Human Chorionic Gonadotropin= β -hCG) değerinin kombine test riskini etkilemediğini göstermiş olduk. Öte yandan PAPP-A’nın daha spesifik belirteç olduğunu istatistiksel olarak farklılığı göstererek, mevcut literatürü destekleyen sonuçlara ulaştık. Asıl hipotezimize uygun olarak ise, elimizdeki en güçlü tarama yöntemi USG’de NT ölçümünün, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark göstermesi, fakat bu farkın bir korelasyona yol açmaması, çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ($\text{yaş} \leq 35$ ve $\text{NT} \leq 2$ mm) gebelerde birinci trimester taramasında tek başına kullanılabileceğini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: β -hCG, Down Sendromu, Kombine Test, NT, PAPP-A.

ABSTRACT

Object: Nuchal Translucency (NT) is the most important of the Combined Test parameters used in first trimester screening. It can be used alone as a very effective screening in optimum conditions and in the case of measurement by experienced physicians. We predict that NT may have the same efficacy as the combined test and even be sufficient alone if it is within a certain patient group and threshold value (≤ 35 years old and ≤ 2 mm NT). In this study, it was aimed to use the NT measurement alone as a screening test in pregnant women aged 35 and under.

Materials and Methods: We conducted a Single Center Retrospective Descriptive study on 986 pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Gulhane Training and Research Hospital (GEAH) for the First Trimester Screening Test between 01.01.2017 and 01.01.2020 and met the inclusion criteria. We have reached data covering NT, Nasal Bone (NB), Crown Rump Length (CRL) and maternal serum marker levels, combined test results and birth outcomes, which were measured in screening tests. With this information, the results were compared in terms of effectiveness evaluation. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 program was used in the analysis. While evaluating the study data, Skewness (skewness) and Kurtosis (Kurtosis) results, Mann Whitney U test were used. Pearson/Spearman correlation analysis was used. In the results, significance was evaluated at the $p<0.05$ level.

Results: A statistically significant difference was observed between Pregnancy-Associated Plasma Protein-A ('Pregnancy-Associated Polypeptide A' PAPP-A (ng/ml)) values and the combined test result ($p=0.008$). A correlation was found between the PAPP-A (ng/ml) value and the combined test result (0.01 level). A statistically significant difference was observed between PAPP-A/MoM values and the combined test result ($p=0.009$). There was a statistically significant difference between the NT (mm) values of 986 pregnant women included in our study and the combined test results ($p=0.05$). In the statistical analysis we conducted to examine the correlation between the NT (mm) value and the combined test result, no correlation was found. A statistically significant difference was observed between the fetal NB monitoring status and the combined test result in the ultrasonography (USG) of 986

pregnant women included in our study ($p=0.04$). In the statistical analysis we conducted to examine the correlation between fetal NB monitoring status and combined test result in USG, a correlation was found (at the level of 0.05). A statistically significant difference was observed between the biochemical risk, which is one of the double screening test evaluation parameters, and the combined test result of the pregnant women who participated in our study ($p=0.00$). In the statistical analysis we conducted to examine the correlation between biochemical risk and combined test result, which is one of the dual screening test evaluation parameters, a correlation was found (0.01 level).

Conclusion: As a result of our study, we concluded that it is unnecessary to perform the dual screening test on all pregnant women if ≤ 35 years of age and ≤ 2 mm NT. We have shown that β -hCG value, one of the biochemical markers, does not affect the risk of combined test. On the other hand, we showed statistical difference that PAPP-A is a more specific marker, and we reached results that support the existing literature. In accordance with our original hypothesis, NT measurement in USG, which is the strongest screening method we have, shows a statistically significant difference in the border but this difference does not lead to a correlation, so we suggest that NT measurement can be used alone in first trimester screening in pregnant women who meet the criteria for inclusion in our study (≤ 35 years of age and ≤ 2 mm NT).

Keywords: β -hCG, Down Syndrome, Combined Test, NT, PAPP-A.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

2007 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American Collage of Obstetricians and Gynecology=ACOG) gibi dernekler anne yaşından bağımsız olarak tüm gebelere 20. gebelik haftasından önce anöploidi taraması önerilmesini ve anne yaşından bağımsız olarak riskli tüm gebelerin CVS (Koryon Villus Örnekleme) ve AS (Amniosentez) gibi invaziv tanı testleri seçeneklerine sahip olmasını önermiştir (1,2). Bu bağlamda, ülkemizde rutin gebelik takibinde antenatal anöploidi tarama testleri yapılmaktadır. Antenatal anöploidi tarama testleri gebelerin büyük kısmına ulaşılması nedeni ile, diğer gebelik problemleri (Ensefalosel, gastroşizis, omfalosel, enfeksiyonlar gibi) 'nin taranabilmesine de olanak sağlamaktadır.

Down Sendromu (DS) olarakta bilinen bir anöploidi olan trizomi 21 mental retardasyon ve çok sayıda organ anomalisi ile karakterize bir genetik hastalıktır. Prevalansı 1000 canlı doğumda 1 olarak belirlenmiştir. Bu anöploidinin tıbbi olarak mental ve yapısal pek çok patolojik durumu içermesi, sosyal ve ekonomik yönden önemli bir sorun oluşturması antenatal dönemde tarama testleri ile tespit edilebilmesine yönelik araştırmaları arttırmıştır (3). Tarama testleri ilk olarak 1980'li yıllarda ortaya konmuştur. Bu testlerin etkinliği ile ilgili en önemli gelişme 1992 yılında Nicolaides ve ark.'nın yaptığı çalışmada DS'nda görülen cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide (USG) artmış Ense Kalınlığı (Nuchal Translucency=NT) 'nin farkedilmesidir (4). Fetal boynun hemen arkasında yer alan, USG'de içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen, yani siyah görülen bölge ense translusensisi NT olarak tanımlanır. NT kalınlığının artması DS ve diğer bazı kromozomal defektlerin en yaygın fenotipik bulgusudur. Aynı zamanda bebek ölümü, pek çok farklı malformasyon, deformasyon ve disgenezi veya genetik sendrom ile de ilgili olabilir. Bu bakımdan NT birinci trimester anöploidi tarama testi parametreleri içinde en önemli belirteç olarak yer almaktadır. Birinci trimester anöploidi tarama testi 11-14. haftalar arasında maternal biyokimyasal belirteçler olan Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A (Pregnancy-Associated Polypeptid A=PAPP-A) ve İnsan Koryonik Gonadotropini-Beta (Human Chorionic Gonadotropin= β -hCG) formu ile USG'de NT ölçümünün kombinasyonu ile yapılır. Birinci trimester tarama testi olarak kombine testin DS saptama oranı (%5 yalancı pozitiflikle) %80'den fazladır. NT ölçümünün tek

başına saptama oranı ise %70'lerdedir. Tek başına maternal biyokimyasal belirteçlerde ise oran %60 civarında kalmaktadır. Yani USG ile kombinasyon tarama doğruluğunu önemli oranda arttırmaktadır (4,5). Yapılan bir çalışmada maternal serum biyokimyasal belirteçlerinin düzeylerinin gün içinde değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Gün içi tekrarlanabilir sonuçları β -hCG için %8, PAPP-A için %7'lere varan farklı sonuçlar saptanmıştır. Bu değişimlerin kombine test sonucu oranlarına etkileri hesaplandığında farklı serum havuzunda β -hCG değişimlerinde %16, PAPP-A değişimlerinde %34'lere varan farklılıklar saptanmıştır (6). Bu durum NT < 2 mm olan genç gebelerdeki maternal serum biyokimyasal belirteçlerin tek başına ya da kombine test içerisindeki güvenilirliğini sorgulamamıza neden olmaktadır.

Ülkemizde 2020 yılında Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre canlı doğan bebek sayısı 1 milyon 112 bin 859 idi (7). Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzenli takip ve tarama yapılan gebe oranı %65-70 aralığında olduğu göz önüne alındığında birinci trimester kombine test yapılan gebe sayısı yaklaşık 750 bin civarında olduğu tahmin edilmektedir. Kombine tarama testinin Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nun Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) listesine göre güncel fiyatı 22,15 TL'dir (8). Kaba bir maliyet hesabına göre ikili tarama testinin sağlık sistemimize yıllık maliyeti yaklaşık olarak 17 milyon TL'dir. Bizim çalışmamızda ise 986 gebe üzerinden kabaca 22 bin TL gibi bir maliyet ortaya çıkmaktadır.

NT optimum şartlarda ve tecrübeli hekimlerce yapıldığı takdirde, USG'de direkt olarak fetüse ait gözle görülebilir ve saptanabilir bir belirteçtir. Ayrıca gebenin rutin USG muayene takibinde tespiti yapıldığı için sağlık sistemine ek bir maliyetinin olmaması, biyokimyasal belirteçler gibi gün içi değişikliğe uğramaması nedeniyle çok güçlü bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. NT ölçümünün tek başına DS saptama oranı ise %70'lerdedir (5). Belirli bir hasta grubu ve eşik değer (yaş $\leq$ 35 ve NT $\leq$ 2 mm) dahilinde ise NT'nin kombine test ile aynı etkinliğe sahip olabileceği hatta tek başına yeterli olabileceği öngörüsündeyiz. Bu çalışma ile özellikle biyokimyasal belirteç bakılmayan kliniklerde çalışan obstetrisyenler için NT < 2 mm ve genç hastalarda birinci trimester tarama yorumunda tek başına yeterli olabileceği sonucu hedeflenmiştir. Yine bu çalışma ile her hastada rutin bakılan maternal biyokimyasal belirteçlerin sağlık sistemine getirdiği ekonomik maliyeti azaltabilme adına bir gösterge olabileceği sonucu amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

Tarama testleri tanı koydurucu testler değildir. Doğaları gereği yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar içerirler. Yanlış negatif sonuç, kişinin yanlış olarak sağlıklı grupta, yanlış pozitif sonuç ise riskli grupta yer almasına yol açar. Yararları olduğu kadar olumsuz yönleri de söz konusu olabilir. Gereksiz endişe, kaygı ve invaziv işlemlere neden olabilirler. Tarama, tüm topluma veya önceden belirlenmiş yüksek riskli gruba uygulanmaktadır. Her tarama metodunun kendine özgü bir maliyeti vardır ve bu maliyet de bireyler veya devletler tarafından karşılanmaktadır. Tarama metodlarının fayda-maliyet hesapları mutlaka değerlendirilmelidir. Tarama aynı zamanda sosyal bir konudur ve kendine özgü etiği mevcuttur (9).

İnsan hayatında gebelik özel bir dönem olup gebeler pek çok kaygıya sahiptir. Tarama testleri de bu kaygıları arttırmamalıdır. Uygulanacak olan tarama testinin amaç ve sonuçları bütün detayı ile gebeye anlatılmalıdır. Antenatal taramada birincil amaç, perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi olabildiğince en düşük seviyeye indirebilmektir. Antenatal tarama testlerinin çoğu zorunlu olmayıp gerekli danışma verildikten sonra uygulanması kararı gebeye aittir. Tarama testlerinin tanı koydurucu testler olmadığı da özellikle vurgulanmalıdır. Tarama sonrası uygulanacak tanı koydurucu test antenatal invaziv işlemlerde olduğu gibi fetal kayıp riski içeriyorsa, tarama testinin yanlış pozitiflik oranı %5 dolayında tutulmaya çalışılır ki gereksiz yere invaziv girişim uygulanmasının önüne geçilir (10).

1. DOWN SENDROMU (DS)

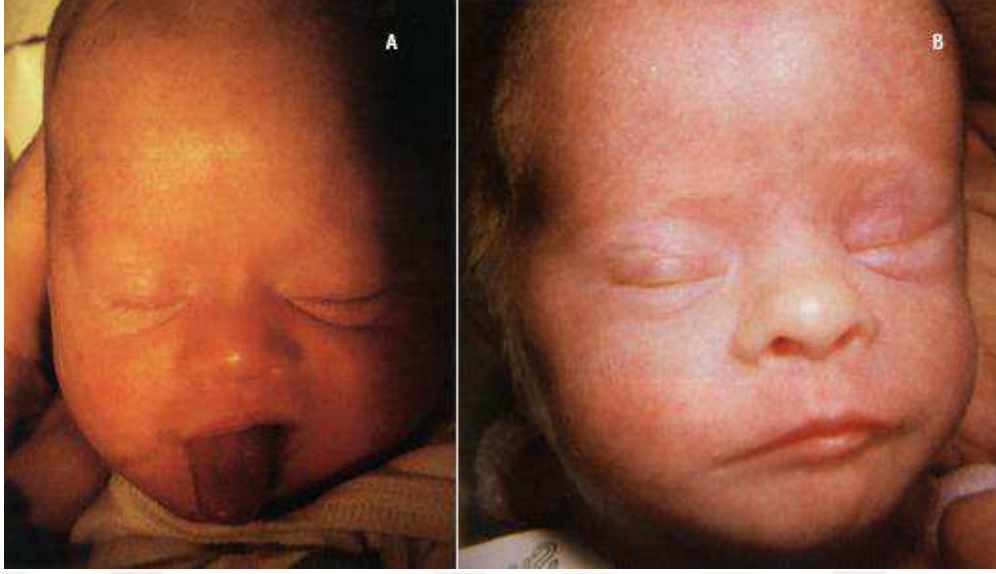
DS, 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulguları ilk defa İngiliz Doktor John Langdon Down tarafından 1866'da tanımlanmıştır. Abortus, ölü doğum, canlı doğum dahil prevalansı yaklaşık olarak 1:500'dür. DS prevalansı 1:1000 canlı doğumdur. Olguların %30'u 12-40 hf arasında, %20'si 16-40 hf arasında kaybedilmektedir. DS'lu kadınlar fertil olup, erkekler sterildir (11,12). Spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan DS'lu vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve

malignansiler gelir. Ölümünün %10'u lösemi ve diğer malignitelerdir. DS'nun anne yaşı arttıkça görülme sıklığı özellikle artmaktadır. DS'lu fetüslerin %30'unda ikinci trimester USG'de majör malformasyon tespit edilmektedir. DS'lu gebeliklerin %50-60'ında majör anomalilerle birlikte minör anöploidi belirteçleri USG olarak izlenmektedir. Canlı doğan olgularının yarısında kardiyak anomaliler (özellikle Endokardiyal yastıkçık defekti ve Ventriküler septal defekt) bulunmaktadır (13). Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik non-disjunction'dur, non-disjunction'dan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda DS için radyasyon ve viral ajanların bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmektedir (14,15).

DS'lu çoğu bireyde serbest trizomi 21 (47, + 21) vardır (16). Mayotik ayrılmama hatası vakaların % 95'inde nedendir ve hata, vakaların % 5'inde somatik hücrelerde mitozda meydana gelir (17). Vakaların yaklaşık % 90'ında ekstra kromozom 21 anneden kaynaklanır. Bu kısmen anne yaşının ilerlemesiyle bu tür DS riskinin neden arttığını açıklamaktadır. Genç kadınlarda tekrarlama oranı yaklaşık % 1'dir; anne yaşına bağlı risk % 1'den fazla ise kullanılır (18).

Hipotoni
Kalın ve kısa parmaklar
Ensedede deri katlantısı
Basık burun
Brakisefali
Klinodaktili
Birinci ve ikinci ayak parmakları arasında boşluk
Tek yatay palmar çizgi
İris periferinde Brushfield lekeleri
Epikantal fold

Tablo 1. DS Tipik Fenotipik Bulgular (19)



Resim 1. DS karakteristik yüz özellikleri, Term (A) ve Preterm (B) infant (70)

Önceki gebeliğinde DS'lu bebek doğurma öyküsü olan kadınlarda sonraki gebeliklerde herhangi bir trizominin tekrarlama riski %1-1,5'tir. Bu risk 30 yaşından önceki kadınlarda 8 kat artarken, 30 yaş sonrası için ise anlamlı bir risk artışı bulunmamaktadır ve yaş riskini geçmemektedir (19).

NT artışı
NB hipo/aplazisi
Anormal duktus venozus akımı
Frontomaksillar açıda genişleme
Triküspit regürjitasyonu

Tablo 2. DS'unda Birinci Trimester USG ile tespit edilebilecek bulgular (20)

2. FETAL ANÖPLOİDİ TARAMASI

Anöploidi, kromozom sayısının 46 kromozomdan farklı olmasıdır. Genelde bir ve ya daha fazla sayıda kromozom fazlalığı ya da azlığı şeklinde tanımlanır. Anöploidi abortus, fetal kayıp, neonatal ölüme neden olabilir. Yaşayan bireylerde de zeka problemleri, motor ve mental gerilik, yapısal ve fonksiyonel bozuklukları neden olabilir (21).

Trizomi 21 ve 18 gibi kromozomal bozukluklar için girişimsel olmayan tarama testleri anne yaşından bağımsız olarak tüm gebelere rutin olarak önerilmektedir. Birinci ve ikinci trimesterlerde maternal serum analitleri ve/veya USG değerlendirmesi ile çeşitli girişimsel olmayan tarama yöntemleri uygulanabilir (Tablo 3) (22). Yakın zamanda serbest fetal DNA (cell free DNA=cfDNA) kullanılarak yapılan girişimsel olmayan prenatal tarama testi (NIPT) klinik pratikte uygulamaya girmiştir. Bu testlerden hangisinin uygulanacağı karar verilirken hastanın ihtiyaçları ve tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Pozitif tarama testi olan gebeler mutlaka genetik danışmaya yönlendirilmeli ve girişimsel tanı yöntemleri önerilmelidir (23).

TARAMA TESTİ	BELİRTEÇLER	DS SAPTAMA ORANI (%)	YALANCI POZİTİFLİK ORANI (%)
Birinci Trimester Serum Tarama	PAPP-A + hCG	60-65	5
NT (11-14. Hf)	NT	64-70	5
Birinci Trimester Tarama Testi (11-14. Hf)	NT + PAPP-A + hCG	80-84	5
Dörtlü Tarama Testi (15-20. Hf)	MS-AFP + hCG + uE3 + İnhibin-A	80-82	5
Bağımlı Ardışık Tarama Testi	Birinci Trimester Tarama Testi + Dörtlü Test	91	4,5
Entegre Tarama Testi	Birinci Trimester Tarama Testi + Dörtlü Test	94-96	5
Serbest Fetal DNA ile Tarama (9. Hf'dan itibaren)		99	0,1

Tablo 3. Anöploidi Tarama Testleri (22).

2.1. Gebelikte Birinci Trimester Anöploidi Taraması

Birinci trimester taraması 11-14. haftalar arasında biyokimyasal belirteçlerden β -hCG ve PAPP-A ile USG'de NT ölçümünün kombinasyonu ile yapılır. DS saptama oranı %5 yalancı pozitiflikle %80'den fazladır. Tek başına NT ölçümünün DS saptama oranı ise yaklaşık % 70 ve yalancı pozitiflik oranı da % 5'tir (24). DS'nda PAPP-A seviyeleri düşükken β -hCG seviyeleri ve NT ölçümleri artmıştır (25).

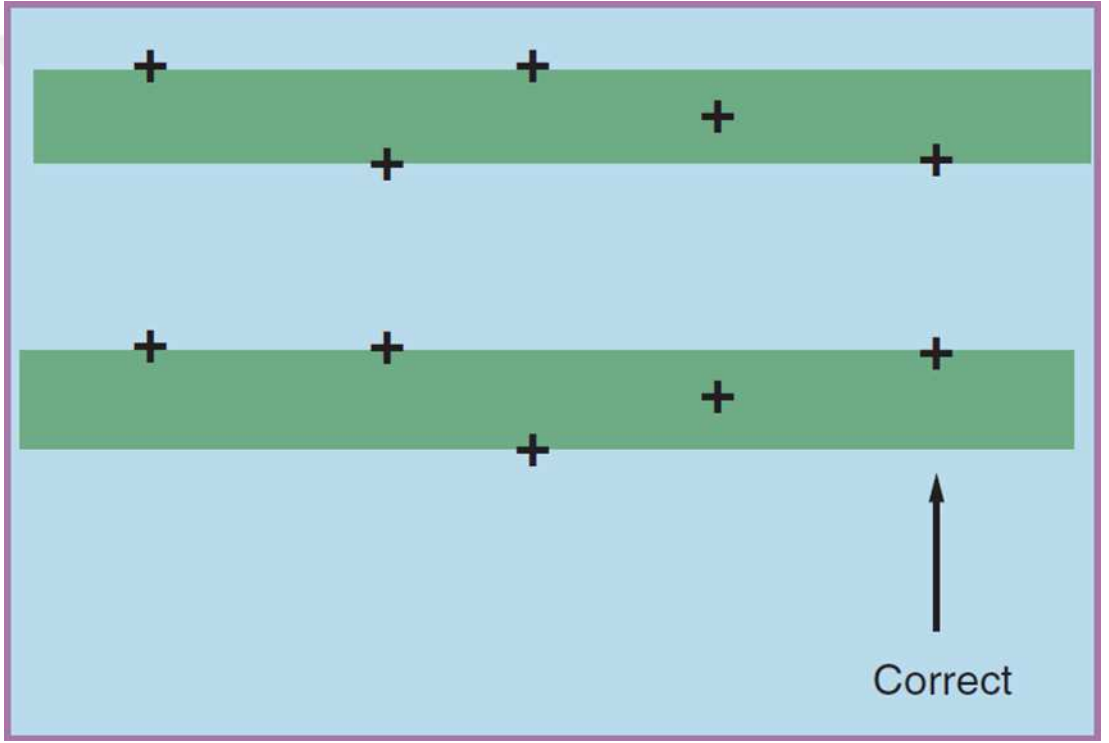
Birinci trimester tarama testleri ikinci trimester tarama testleriyle kıyaslandığında üstündür (22). Daha da önemlisi anöploidi riski yüksek çıktığında hastaya erken dönemde tanı testi uygulama avantajı sağlar. Ancak NT ölçümü yapacak klinisyenin bu konuda deneyimli olması gerekir.

2.1.1 Ense Kalınlığı (Nuchal Translucency=NT)

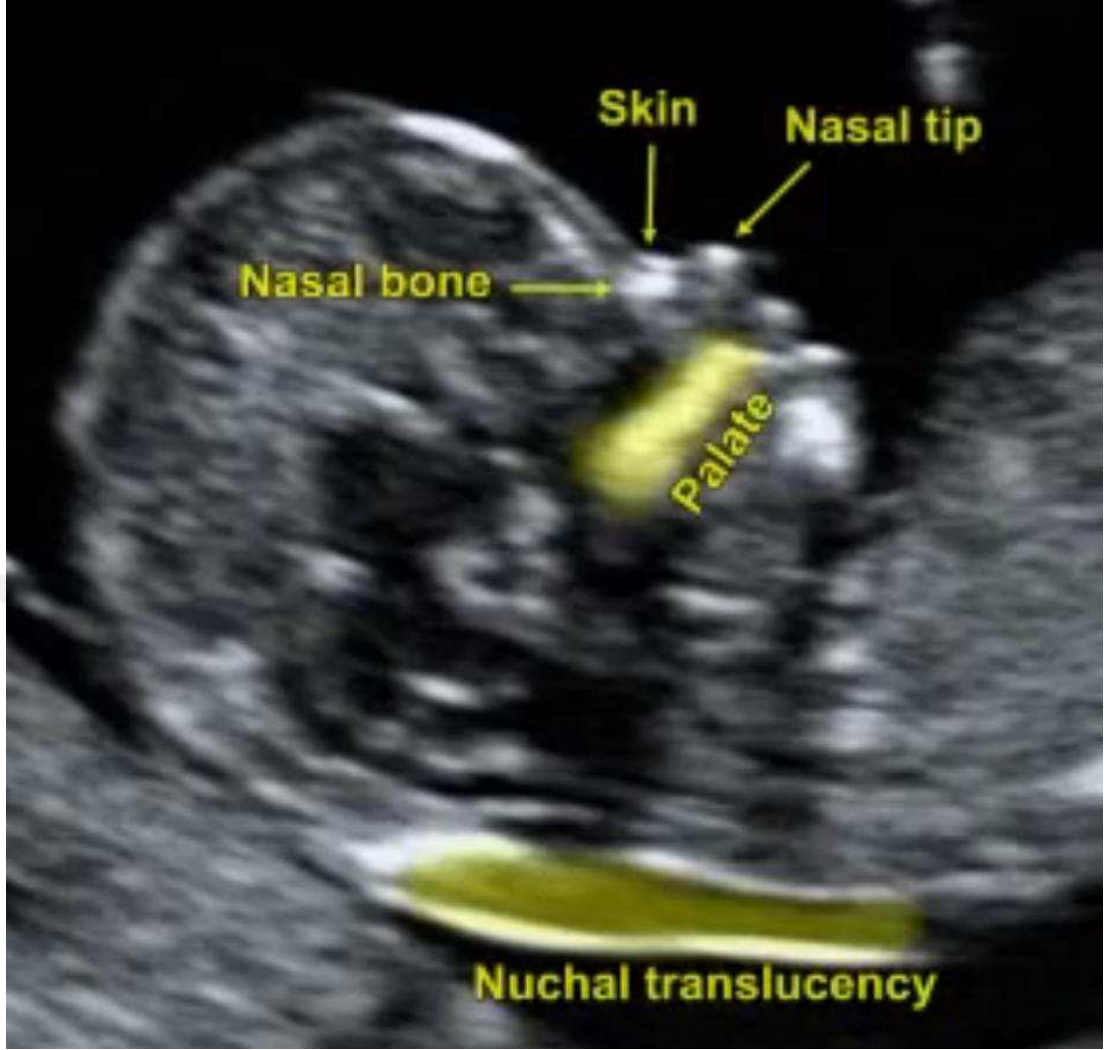
İlk kez Nicholaides ve ark. tarafından sonografik belirteç olarak tanımlanan NT ölçümü, fetüsün ensesinde sınırları belirgin sıvı dolu alanı tanımlar (26). NT ölçümü tüm fetüslerde bulunan bu cilt altı ödeminin ölçülebilecek durumda olduğu dönem olan 11 ila 13. haftalar arasında yapılır. NT'de artışın kromozom anomalileri ile birliktelik gösterdiği belirlenmiştir. NT'de artış, yaklaşık 3 mm'nin üzerindeki ölçümleri tanımlar. DS'lu gebeliklerin % 50'sinde NT, 3-4,5 mm arasındadır. Trizomi 13'lü fetüslerin yaklaşık % 60'ı, Trizomi 18'li fetüslerin yaklaşık % 75'i ve Turner Sendromlu fetüslerin % 90'ında NT 4,5 mm üzerindedir (27). DS'nda NT artışının nedeni bilinmemekle birlikte, hücrel matris bileşimi, anormal veya gecikmiş lenfatik sistem gelişimi ya da kardiyak yetmezliğin olası nedenler olabileceği düşünülmektedir. NT ölçümünün 4 mm üzerinde ya da kistik higroma görülmesi gibi, bazı durumlarda biyokimyasal belirteçlere bakılmadan da antenatal tanı testleri önerilebilir (28).

Optimal ölçüm zamanı 11-13+6. haftadır. İlk trimester fetal biyometri takibinde kullanılan Baş Popo Mesafesi (Crown Rump Length=CRL) 'nin 45-84 mm aralığında olduğu dönem ölçüm yapılabilir. Fetüs midsagittal planda olmalı, imaj, fetüs %50'den fazlasını dolduracak ve görüntü alanında embriyonun baş, boyun ve üst torakal bölgesi izlenecek şekilde büyütülmelidir. Fetus supin, fetal boyun nötral pozisyonunda olmalı, fleksiyon veya ekstansiyonda olmamalıdır (29). Fetüsün göğüs

duvarı ve çenesi arasında sıvı izleniyorsa fetüs nötral pozisyonundadır. Amniyon NT'den ayrı bir şekilde izlenebilmeli, yanlışlıkla subamniyotik alan ölçülmemelidir . Sadece anekoik alan ölçüme dahil edilmeli, kaliperler lineer ekojen çizgiye artı işaretinin yatay kesimi denk gelecek şekilde ve fetüsün uzun eksenine dik yerleştirilmelidir (Resim 1). Ölçüm cilt çizgisi ile boyun yumuşak dokuları arasında kalan NT en geniş olduğu yerde ölçecek şekilde servikal omurga düzeyinde yapılmalıdır. Zigomatik kemik, orbita ve kalp ekranda görülmemelidir (Resim 2). Birden fazla ölçüm yapıp içlerinde en büyük olan kabul edilmelidir (29).



Resim 1. Kaliperlerin yerleştirilmesi



Resim 2. Sonografik NT ölçüm planı

NT, CRL ile paralel olarak doğal bir artış gösterir. 95 persantil üzerinde olduğu zaman anormaldir ve bu değer CRL 45 mm için 2 mm, CRL 84 mm için 2,8 mm'dir (30). Ancak 3,5 mm gestasyonel yaştan bağımsız olarak her zaman 99 persantildedir. 3 mm ve üzeri daima anormal kabul edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (31).

NT artışında en sık izlenen anöploidi DS'dur. Ancak NT Trizomi 18, Trizomi 13 ve Turner sendromu gibi diğer majör anöploidi risklerini belirlemede de etkilidir. NT genellikle 14. haftada rezorbe olur. Bu hem anöploid olan hem de olmayan fetüsler için geçerlidir (32).

NT kalınlığı 3,5 mm olana kadar fetal kayıp riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmezken, 99 persantil üzerine çıktığında bu oran %10 civarında bildirilmiştir (33). Ölüm çoğunlukla 20. haftaya kadar gerçekleşir ve bu fetüslerde fetal hidrops gelişir. 20. hafta itibariyle, canlı, yapısal ve kromozomal olarak normal fetüsler artık antenatal ve uzun dönem morbidite ve mortalite yönünden risk altında değildir (31). Majör yapısal anomali riski de NT 3,5 mm olana kadar istatistiksel anlamlı artış göstermez. Öploid olup NT $\geq$ 3,5 mm fetüslerde gözlenebilecek bazı yapısal anomaliler açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 4) (34).

Noonan Sendromu	Majör Kardiyak Anomaliler
Meckel-Gruber Sendromu	Akondroplazi
Smith-Lemli Opitz Sendromu	Spinal Muskuler Atrofi
VACTERL	Joubert Sendromu
Omfalosel	Gövde Sapı Anomalisi
Diyafragma Hernisi	Osteogenezis İmperfekta II
İskelet Displazisi	Konjenital Adrenal Hiperplazi

Tablo 4. NT $\geq$ 3,5mm, öploid fetüste izlenebilecek yapısal anomaliler (34)

NT ölçümü bir tarama testidir ve kromozomal veya yapısal anomali riskini belirler, direkt tanısal değildir. NT artışı olguların yaklaşık %50'sinde takip incelemelerde geriler veya normale döner. Bu nedenle bu gebelere öncelikle CVS (<14 hafta) veya AS (>16 hafta) önerilmeli, hasta eğer invaziv girişim istemiyorsa NIPT ve ya İkinci trimesterde 4'lü tarama testi önerilmeli ve hasta yakın takibe alınmalıdır. Yapısal anomali riski de olduğu için hem 1. trimesterde hem de 18-22. haftada ayrıntılı USG fetal anatomik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer 4'lü test normal, 18-22. haftada anatomik değerlendirme normal ve fetal ekokardiyografi de normale gebeye fetüsün %95 olasılıkla normal olduğu söylenebilir (35). NT>3,5 mm ise mutlaka fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (31). Öploid olupta kardiyak defekti mevcut fetüslerin %40'ında NT 95 persantil üzerindedir. NT $\geq$ 5,5 mm olan fetüslerde kardiyak defekt oranı %12,5 bulunmuştur (36).

11. haftanın alt sınır olmasının bir nedeni kranyum osifikasyonunun 11. haftada tamamlanmasıdır. Dolayısıyla bu haftadan önce akrani tanısı konulamaz. Ayrıca kalbin dört oda görüntüsü ve kardiyak anatomi 11. haftadan itibaren net değerlendirilebilir. 8-11+6 hafta arasında barsağın fizyolojik herniasyonu nedeniyle omfalosel tanısı 12. haftadan itibaren güvenle konulabilir (37). Burun Kemiği (Nasal Bone=NB) 11. haftadan önce olmayabilir (38). Fetal mesane 10. haftada %50 hastada izlenmeyebilir (37).

14. haftanın üst sınır olma nedenlerinden biri bu haftadan sonra anöploid fetüslerde nukal bölgede toplanan sıvının rezorbe olması nedeniyle azlığı/yokluğu, dolayısıyla NT'nin belirteç olarak etkinliğinin azalmasıdır. Ayrıca fetüsün vertikal pozisyonda durması nedeniyle NT'nin uygun planda değerlendirilmesi zorlaşacaktır. Ek olarak gebeliğin 14. haftadan önce sonlandırılması daha güvenlidir (29).

2.1.2 Burun Kemiği (Nasal Bone = NB)

Antropometrik, radyolojik ve histolojik çalışmalar hem NB ossifikasyonu hem de boyutu açısından öploid bireyler ile DS'lu bireyler arasında önemli fark olduğunu göstermektedir. Bu durum antenatal dönemde de geçerlidir. NB değerlendirilmesi birinci trimester tarama testi ile kombine edilebilir. Birinci trimesterde NB'un olup olmamasına bakılır boyutu ölçülmez. İkinci trimesterde ise NB hipoplazisi yani boyutu önemlidir. Fetal bipariyetal çap (BPD)'ın %10'undan küçük olursa hipoplazik olarak tanımlanır (38).

NB ince ve elongate yapıda olup, eğer uzun aksı boyunca görüntülenirse çok kolay tespit edilebilir. Uygun planda değerlendirilmezse görüntülenemezler. Cicero ve ark.'nın NB'ü görüntülemek için öğrenme eşiği üzerine yaptıkları bir araştırmada bu anlamda profesyonel inceleme yapabilmek için ortalama en az 80 USG yapılması gerektiğini söylemişlerdir (39).

Değerlendirme için optimal zaman 11-13+6 haftadır. 11-12. hafta arasında NB izlenmezse eğer bir hafta sonra yapılan kontrol incelemenin sonucu geçerli sayılmalıdır. Optimal değerlendirme planı midsagittal plandır (NT ölçümü ile aynı plan).

Nazal yüz transdusere bakmalıdır. Transduser NB longitudinal aksına paralel olmalıdır (29).

NB lokalizasyonunda iki paralel ekojen çizgi ve bir ekojen nokta izlenmelidir. Üstteki ekojen çizgi NB üzerindeki cilde aittir. Cilt çizgisine paralel ve hemen onun altındaki ekojen çizgi NB'dır. Cilt çizgisinin anterioru ve süperiorunda izlenen ekojen nokta nazal uç (nazal tip)'tur. NB ve cilt çizgisinin paralel ekojen çizgileri "eşittir işareti" oluşturur (Resim 2). NB'un ekojenitesi cilt çizgisi ile aynı veya ondan yüksek olmalıdır. Ossifiye olmamış NB ciltten daha az ekojen, silik bir şekilde izlenir (38).

Birinci trimesterde NB yokluğu insidansı, normal popülasyonda %1-3, DS'nda %65, trizomi 18'de %55, trizomi 13'te %34, monozomi X'te %11'dir. Triploidide prevelansta artış izlenmemiştir (29).

NB değerlendirmesi birinci trimester taramanın rutin bir parçası olmalıdır. Nicolaides ve ark.'nın iki basamaklı bir tarama protokolü önerileri mevcuttur. NB değerlendirmesinin eğitim gerektirdiği ve NT ölçümünden daha zor olduğunu düşündükleri için önce standart kombine tarama protokolü (NT+maternal serum belirteçleri+anne yaşı) ile gebeleri üç gruba ayırmayı önermektedirler (40). Buna göre yüksek riskli gruba ($\geq 1/100$) direkt genetik test önerilmeli, orta risk grubunda (1/100-1/1000 arası) NB değerlendirmesi veya Duktus Venozus/Triküspit Kapak Doppler USG incelemesi, bu incelemeleri yapmaya yeterli merkezlerce yapılmalıdır. NB yoksa gebe genetik teste yönlendirilmelidir. NB tespit edilirse gebenin risk grubu düşük risk şeklinde değiştirilmelidir (38).

2.1.3 İnsan Koryonik Gonadotropini (Human Chorionic Gonadotropin = hCG)

Glikoprotein yapıda bir hormon olan hCG yaklaşık 36-40 kDa ağırlığında olup ve yüksek karbonhidrat içeriğine sahiptir. Yarı ömrü yaklaşık 36 saattir. Heterodimer yapıda olup α subüniti LH, FSH ve TSH ile %100 benzerlik gösterir. Farkı oluşturan β subüniti ölçümde kullanılmaktadır (41,42).

Gebeliğin 5. haftasına kadar hem sitotrofoblastlarda hemde sinsityotrofoblastlarda sentezlenen hCG; bundan sonra sadece sinsityotrofoblastlarda sentezlenir (43).

Ovulasyondan yaklaşık 8-9 gün sonra (implantasyondan 1 gün sonra) maternal serumda ve idrarda saptanabilir. 10. Gebelik haftasına dek 1,4-2 günde bir 2 katına çıkarak pik yapar ve 100.000 mIU/mL'ye ulaşır. Bu haftadan sonra azalmaya başlar ve 16. gebelik haftasına kadar düşerek en alt seviyeye iner (10.000-20.000 mIU/mL). Gebeliğin sonuna dek yaklaşık bu seviyelerde kalır. Doğum sonrası 14. günde maternal serumda 5 mIU/mL'nin altına düşer (44).

En önemli etkisi korpus luteumun fonksiyonlarına devam edebilmesini dolayısıyla progesteron üretimini sağlamaktır. Fetusun testislerinden testesteron üretimini direkt uyararak erkek maskulinizasyonu sağlar (44). Plasentasyonun erken evresinde uterin doğal hücre sayısının genişliğini artırarak gebeliğe uyumda etkilidir. Bunların dışında, uterusu vazodilatasyon ve düz kaslarda relaksasyon sağlar (45).

DS'lu fetüs varlığında, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda, eritroblastozis fetaliste ve çoğul gebeliklerde hCG düzeyi artarken; abortuslarda ve ektopik gebelikte ise azalır (44).

2.1.4 Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A (Pregnancy Associated Polypeptid-A = PAPP-A)

PAPP-A gebelik proteinlerinin en büyüğüdür (750 kDa). Beşinci gebelik haftasından başlayarak gebeliğin sonuna dek sürekli artan bir glikoproteindir. Villöz trofoblastlarda üretilir. Normal fetal gelişim için gerekli olan IGF biyoyararlanımının ana düzenleyecisidir. Anöploidi taramasında PAPP-A değerinin düşük olması anlamlıdır. Yine düşük PAPP-A düzeyleri preeklamps riski ve gebeliğin ikinci yarısındaki büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur (46). Gebeliğin ilerlemesi ile DS'lu ve sağlıklı gebeliği bulunan annelerin serumlarındaki PAPP-A düzeyleri arasındaki farkın giderek azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle PAPP-A tarama belirteci olarak sadece birinci trimesterde kullanılır (25).

2.2. Serbest Fetal DNA (cell-free DNA = cfDNA)

Maternal dolaşımda yaklaşık %5-20 oranında cfDNA bulunmaktadır. Bu fetal DNA'lar fetal eritroblastların degradasyonundan ziyade plasental apoptozis

sonucunda oluşmaktadır ve 9-10. haftadan itibaren maternal kanda güvenilir bir şekilde tespit edilebilmektedirler. Tarama testi olarak gebeliğin 9. haftasından doğuma kadar kullanılabilmektedir (47). Klinik kullanım alanları Tablo 2’de özetlenmiştir.

KLİNİK KULLANIM ALANLARI		ÖZELLİK
1	Rh genotipinin belirlenmesi	Rh immunizasyon riski olanlarda
2	Fetal cinsiyetin belirlenmesi	X’e bağlı geçişli hastalık riski olanlarda ve KAH riski olan fetüslerde maternal steroid tedavisinin belirlenmesinde
3	Anöploidi taraması (NIPT)	Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip
4	Tek gen hastalıklarının tespiti	Myotonik distrofi, Akondroplazi, Huntington hastalığı, KAH, Hemofili, Orak hücreli anemi, Kistik Fibrozis, Talasemi

Tablo 5. cfDNA klinik kullanım alanları (48)

Tanısal bir test olmayıp, sonucun anormal çıkması halinde mutlaka invazif tanısal testlerle sonuç doğrulanmalıdır. Tarama testleri içinde en yüksek sensitivite ve en düşük yalancı pozitifliğe sahip testtir (49). Düşük fetal fraksiyon <%4 olarak tanımlanmaktadır ve bu durumda test sonucu verilememektedir. Yine düşük fetal fraksiyon fetal anöploidi ile ilişkili olması nedeniyle bu hastalara mutlaka invazif tanısal test önerilmelidir (50). Negatif test sonucu fetüste diğer kromozomal anomali veya genetik hastalıkların olmadığını göstermemektedir. Geleneksel tarama testlerinin pozitif olduğu ancak invazif tanı testi yaptırmak istemeyen hasta grubunda cfDNA testi sonucu negatif bile gelse kromozomal anomali riskinin %2 olduğu unutulmamalıdır. (51)

cfDNA ile tarama önerilen fetal otozomal trizomi riski yüksek olan hastalar;

- 1- Doğumda 35 yaş ve üstü olan kadınlar.
- 2- USG’de minör anöploidi belirtecini olması.

- 3- Anormal birinci ve ikinci trimester tarama test sonucu olması.
- 4- Ebeveynlerinden birinde 13. veya 21. kromozomu içeren dengeli robertsonian translokasyon olması.
- 5- Daha önceki gebeliklerinde otozomal trizomi öyküsü.

(47,52).



III. MATERYAL VE YÖNTEM

Etik Kurul Onamı

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 19 Mayıs 2020 tarihli toplantısında alınan 2020/167 no'lu kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir.

Hasta Seçimi

Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne 01.01.2017–01.01.2020 tarihleri arasında birinci trimester tarama testi için müracaatı bulunan yaklaşık 3200 gebeden, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 986 gebe rastgele seçilmiştir. Bu grubun NT ve kombine test verileri hastane bilgi sistemi, dosya, arşiv taramaları, hasta mahremiyeti gözetilerek ve hasta kimlik bilgileri saklı tutularak toplanmıştır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde USG eşliğinde NT ölçümü yapılan ve birinci trimester tarama testi istemi yapılan gebeler. Doğumları GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleşen gebeler.
- 2) 11-13+6. gestasyonel hafta aralığındaki gebeler.
- 3) 35 yaş ve altı gebeler.
- 4) NT değeri 2 mm ve altındaki ölçümler.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) Gebelik takibi kliniğimizde yapılmayan gebeler.
- 2) <11 hf ve ≥ 14 hf gestasyonel haftadaki gebeler.
- 3) 35 yaş üstü gebeler.
- 4) NT değeri 2 mm üzerindeki ölçümler.

Çalışma Protokolü

GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne müracaat etmiş gebelerin hastane bilgi sistemindeki sonuçlarını hasta mahremiyeti gözetilerek ve hasta kimlik bilgileri saklı tutularak incelenmiş, tek merkezli retrospektif tanımlayıcı çalışma yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 01.01.2017 – 01.01.2020 tarihleri arasındaki müracaatı bulunan gebelerin gebelik takipleri, tarama testi kapsamında bakılan NT, NB, CRL ve maternal serum belirteç düzeyleri ile doğum sonuçlarını kapsayan verilere ulaşılmıştır. Bu bilgilerle sonuçlar etkinlik değerlendirmesi açısından incelendi.

Gebelik takibi dahilinde bakılan değişkenler şunlardır:

- ❖ Anne yaşı
- ❖ Tarama haftası
- ❖ IVF gebeliği olup/olmadığı
- ❖ Sigara kullanımı
- ❖ Anomalili bebek öyküsü olup/olmadığı
- ❖ Birinci trimester USG'de anomali varlığı

Gebelik sonuç ölçütleri kapsamında bakılan değişkenler şunlardır:

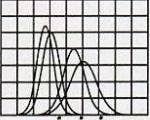
- ❖ DS varlığı
- ❖ Başka bir anomali varlığı

Verilerin Toplanması

GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 01.01.2017 – 01.01.2020 tarihleri arasındaki müracaat etmiş gebelerin hastane bilgi sistemindeki tarama testi istem ve sonuçlarına, gebe özgeçmişine ve doğum sonrası hasta dosyalarındaki çocuk doktoru yenidoğan muayenesi dahil sonuçlarına hasta mahremiyeti gözetilerek ve hasta kimlik bilgileri saklı tutularak verilere ulaşılmıştır. İkili tarama istem formu, sonuç formu (Resim 4),

hasta epikriz formu ve hasta dosyasında/sistemde yer alan yenidoğan muayene formu (Resim 5) 'ndan elde edilen veriler 01.09.2020 – 01.01.2021 tarihleri arasında veri toplama listesine tek tek kaydedilmiş; çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan veya eksik verisi olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

GULHANE EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ



İKİLİ TARAMA

Hasta Bilgisi
 İSİM: [Gizli]
 HASTA NUMARASI: [Gizli]
 DT: [Gizli]
 SAT: [Gizli]
 DOKTOR: [Gizli]

KLİNİK BİLGİ
 GEBELİK YAŞI: 12 hafta 6 gün
 19/07/19 deki 68.6 mm CRL den.
 DOĞUMDA ANNE YAŞI: 34.6 Yaş
 ANNENİN AĞIRLIĞI: 63.0 kg
 ANNENİN İRKİ: BEYAZ İRK
 AİLE HİKAYESİ:
 GEBELİK : Tekil gebelik
 TARAMA DURUMU: İlk örnek

ÖRNEK
 ÖRNEK KODU: [Gizli]
 KAN ALIM TARİHİ: 19/07/19

ALINIŞ: 19/07/19
 RAPORLANDI: 19/07/19

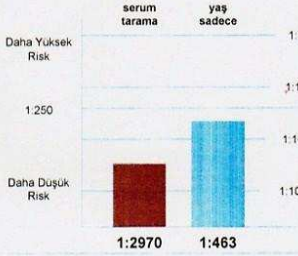
Klinik sonuçlar

Test	Sonuçlar	MoM
PAPP-A	1311.30 ng/mL	1.11
hCG (T1)	173719.0 mIU/ml	1.89
NT	1.5 mm	0.87
NK:	Mevcut	

Risk Değerlendirmesi (doğumda)

Risk	Değer
Down Sendromu	1:2970
Sadece Yaş	1:463
Trisomi 18	~1:93200

DOWN SENDROMU



Daha Yüksek Risk: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000
 Daha Düşük Risk: 1:2970, 1:463

TRISOMİ 18



Daha Yüksek Risk: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000
 Daha Düşük Risk: ~1:93200, 1:4631

Yorum* *

DOWN SENDROMU
Negatif Tarama
 Down sendrom riski tarama cutoff değerinin ALTINDA'dır.

TRISOMİ 18
Negatif Tarama
 Trisomi 18 riski tarama cutoff değerinin altındadır

Resim 4. İkili Tarama sonuç formu

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	
YENİDOĞAN GÜNLÜK MUAYENE VE GÖZLEM FORMU		
DOKÜMAN NO: YD.FR.37	YAYIN TARİHİ: 01.09.2016	REVİZYON NO 00
REVİZYON TARİHİ: 00	Sayfa 1 / 1	

BEBEK: CİNSİYET: Kadın GEBELİK HAFTASI: 38+6 DOĞUM KİLOSU: 3860 gram	
ANNE BİLGİLERİ: ANTENATAL ÖYKÜ:	YAŞ: G...A...P...O...A... DÜZENLİ TAKİP: ANNEDE HASTALIK: 402 SEROLOJİ: İLAÇ KULLANIMI: 402
NATAL ÖYKÜ:	MÜDAHALE: PBV: ϕ MEKONYUM: ENTÜBASYON: ϕ EMR: KALP MASAJI: ϕ
MUAYENE	GENEL DURUM: iyi SPONTAN SOLUNUM: mevcut KOANALAR: ANOMALİ: 402 BAŞ BOYUN: FONTANELLER: SOLUNUM SİSTEMİ: YARIK DAMAK/DUDAK: ϕ SOL. SAYISI (/DK): 45 ÇEKİLME: 402 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM: Normal GASTROİNTESTİNAL SİSTEM: Normal GENİTOÜRİNER SİSTEM: FENOTİP: Normal EKSTREMİTE/ÇİLT BULGULARI: 402 DİĞER BULGULAR:
TANI / ÖNERİ:	

TARİH	GÖZLEM (BESLENME, KİLO, ÜFÜRÜM, SARILIK...) VE ÖNERİLER
	Genel durumu iyi vitalleri stabil Fizik muayenede ek patoloji yok Aciller anlatıldı. Beslenme önerisinde bulunuldu Taburculuk sonrası yenidoğan polikliniğine getirmesi söylendi. Anomali dışındaki patoloji fenotip septanvadi. AA 3602pr KK 4.2 Tc bil. 3.4 PNA: 13

Resim 5. Yenidoğan günlük muayene ve izlem formu

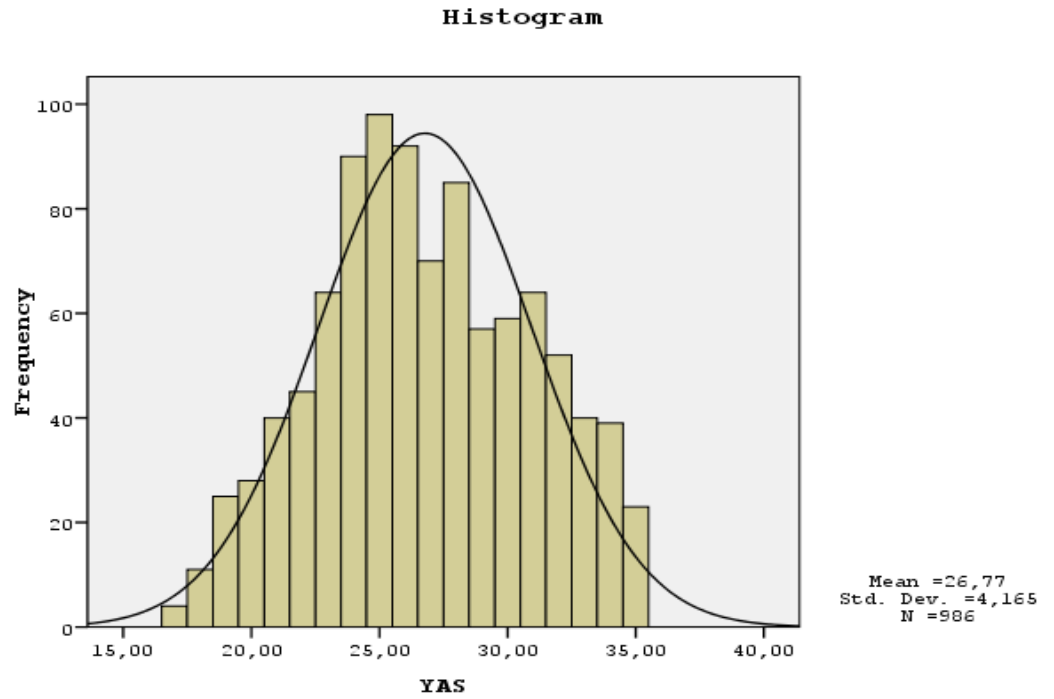
İstatistiksel Değerlendirme

Analizlerde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (ortalama, Standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmaları yapıldı. Niceliksel karşılaştırma yapılacak grupların normal dağılıma uygunluğu Skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleride gözetilerek karar verildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test, normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren iki grup değerlendirmelerinde student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde ve normal dağılım göstermeyen iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirirken Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirirken Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlarda, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

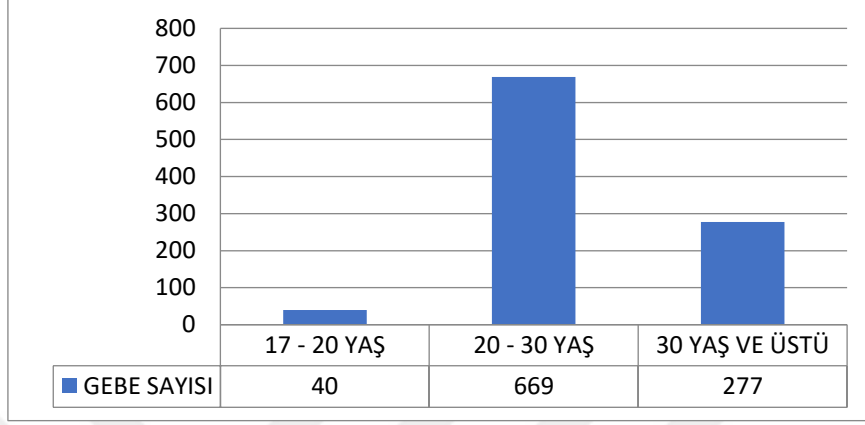
Çalışmamıza GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne müracaatı olan 986 gebe dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebe, 17–35 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 26,77 ($\pm 4,16$) izlendi (Şekil 1).



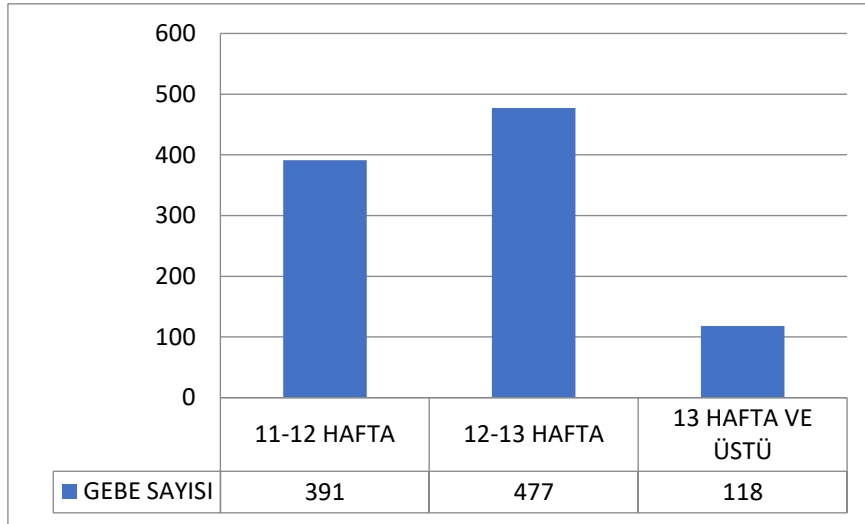
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş dağılım histogramı

Çalışmamıza katılan gebelerin, 17–35 yaş aralığında olup, 17–20 yaş grubunda 40 gebe, 20–30 yaş grubunda 669 gebe, 30 yaş ve üstü 277 gebe olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 2).



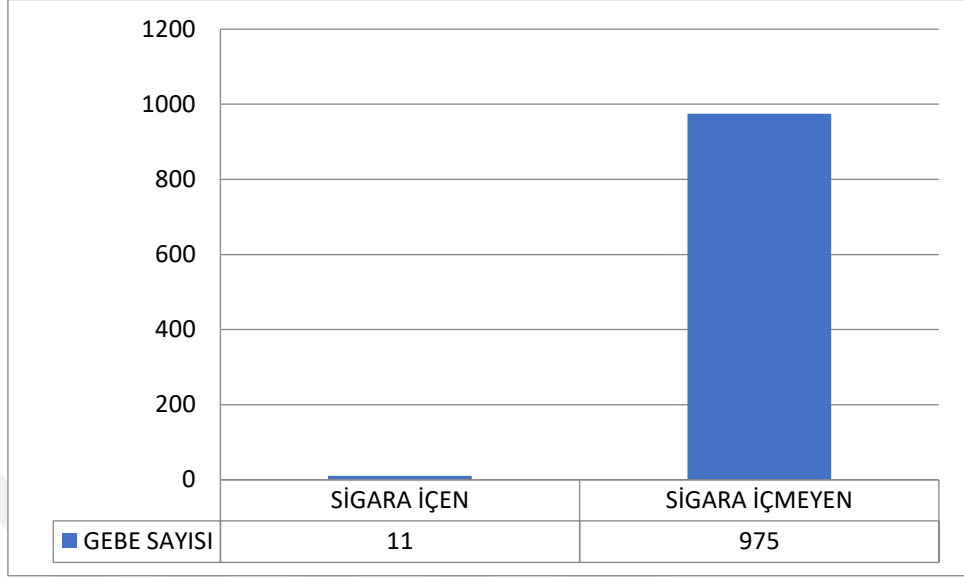
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş gruplarına göre dağılım grafiği

Çalışma grubumuzdaki gebeler , 11-14 hafta aralığında gebeler olup, 11-12 hafta arasında 391 gebe, 12-13 hafta arasında 477 gebe, 13 hafta ve üstü 118 gebe olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 3).



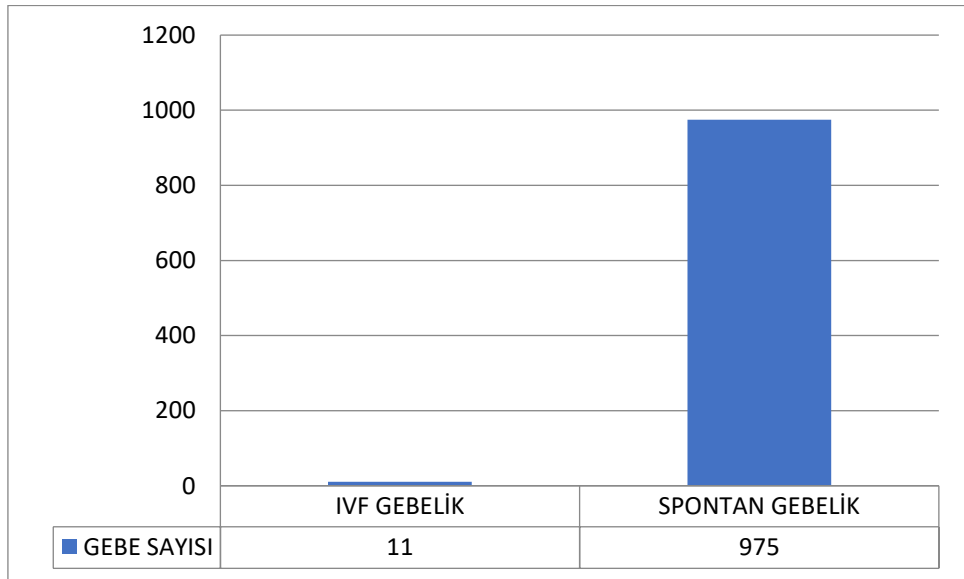
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen gebelerin gebelik haftalarına göre dağılım grafiği

Çalışma grubumuzda, 11 sigara içen gebe (% 1,1) 975 sigara içmeyen gebe (%98,9) olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen gebelerin sigara kullanım dağılım grafiği

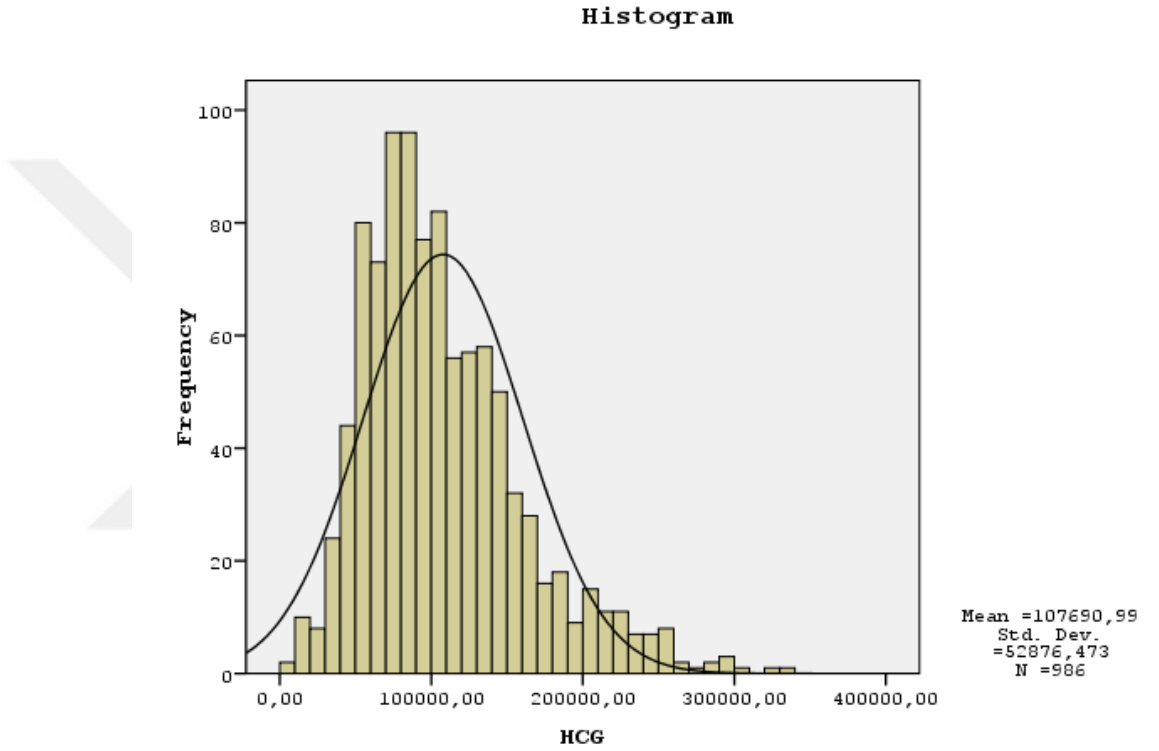
Çalışmamıza dahil edilen 986 gebe, 11 IVF gebelik (% 1,1) 975 spontan gebelik (%98,9) olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ÜYT dağılım grafiği

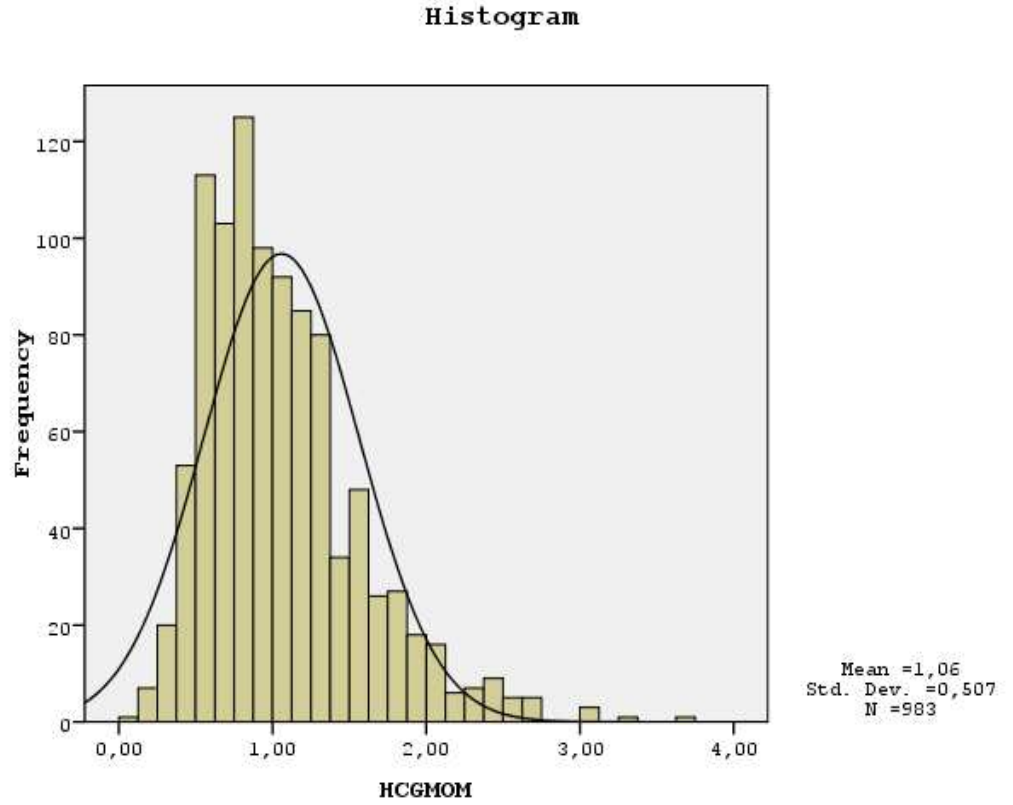
Çalışmamıza katılan gebelerde doğum sonrası anomalili bebek doğum öyküsüne rastlanılmadı.

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test parametrelerinden β -hCG değeri minimum değer 1245,5 mIU/ml maksimum değer 338014 mIU/ml ortalama değer 107690,98 mIU/ml ($\pm 52876,47$) olarak bulundu (Şekil 6).



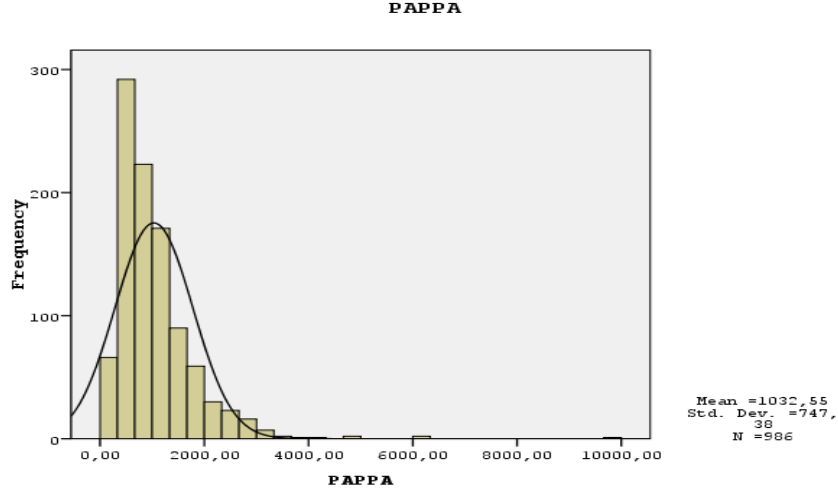
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen gebelerin β -hCG (mIU/ml) değerleri histogramı

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test parametrelerinden β -hCG/MoM değeri minumum değeri 0,12 maksimum değeri 3,65 ortalama değeri 1,05 ($\pm 0,50$) olarak bulundu (Şekil 7).



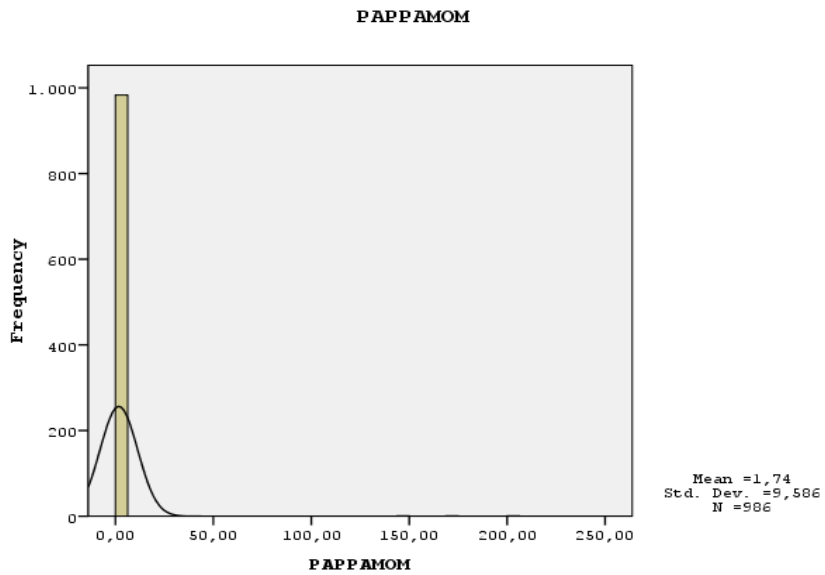
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen gebelerin β -hCG/MoM değerleri histogramı

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test parametrelerinden PAPP-A değeri minumum değer 119,9 ng/ml maksimum değer 9847 ng/ml ortalama değer 1032,55 ng/ml ($\pm 747,38$) olarak bulundu (Şekil 8).



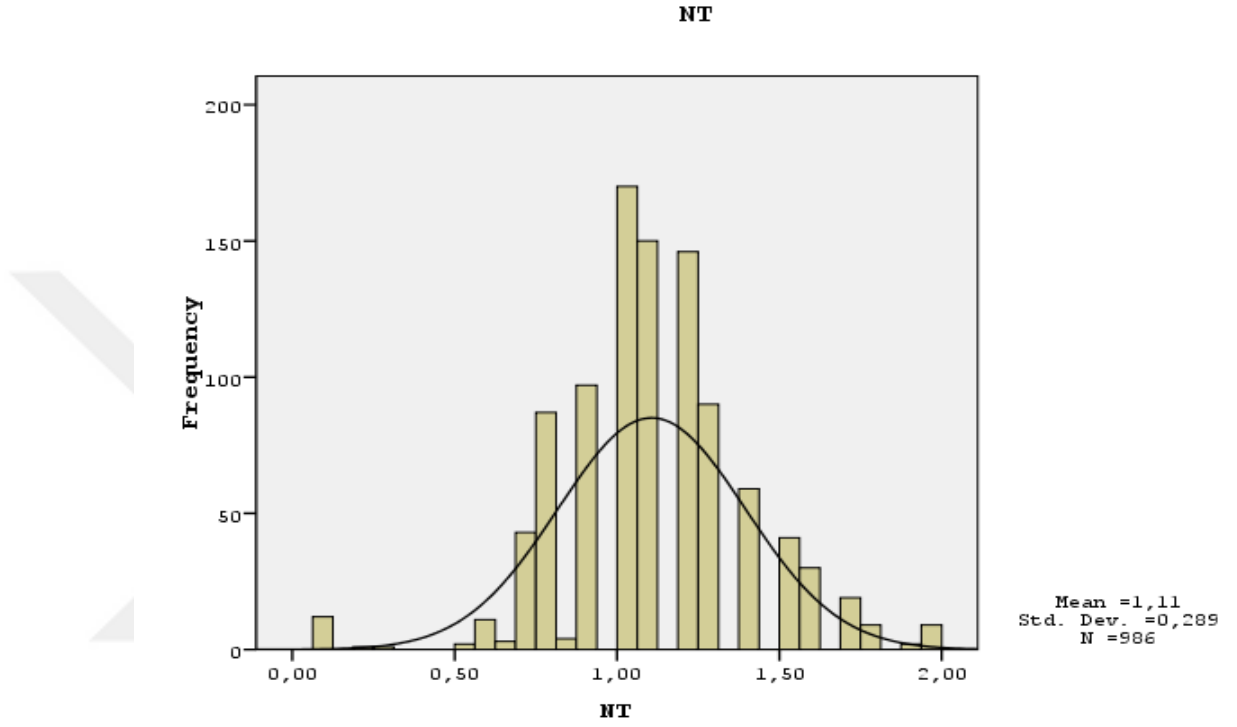
Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen gebelerin PAPP-A (ng/ml) değerleri histogramı

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test parametrelerinden PAPP-A/MoM değeri minumum değer 0,19 maksimum değer 200,9 ortalama değer 1,73 ($\pm 9,58$) olarak bulundu (Şekil 9).



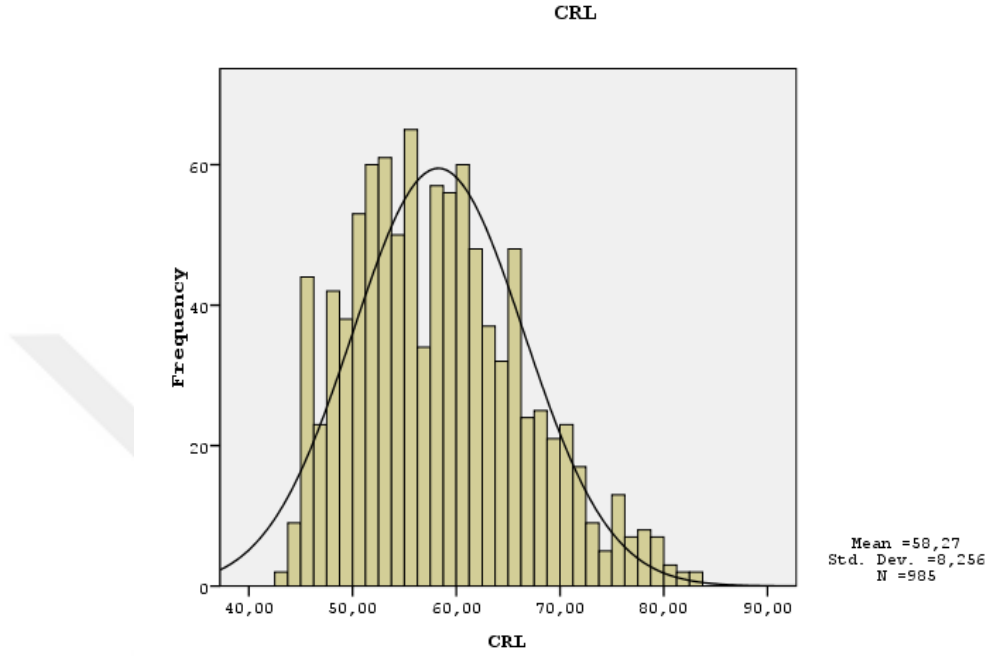
Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen gebelerin PAPP-A/MoM değerleri histogramı

Çalışmamıza katılan gebelerin ikili tarama test parametrelerinden NT değeri minimum değer 0,1 mm maksimum değer 2 mm ortalama değer 1,10 mm ($\pm 0,28$) olarak bulundu (Şekil 10).



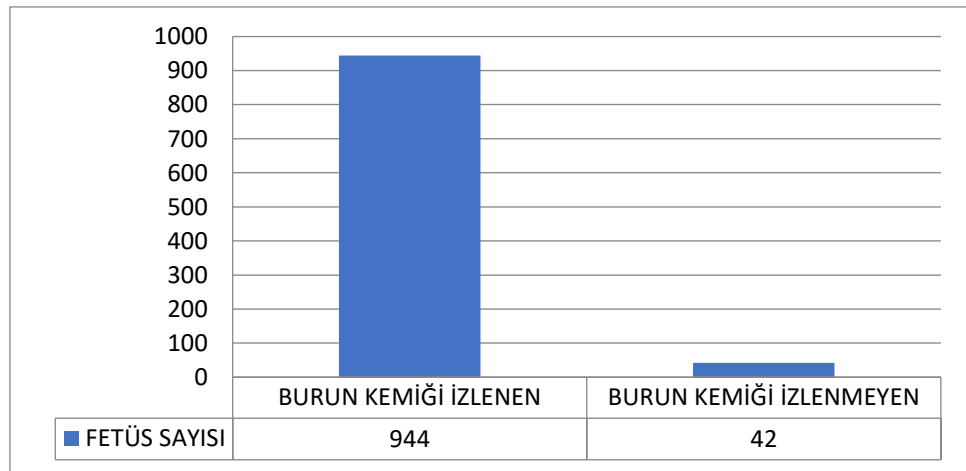
Şekil 10. Çalışmaya dahil edilen gebelerin NT (mm) değerleri histogramı

Çalışma grubumuzda ki gebelerin ikili tarama test parametrelerinden CRL değeri minumum değer 43 mm maksimum değer 83,6 mm ortalama değer 58,26 mm ($\pm 8,25$) olarak bulundu (Şekil 11).



Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen gebelerin CRL (mm) değerleri histogramı

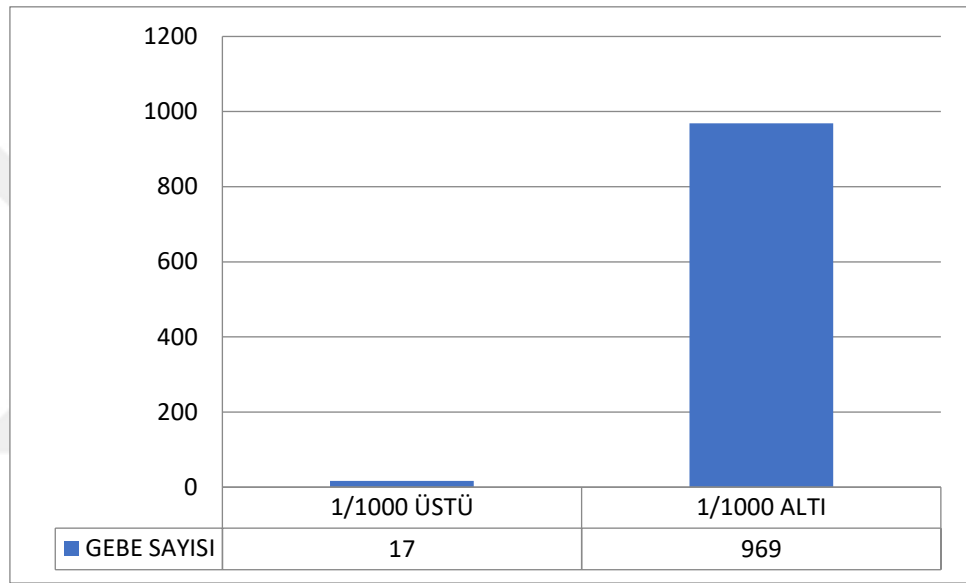
Çalışmamıza dahil edilen 986 gebeden, USG'de NB, 42 fetüste (%4,2) izlenmedi, 944 fetüste (%95,8) izlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen gebelerin USG de NB izlenme dağılım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebede, USG de gebelik haftaları ile uyumlu ek anomali izlenmedi.

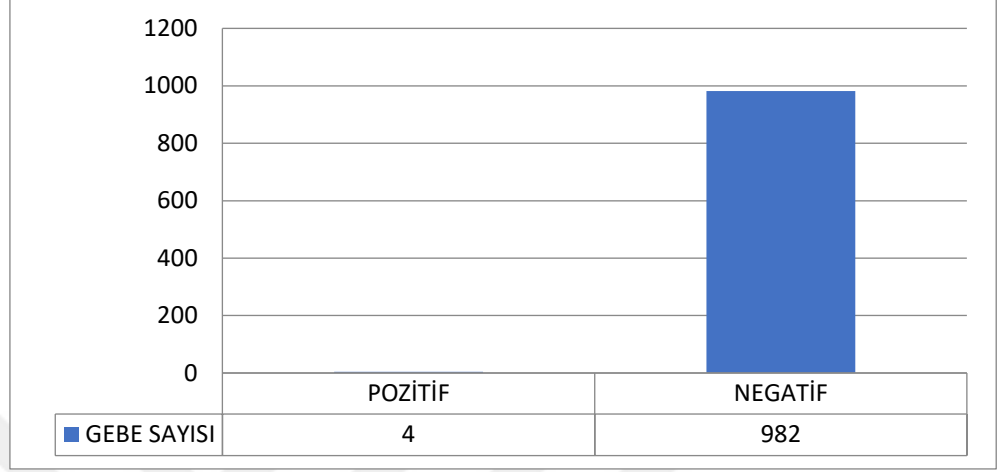
Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test değerlendirme parametrelerinden, biyokimyasal risk eşik değeri 1/1000 olarak kabul edildiğinde, 1/1000 oranı üste riski olan 17 gebe (%1,7) 1/1000 oranı altı riski olan 969 gebe (%98,3) olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 13).



Şekil 13. Çalışmaya dahil edilen gebelerin biyokimyasal risk dağılım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test değerlendirme parametrelerinden, yaş riski eşik değeri 1/100 olarak kabul edildiğinde, yaş riski olan gebe izlenmedi.

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test değerlendirme parametrelerinden, kombine risk 4 gebe pozitif (%0,4) 982 gebe negatif (%99,6) olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 14).



Şekil 14. Çalışma dahil edilen gebelerin kombine risk dağılım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin kombine test sonucu normal dağılıma uymamaktadır. Çalışma için toplanan parametrelerin kombine test sonucu üzerine etkilerini incelemek istediğimizde ise;

Çalışmamıza katılan gebelerin yaşları ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,106$). Fakat gebeler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yaş grupları ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,04$). Yaş grupları ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0,05 düzeyinde).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin gebelik haftaları ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,143$).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin sigara kullanım durumu ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,832$).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin IVF gebelik durumu ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,832$).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin β -hCG (mIU/ml) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,074$). β -hCG/MoM değerleri ile kombine test sonucu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,119$).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin PAPP-A (ng/ml) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,008$). PAPP-A (ng/ml) değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0.01 düzeyinde). PAPP-A/MoM değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,009$). PAPP-A/MoM değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0.01 düzeyinde).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin NT (mm) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,05$). NT (mm) değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulunmadı.

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin CRL (mm) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) ($p=0,50$).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin USG’de fetüs NB izlenme durumu ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,04$). USG’de fetüs NB izlenme durumu ile kombine test sonucu korelasyonunu

incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0,05 düzeyinde).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin ikili tarama test değerlendirme parametrelerinden biyokimyasal risk ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) ($p=0,00$). İkili tarama test değerlendirme parametrelerinden biyokimyasal risk ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu (0,01 düzeyinde).



V. TARTIŞMA

DS, mental retardasyon ve çok sayıda organ anomalisi ile karakterize bir genetik hastalıktır. Prevalansı 1000 canlı doğumda 1 olarak belirlenmiştir. Bu sendromun tıbbi olarak mental ve yapısal pek çok patolojik durumu içermesi, sosyal ve ekonomik yönden önemli bir sorun oluşturması antenatal dönemde tarama testleri ile tespit edilebilmesine yönelik araştırmaları arttırmıştır (3). Tarama testleri ilk olarak 1980'li yıllarda ortaya konmuştur. Bu testlerin etkinliği ile ilgili en önemli gelişme 1992 yılında Nicolaides ve ark.'nın yaptığı çalışmada DS'nda görülen cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan USG'de artmış NT'nin farkedilmesidir. NT, Nicolaides tarafından tanımlandıktan sonra yapılan birçok çalışmada artmış NT değerinin DS ve diğer birçok kromozomal anormalliğin belirlenmesinde ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiştir (4,53). Fetal boynun hemen arkasında yer alan, USG'de içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen, yani siyah görülen bölge ense translusensisi NT olarak tanımlanır. NT kalınlığının artması DS ve diğer bazı kromozomal defektlerin en yaygın fenotipik bulgusudur. Aynı zamanda bebek ölümü, pek çok farklı malformasyon, deformasyon ve disgenezi veya genetik sendrom ile de ilgili olabilir . Bu bakımdan NT, birinci trimester tarama testi içinde en önemli bulgu olarak yer almaktadır. Birinci trimester tarama testi olarak kombine testin DS saptama oranı (%5 yalancı pozitiflikle) %80'den fazladır. NT ölçümünün tek başına saptama oranı ise %70'lerdedir. Tek başına maternal biyokimyasal belirteçlerde ise oran %60 civarında kalmaktadır. Yani USG ile kombinasyon tarama doğruluğunu önemli oranda arttırmaktadır (4,5).

Tarama testlerinin bir diğer amacının ise invaziv girişim oranını azaltmaktır. CVS ve AS'e bağlı gebelik kaybı oranları çeşitli kaynaklarda değişmekle beraber yaklaşık %1 civarındadır (54). Birinci trimester tarama testine NT ölçümünün eklenmesi invaziv girişim oranında belirgin olarak azalmaya yol açmıştır. Pala ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada biyokimyasal teste göre riskli hasta sayısını 115, kombine teste göre ise riskli hasta sayısı 75 olarak hesaplamışlar ve sonuç olarak tarama testine NT ölçümü eklendiğinde DS açısından riskli çıkan ve invaziv girişim önerilmesi gereken hasta sayısının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (55).

NT ölçümünün gebelik haftasına göre 95. veya 99. (2.5-3.5 mm) persantil üzerinde olması artmış NT kalınlığı olarak tanımlanmaktadır (56). Fetal anöploidi riski NT ölçümleri 3.5 mm (99. persantil), 3.5-4.4mm, 5.5-6.4 mm ve ≥ 8.5 mm için sırasıyla %7, %20, %50 ve % 75 dolayında bildirilmektedir (27). Anöploid fetuslarda NT artışının mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, kardiyak fonksiyon ve dolaşım bozukluğu, lenfatik direnaj sorunu, ciltin kollejen ve hyaluronon miktarında artış ve intratorasik basınç artışı gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (56). Chaveeva ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı bir çalışmada NT 3 mm veya 3.5 mm ve üzerinde ise biyokimyasal testler ile kombine etmek yerine direk tanı koydurucu CVS veya AS gibi testlerin önerilmesinin daha doğru olacağı değerlendirilmektedir (57).

NT artışı kromozom anomalileri dışında, fetal yapısal anomaliler ve genetik sendromların olasılığını da arttırmaktadır. NT artışı olan öploid fetusların yaklaşık %4-5'inde majör konjenital kalp anomalisi mevcuttur; NT 3.5 ve 8.5mm olan fetuslarda kalp anomalisi prevalansları sırasıyla %2.5 ve % 64 oranlarında bildirilmektedir (56). Makrydimas ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, kalp anomalilerinin %30'unda NT'nin 3.5 mm ve üzerinde olduğunu bildirdiler (58). Kalp anomalileri dışında orofasial anomalilerin oranının da NT artışı ile beraber anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir (59). Dolayısıyla, NT artışı olan öploid fetuslarda detaylı USG ve fetal ekokardiyografi ile yapısal anomalilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Pek çok sayıda genetik sendromda NT artışı ile ilişkilendirilmektedir. Bunların içinde Noonan sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, spinal kasiler atrofiler ve diğer kas-iskelet sistemi bozuklukları ile NT artışı arasındaki ilişki ön plana çıkmaktadır (56).

ACOG literatürde mevcut tüm çalışmalar göz önüne alındığında NT'i tüm kromozomal anomaliler için tek başına en güçlü tarama belirteci olarak tanımlamıştır (60).

Çalışmamıza dahil edilen 986 gebenin NT (mm) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlı fark izlenmiştir. NT (mm) değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulunmadı.

NT optimum şartlarda ve tecrübeli hekimlerce yapıldığı takdirde, USG'de direkt olarak fetüse ait gözle görülebilir ve saptanabilir bir belirteçtir. Ayrıca gebenin rutin USG muayene takibinde tespiti yapıldığı için sağlık sistemine ek bir maliyetinin olmaması, biyokimyasal belirteçler gibi gün içi değişikliğe uğramaması nedeniyle çok güçlü bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. NT ölçümünün tek başına DS saptama oranı ise %70'lerdedir (5). Belirli bir hasta grubu ve eşik değeri (yaş $\leq$ 35 ve NT $\leq$ 2 mm) dahilinde ise NT'nin kombine test ile aynı etkinliğe sahip olabileceği hatta tek başına yeterli olabileceği öngörüsündeyiz. Bu çalışma ile özellikle biyokimyasal belirteç bakılmayan kliniklerde çalışan obstetrisyenler için NT $<$ 2 mm ve genç hastalarda birinci trimester tarama yorumunda tek başına yeterli olabileceği sonucu hedeflenmiştir. Yine bu çalışma ile her hastada rutin bakılan maternal biyokimyasal belirteçlerin sağlık sistemine getirdiği ekonomik maliyeti azaltabilme adına bir gösterge olabileceği sonucu amaçlanmaktadır.

Literatürde birinci trimester kombine test parametreleri ile test sonucu inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Snijders ve ark.'nın 96000 gebe üzerinde yaptığı çok merkezli bir çalışmada anne yaşı ve NT'yi birleştirerek DS'lu gebeliklerin yaklaşık %77'sini saptamanın mümkün olduğunu ortaya koymuşlardır (61). Biz çalışmamızda 35 yaş ve altını eşik değeri olarak aldığımız 986 gebenin sadece yaşları ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik. Fakat gebeler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yaş grupları ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izledik. Soergel ve ark.'nın yaptığı çalışmada 35 yaş ve üzeri kadınlarda yalancı pozitiflik oranlarının tüm popülasyondakinden yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu (%10,5-%5,1, %30,3-%15,3, ve %8,3-%4,0) izlenmiştir (62). Spencer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (63). Mevcut literatür bilgisine paralel olarak 35 yaşın önemli bir eşik olduğu ancak tek başına yaşı pozitif test sonucunu öngörmede yetersiz kalacağı sonucunu çıkardık.

Güzel ve ark.'nın yaptığı spontan ve IVF gebeliklerinin anöploidi tarama profillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, komplike olmayan tekil IVF gebeliklerin spontan gebeliklerle benzer ilk trimester tarama profillerine sahip olduğu sonucuna varmışlardır (64). Bizim çalışmamızda da IVF gebelik durumu ile ilk trimester tarama sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

β -hCG'nin tarama belirteci olarak ortaya konduğu ilk çalışmalardan biri Macri ve ark. tarafından yapılmış DS'lu 38 olguda birinci trimesterde serbest β -hCG düzeylerinin (medyan 2,2 MoM) yükseldiğini göstermişlerdir. Bu bulgular serbest β -hCGnin birinci trimesterde bir tarama faktörü olabileceğini düşündürmüştür (65). Kagan ve ark. 12 hafta olup trizomili bebek taşıyan gebelerin serumlarında serbest β -hCG konsantrasyonunun sağlıklı gebelerinkinden daha yüksek değerde (yaklaşık 2 MoM) olduğu gösterilmişler ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde DS'lu ve sağlıklı gebeliği olan annelerin serumlarındaki serbest β -hCG konsantrasyon farkının giderek arttığını ortaya koymuşlardır (25). Bizde çalışmamızda β -hCG (mIU/ml) ve β -hCG (MoM) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Wald ve ark.'nın 1992 yılında yapmış oldukları çalışmada birinci trimesterde anne serum PAPP-A değerinin düşüklüğü ile DS arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (66). Başka bir çalışmada 12 hafta trizomili bebek taşıyan gebelerin serumlarında PAPP-A konsantrasyonu sağlıklı gebeliği bulunanlardan daha az bulunmuş (yaklaşık 0,5 MoM) ve gebeliğin ilerlemesi ile DS'lu ve sağlıklı gebeliğe sahip annelerin serumlarındaki PAPP-A düzeyleri arasındaki farkın giderek azaldığı gösterilmiştir (25). Bizim çalışmamızda hem PAPP-A (ng/ml) hem de PAPP-A (MoM) değerleri ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. PAPP-A değeri ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulundu.

Tek başına maternal biyokimyasal belirteçlerin DS saptama oranı %60 civarında kalmaktadır (4,5). Öztürk ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada maternal serum biyokimyasal belirteçlerinin düzeylerinin gün içinde değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Gün içi tekrarlanabilir sonuçları β -hCG için %8, PAPP-A için %7'lere varan farklı sonuçlar saptanmıştır. Bu değişimlerin ikili tarama test risk oranlarına etkileri hesaplandığında farklı serum havuzunda β -hCG değişimlerinde %16, PAPP-A değişimlerinde %34'lere varan farklılıklar saptanmıştır (6). Gerek tek başına maternal biyokimyasal belirteçlerin DS saptama oranında ki düşüklük gerekse de gün içi serum düzeylerinin değişiklik göstermesinin kombine test sonucuna olumsuz etkisi nedeniyle bu belirteçlere güvenilirlik azalmıştır.

Cicero ve ark. tarafından 2003’de yapılan bir çalışmada DS için NB hipoplazisi/aplazisinin saptama oranı %50.5 olarak bulunmuştur (67). Cicero ve ark. tekil gebelikte yaptıkları başka bir çalışmada ise NT ve maternal serum belirteçlerinin kombinasyonunu içeren ikili tarama testine NB değerlendirmesinin de eklenmesi durumunda %90 olan DS tespit oranının değişmediği ancak yanlış pozitiflik oranının yarıya düşerek %5’den %2,5’a gerilediğini bildirmişlerdir (68). Bromley ve ark. ise yaptığı çalışmada NB aplazisinde %83 olarak gözlemiş, USG’de en önemli belirteçlerden biri olduğunu ifade etmişlerdir (69). Biz çalışmamızda NB izlenme durumu ile kombine test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izledik. USG’de fetüs NB izlenme durumu ile kombine test sonucu korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız istatistiksel incelemede ise korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda ikili tarama testinin yaş ≤ 35 ve NT ≤ 2 mm ise bu testin herkese yapılma gereği bulunmadığını kombine testin normal dağılıma uymaması ile göstermiş olduk. Biyokimyasal belirteçlerden β -hCG değerinin kombine test riskini etkilemediğini göstermiş olduk. Öte yandan PAPP-A’nın daha spesifik belirteç olduğunu istatistiksel olarak farklılığı göstererek, yaygın bilinen bir bilimsel veriyi de göstermiş olduk.

Asıl hipotezimize uygun olarak ise, elimizdeki en güçlü tarama yöntemi USG’de NT ölçümünün, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark göstermesi, fakat bu farkın bir korelasyona yol açmaması, çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan (yaş ≤ 35 ve NT ≤ 2 mm) gebelerde birinci trimester taramasında tek başına kullanılabileceğini göstermiş oldu.

VI. SONUÇLAR

- ❖ Toplam 986 gebe ile yapılan çalışmamızda öncelikle 4 gebenin kombine test sonucunun pozitif olması önemsenmeyecek bir değer olarak kabul edildi, normal dağılıma uymaması nedeniyle de istatistiksel olarak önemsiz bir değer olduğu sonucuna ulaşmış olduk.
- ❖ Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında 35 yaş üstü gebeler olmaması ve yaş riskini eşik değer olarak 1/100 aldığımızda yaş riski olan gebemiz bulunmamaktadır. Yaş grupları ile kombine test arasında bulduğumuz korelasyon ile artan yaşın yaygın bilinen bir bilimsel veri olan riski arttırdığı sonucuna ulaşmış olduk.
- ❖ Testin yapıldığı gebelik haftası, gebenin sigara kullanım durumu, gebenin IVF gebesi olması gibi durumların kombine test riskini etkilemediğini göstermekle beraber yine de sigara kullanımının gebeliğe olası diğer olumsuz etkilerini unutmamak gerekir.
- ❖ Çalışmamız sonucunda ikili tarama testinin $\text{yaş} \leq 35$ ve $\text{NT} \leq 2$ mm ise bu testin herkese yapılma gereği bulunmadığını kombine testin normal dağılıma uymaması ile göstermiş olduk. Biyokimyasal belirteçlerden β -hCG değerinin kombine test riskini etkilemediğini göstermiş olduk. Öte yandan PAPP-A'nın daha spesifik belirteç olduğunu istatistiksel olarak farklılığı göstererek, mevcut literatürü destekleyen sonuçlara ulaştık.
- ❖ Asıl hipotezimize uygun olarak ise, elimizdeki en güçlü tarama yöntemi USG'de NT ölçümünün, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark göstermesi, fakat bu farkın bir korelasyona yol açmaması, çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ($\text{yaş} \leq 35$ ve $\text{NT} \leq 2$ mm) gebelerde birinci trimester taramasında tek başına kullanılabileceğini göstermiş oldu. Bu sayede kombine testin sağlık sistemimize getirdiği ek maliyetin ortadan kaldırılması/azaltılması adına çalışmamızın bir gösterge olabileceği sonucuna ulaşmış olduk.

- ❖ Son olarak literatüre ve çalışmamızın sonuçlarına dayanarak diyoruz ki; NT optimum şartlarda ve tecrübeli hekimlerce yapıldığı takdirde, USG’de direkt olarak fetüse ait gözle görülebilir ve saptanabilir en güçlü anöploidi tarama belirtecidir.



VII. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No.88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; 110:1459.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No.77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 2007; 109:217.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020 Feb 6;6(1).
4. Nicolaides, K.H., Azar, G., Byrne, D., Mansur, C., Marks, K. (1992a). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. BMJ. 304(6831): 867-9.
5. Wald, N.J., Hacksaw, A.K. (2000). Advances in antenatal screening for Down syndrome. Baillier's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 14(4): 563-580.
6. Öztürk Ö, Karaşahin E, Öztürk M Fetal Ense Kalınlığı, Serbest β -hCG ve PAPP-A'nın 1. Trimester Test Sonuçlarına Etkisi Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2010, Cilt 8, Sayı 2, Sayfa(lar) 069-074.
7. <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=37229>
8. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20210107-2
9. Madazlı R. Gebelikte Tarama ve Öngörü (2017) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Tıp Kitabevleri.
10. Temming A ve Macones GA (2016) What is prenatal screening and why to do it? Semin Perinat, 40:3-11.
11. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, et al: Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 97(11):709, 2013.

12. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al: Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 88(12): 1008, 2010.
13. Bull MJ, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 128(2):393, 2011.
14. Balcı S. Kromozom Hastalıkları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksac MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Netvork, 2001: 149-156.
15. Lister TJ, Frota O: Recurrence risks for Down syndrome. Hum Genet. 1980; 55: 203-8.
16. Kazerouni NN, Currier RJ, Hodgkinson C, et al. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. Prenat Diagn 2010; 30:981.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:711.
18. 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.
19. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice Fetal Disorders: Diagnosis and Therapy Part 3/501-506 by Robert Resnik MD, Charles J. Lockwood MD MHCM Senior, et al, 2018.
20. Özdemir Ö, Kadın Hastalıkları ve Doğum YDUS Konu Kitabı 3.Baskı 2020/896 Klinisyen Tıp Kitabevleri İstanbul.
21. Chaveeva P, Agathokleous M, Nicolaides KH (2015)Fetal aneuploidies. Coady AM ve Bower S (eds).
22. Williams Obstetrics, 25th Edition Chapter 14/280/Table 14-4/ by F. Gary Cunningham (Author), Kenneth Leveno (Author), Steven Bloom (Author), 2018.
23. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins Guidelines: screening of fetal chromosomal abnormalities 77,2007.

24. Nicolaides KH. Nuchal transparency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:45.
25. Kagan, K. O., Wright, D., Baker, A., Sahota, D., & Nicolaides, K. H. (2008). Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(6), 618–624.
26. Rosen T, D'Alton ME. Down Syndrome screening in the first and second trimesters: What do the data show? *Seminars in perinatology* 2006.
27. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107:6-10.
28. Discroll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009; 11:818-21.
29. Nicolaides KH. First Trimester Diagnosis of Chromosomal Defects. In: *The 11-13+ weeks scan*. Fetal Medicine Foundation 2004. p:7-44.
30. Woletz P. The Use of Ultrasound in the First Trimester. In: Stephanson SR. *Diagnostic Medical Sonography: Obstetrics and Gynecology*. Wolters-Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins 2012. p.313-332.
31. Onyeachole I, Kleiner B, Hull AD, Chibuk J, Romine L, Anton T, et al. Setting up a Nuchal Translucency Clinic What Radiologists Need to Know. *Ultrasound Quarterly* 2016; 32: 3-14.
32. Nafziger E, Vilensky JA. The Anatomy of Nuchal Translucency at 10–14 Weeks Gestation in Fetuses with Trisomy 21: An Incredible Medical Mystery. *Clinical Anatomy* 2014; 27: 353-9.
33. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcomes in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-5.
34. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, et al. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(6):391–400.
35. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-21.

36. Miegheem TV, Hindryckx A, Calsteren KV. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 143-50.
37. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102-13.
38. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195: 1219-30.
39. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:1357.
40. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. 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 Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-6.
41. McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB: Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 220:306, 1983.
42. McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, et al: Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 68:306, 1981.
43. Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, et al: A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 167:217, 1992.
44. Williams Obstetrics, 25th Edition Chapter 5/99-100 by F. Gary Cunningham (Author), Kenneth Leveno (Author), Steven Bloom (Author), 2018.
45. Kane N, Kelly R, Saunders PTK, et al: Proliferation of uterine natural killer cells is induced by hCG and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 150(6):2882, 2009.
46. Kalousová, M., Muravská, A., & Zima, T. (2014). Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia. *Advances in Clinical Chemistry*, 169–209.

47. American College of Obstetricians and Gynecologists: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640, September 2015, Reaffirmed 2017c.
48. Wright CF, Burton H: The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 15(1): 139, 2009.
49. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(3):249, 2015.
50. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(42):16266–16271.
51. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e31–e37.
52. Society for Maternal-Fetal Medicine: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. SMFM Consult No. 36. *Am J Obstet Gynecol* 212(6):711, 2015.
53. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 15–19.
54. Kolker, A., & Burke, B. M. (1993). Grieving the wanted child: Ramifications of abortion after prenatal diagnosis of abnormality. *Health Care for Women International*, 14(6), 513–526.
55. Pala HG, Balcı S, Demir N, The Efficiency of First Trimester Screening; 2012 *Deü Tıp Fakültesi Dergisi Cilt* 26, Sayı 3, 189-193 Aralık 2012.
56. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM (2014) Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28: 355–366.
57. Chaveeva P, Agathokleous M, Nicolaides KH (2015) Fetal aneuploidies. Coady AM ve Bower S (eds). *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities*, 3th Edition, Churchill Livingstone, 31-59.

58. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP (2003) Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 189:1330–5.
59. Timmerman E, Pajkrt E, Maas SM ve ark (2010) Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: strong association with orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36:427–32.
60. Nicolaides, K. H. (2004). Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), 45–67.
61. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343–346.
62. Soergel, P., Pruggmayer, M., Schwerdtfeger, R., Mühlhaus, K., & Scharf, A. (2006). Screening for Trisomy 21 with Maternal Age, Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum Biochemistry at 11–14 Weeks: A Regional Experience from Germany. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 21(3), 264–268.
63. Spencer K: Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *BJOG* 2001; 108: 1043–1046.
64. Güzel Y, Türkgeldi E, Yağmur H, Salar Z, Spontaneous and in vitro fertilization pregnancies have comparable first trimester screening profiles for Down syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019; 20: 97-105.
65. Macri J.N, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan P.D. (1993). First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.*, 13(7): 557-562.
66. Wald, N., Stone, R., Cuckle, H. S., Grudzinskas, J. G., Barkai, G., Brambati, B., Fuhrmann, W. (1992). First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ*, 305(6844), 28–28.
67. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:15-18.

68. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kafan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-14.
69. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;12:1387-94.
70. Clark DA, Reproduced with permission. WB Saunders, *Atlas of Neonatology*. Philadelphia 2000. Copyright © 2000 Elsevier.



VIII. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAMI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

20.05.2020

Konu : Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 19 MAYIS 2020 SALI
TOPLANTI SAATİ : 12:00 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2020/09
PROJE/ KARAR NO : 2019/167 (Değerlendirilme Tarihi: 14.05.2020-19.05.2020)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Doç. Dr. Ulaş FİDAN'ın sorumlu araştırmacı, Araştırma Görevlisi Dr. Ali KIR'ın yardımcı araştırmacı olduğu 2020/167 kayıt numaralı, "**Gebelikte Birinci Trimester Taramada sadece NT ölçümü ile Kombine Testin etkinliğinin karşılaştırılması**" başlıklı tipta uzmanlı tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCI (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.lığı)	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)	
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)	
8	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.lığı)	
9	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI(Histoloji AD.Bşk.lığı)	
10	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)	
11	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
12	Doç. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)	
13	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK.2 ÖZGEÇMİŞ

I- BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Ali KIR
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Muaf / Bedelli
İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce / Almanca

II- EĞİTİMİ

1992-1999 : Manavgat Yunus Emre İÖO
1999-2003 : Manavgat Lisesi (YDA)
2004-2010 : Manisa Celal Bayar Üni. Tıp Fakültesi
2017-2021 : SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

III- ÜNVANLARI

2010 : Tıp Doktoru
2017 : Araştırma Görevlisi

IV- MESLEKİ DENEYİMİ

2010-2012 : Van Erciş Şehit Rıdvan Çevik DH Acil Pol.
2012-2013 : Konya Bozkır DH Acil Pol.
2013-2017 : Manavgat Özel Akdeniz Hast. Turizm
Hekimliği
2017-2021 : SBÜ GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum
Araştırma Görevlisi