



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR SADI
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLı HEPARİN KULLANAN
GEBELERDE BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
SONUÇLARI**

DR. GÜLŞEN AKYILDIZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR SADI
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN KULLANAN
GEBELERDE BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
SONUÇLARI**

DR. GÜLŞEN AKYILDIZ

**TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. MURAT EKİN**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca öncelikle manevi desteklerini eksik etmeyen, bilgi birikimlerini ve deneyimlerini bana sonuna kadar aktarmaya çalışan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Levent Yaşar ve Doç. Dr. Murat Ekin'e, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen baş asistanımız, Op. Dr. Atilla Çankaya'ya, eğitimime büyük katkısı olan sevgili abilerim Doç. Dr. Hakan Güraslan, Doç. Dr. Hüseyin Cengiz, Doç. Dr. İsa Aykut Özdemir ve Op. Dr. Cihan Kaya'ya, tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, ablalarım Op. Dr. Birgül Güraslan, Op. Dr. Sema Karakaş, Op. Dr. Tuba Kotancı, Op. Dr. Sema Çaypınar, Op. Dr. Emine Öztürk'e, sevgili dostlarım Op. Dr. Berçem Karabina, Dr. Çağseli Özgün ve Dr. Volkan Erdoğan'a, küçük kardeşlerim Dr. Dicle Tamer ve Dr. Aliye Tanrıverdi'ye, kliniğimizde çalışan tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma, bugüne ulaşmamda şüphesiz en büyük pay sahibi olan canım annem Ufuk Ulusoy ve kıymetli babam Mehmet Ulusoy'a, sevgili kardeşim Ganimet Ulusoy'a, uzmanlık eğitimime baştan sona tanıklık eden ve en zor zamanlarda daima yanımda olan sevgili eşim S. Sinan Akyıldız'a, beni uzmanlık için yüreklendiren tıp eğitimim süresince bana her şekilde destek olan hala yanımda olduğunu hissettiğim rahmetli dedem Ali Subaşı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gülşen Akyıldız

İstanbul-2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anöploidi Tarama Protokolleri	3
2.1.1. İlk trimester tarama	5
2.1.1.1. NT	6
2.1.1.1.1. Artmış NT	9
2.1.1.1.2. Artmış NT ile ilişkili yapısal anomaliler	10
2.1.1.1.3. NT artışı görüldükten sonra yapılması gerekenler	11
2.1.1.1.4. KİSTİK HİGROMA	12
2.1.1.1.5. Ayırıcı tanı	13
2.1.1.1.6. Kistik higromanın klinik önemi	14
2.1.1.2. SERUM BELİRTEÇLERİ	15
2.1.1.2.1. B-HCG	15
2.1.1.2.2. PAPP-A	16
2.1.1.2.3. Diğer birinci trimester tarama testleri	16
2.1.2. İkinci trimester tarama	16
2.1.2.1. İkinci trimester serum analitlerinin anormal seviyeleri	17
2.1.2.1.1. Maternal serum östriol seviyelerinin düşüklüğü	17
2.1.3. Kombine birinci ve ikinci trimester tarama	18
2.1.4. CfDNA taraması	19
2.1.5. Sonografik tarama	20
2.1.5.1. İkinci trimester sonografik belirteçler-“Soft Marker’lar”	20
2.1.5.2. İlk trimester sonografi bulguları	24

2.1.5.2.1 Fetal Nazal Kemik.....	25
3. GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE ANTİKOAGÜLAN	
KULLANIMI.....	26
3.1. Antikoagülan seçimi.....	26
3.1.1. Heparin	26
3.1.1.1. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH).....	26
3.1.1.2. Anfraksiyone heparin	26
3.1.2. Fondaparinux, argatroban, danaparoid	27
3.1.2.1. Danaparoid	27
3.1.2.2. Fondaparinux.....	27
3.1.2.3. Argatroban.....	27
3.2. Gebelikte kullanılmasından kaçınılan antikoagülanlar	28
3.2.1. Warfarin	28
3.2.2. Direkt oral antikoagülanlar (DOACs)	28
3.3. Ne zaman DMAH başlamalı	28
3.3.1. Oral antikoagülanı DMAH ile değiştirme	28
3.3.2. Direkt trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörünü DMAH ile değiştirme	29
3.3.3. DMAH başlanması	29
3.4. Uygulama	29
3.5. Temel laboratuvar testleri.....	29
3.6. Doz ve laboratuvar takibi	29
3.7. Heparin için antikoagülasyon dozunu tarif etmek için kullanılan terminoloji	31
3.7.1. Profilaktik doz	31
3.7.2. Intermediate doz	31
3.7.3. Tedavi dozu	32
3.8. Kanama ve trombozisin önlenmesi	32
3.9. Komplikasyonların yönetimi	32
3.9.1 Heparin nedenli kanamanın yönetimi	32
3.9.2. HIT şüphesi.....	33
3.9.3. Kemik kitlesinde azalma.....	33
3.10. Doğum eylemi sırasında antikoagülan kullanımı	34

3.11. Anfraksiyone heparinin değiştirilmesi	34
3.12. Postpartum dönem ve emzirme	35
3.12.1. Antikoaglan tedavinin devamı veya tedaviye başlama.....	35
3.12.2. Emzirme.....	36
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
5. BULGULAR.....	39
6. TARTIşMA	41
7. SONUÇ.....	44
8. KAYNAKLAR	45
9. EKLER.....	57
Ek 1: Etik Kurul Onay Fotokopisi.....	57
Ek 2: Tez Konusu Onay Formu.....	59
10. ZGEÇMİş.....	61

KISALTMALAR

ACCP	: American College of Chest Physicians
ACOG	: American College of Obstetric and Gynecology
AFP	: Alfa-feto protein
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
cf DNA	: Serbest fetal DNA
CRL	: Baş-popo mesafesi
CVS	: Koryon villus biyopsisi
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DOACs	: Direkt oral antikoagülanlar
DS	: Down sendromu
DVT	: Derin ven trombozu
HCG	: Human koryonik gonadotropin
HIT	: Heparin induced trombositopeni
NST	: Non-stress test
NT	: Nükal translusensi (ense saydamlığı)
NTD	: Nöral tüp defekti
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma proteini A
PIGF	: Plasental growth faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
u E3	: Ankonjuge östriol
TTTS	: Twin-to-twin transfusion syndrome
VTE	: Venöz tromboemboli

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Down Sendromu tarama stratejileri	4
Tablo 2: Seçilmiş majör fetal anomalilerle ilişkili anöploidi riski.....	21
Tablo 3: DS li fetuslarla ilişkili ikinci trimester belirteçleri (Soft Markers).....	22
Tablo 4: DS tarama protokollerinde kullanılan izole ikinci trimester belirteçlerinin olasılık oranları (likelihood ratio) ile yalancı pozitiflik oranları.....	23
Tablo 5: Gebelikte heparin kullanımı	30
Tablo 6: Demografik veriler.....	39
Tablo 7: DMAH Kullanan ve Kullanmayan Olguların Birinci Trimester Tarama Testi Parametrelerinin Değerlendirilmesi	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetüs riski	5
Şekil 2: CRL ve nukal saydamlık ilişkisi	7
Şekil 3: Doğru planda nukal saydamlık ölçümü	8
Şekil 4: Kistik higroma 3D ultrasonografi görüntüsü	13
Şekil 5: Kistik higroma ultrasonografi görüntüsü	13
Şekil 6: Fetal Nazal Kemik	25
Şekil 7: Fetal Nazal Kemik yokluğu	25

ÖZET

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN KULLANAN GEBELERDE BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ SONUÇLARI

Amaç: DMAH'nin birinci trimester tarama testi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmadaki amacımız tarama testi yapılan hastalarda elde edilen sonuçlara dayanarak gereksiz tanısal işlem yapılmasını önlemek veya tam aksine elde edilen düşük risk veya standart risk sonucu ile anöploid fetüslerin gözden kaçmasını engellemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2014 ve Nisan 2017 tarihleri arasında obstetrik ultrasonografi polikliniğine başvuran ve birinci trimester tarama testi yaptıran hastalarla retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Hastalar DMAH kullanıp kullanmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. DMAH kullanan ve kullanmayanlar arasındaki fetal NT, maternal serum PAPP-A ve maternal serum serbest β -hCG ye ait MoM değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışma grubuna 18-45 yaş arası kliniğimiz obstetrik ultrasonografi polikliniğine birinci trimester tarama testi yaptırmak için Ocak 2014 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 11w0d-13w6d gebelik haftasındaki herhangi bir sebeple düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan 25 gebe dahil edildi. Kontrol grubuna ise aynı kriterleri taşıyan ancak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmayan 45 gebe dahil edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılım sergileyen değişkenlerde iki grup karşılaştırması için Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirilmeyen değişkenlerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler NCSS 11(Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ile yapılmıştır.

Bulgular: DMAH kullanmayan olguların serbest β -hCG MoM ortanca değerinin DMAH kullanan olguların ortanca değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: DMAH kullanımı birinci trimester tarama testi parametrelerinden sadece serbest β -hCG MoM değerini etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Düşük molekül ağırlıklı heparin, birinci trimester tarama testi, serbest β -hCG, PAPP-A

ABSTRACT

THE RESULTS OF FIRST TRIMESTER SCREENING TESTS IN PREGNANT PATIENTS USING LOW MOLECULAR WEIGHTED HEPARIN

Aim: Our aim to investigate the effect of LMWH on the first trimester screening test is to prevent unnecessary diagnostic procedures based on the results of screening test patients or, on the contrary, to prevent the low risk or standard risk outcome and aneuploid fetuses from being overlooked.

Materials and methods: Our study was retrospectively designed with patients who had undergone obstetric ultrasonography polyclinic and underwent a first trimester screening test between January 2014 and April 2017. Patients were divided into two groups according to whether they use LMWH. MoM values of maternal serum PAPP-A and maternal serum free β -hCG and fetal NT were compared between patients who use LMWH and those who do not use LMWH. The study group included 25 pregnant women at the 11w0d-13w6d gestational week between the ages of 18 and 45 who applied for the first trimester screening test between January 2014 and April 2017 in our obstetric ultrasonography polyclinic who used low molecular weight heparin for any reason during pregnancy. For the control group, 45 pregnant women with the same criteria but not using low molecular weight heparin were included. The normal distribution test of continuous variables was done by the Kolmogorov Smirnov test. Independent sample t test was used to compare two groups in the variables with normal distribution. The Mann-Whitney U test was used to compare two groups in the variables that did not perform the normal distribution assumption. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Analyses were performed with NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) program.

Results: It was determined that the median value of free β -hCG MoM in cases not using LMWH was higher than the median value of drug-using cases.

Conclusion: We found out that only the free β -hCG MoM value of the first trimester screening test parameters was affected in patients who used LMWH.

Key words: Low molecular weight heparin, first trimester screening test, free β -hCG, PAPP-A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1980 lerin ortasına kadar fetal anöploidi için prenatal tanı testleri sadece ileri anne yaşı varlığında öneriliyordu. Ancak Down sendromlu (DS) gebeliklerin %70 i 35 yaşından daha genç kadınlarda görüldüğü için; yaş tek başına anöploidi taraması için yetersizdir. Yaklaşık 30 yıl önce Merkatz ve arkadaşları DS li gebeliklerin 15 ile 20. haftalar arasında düşük maternal serum alfa-feto protein (AFP) düzeyleri ile karakterize olduğunu bildirdikten sonra, DS taraması genç kadınlarda da yapılmaya başlanmıştır (1,2,3). Yıllar içinde anne serumundaki çeşitli belirteçlerin ölçümü ve bunlara sonografik belirteçlerin de eklenmesiyle fetal anöploidilerin taranması açısından duyarlılığı yüksek tarama stratejileri geliştirildi. Anöploidi olarak tanımlanan sayısal kromozom anomalileri, gebeliklerde sık rastlanan bir durum olup, ölümcül süreçten tamamen iyi seyirli klinik sürece kadar değişen geniş bir yelpazededir. Fetal anöploidilerin büyük çoğunluğu gebeliğin ilk üç ayının erken dönemlerinde kendiliğinden düşüğe neden olur. Hayatta kalıp ikinci trimestere ulaşan fetüsler içinse, intrauterin morbidite veya bebeklik çağı ölümü açısından risk bir hayli yüksektir. Yaşama şansı ve klinik süreç genotipe göre değişkenlik gösterir. Sayısal kromozom anomalileri içinde en sık görülen DS olarak da bilinen Trizomi 21'dir. Doğum öncesi tanı ve tıbbi tahliyenin yapılmadığı gelişmemiş ülkelerde yenidoğanlardaki sıklığı yaklaşık 1-2/1000'dir. DS'ye göre daha nadir görülen Edwards (Trizomi 18) 1/5000-10.000 ve Patau Sendromları (Trizomi 13) 1/5000 sıklığında görülür ve klinik süreç çok ağırdır. Cinsiyet kromozom sayısal anomalileri Turner Sendromu (45,X) ve Klinefelter Sendromu (47,XXY) 1/1000 sıklığında görülmekle birlikte klinik süreç daha iyi seyirlidir.

Gebelik ürününün en az %8'inde sayısal kromozom anomalileri mevcuttur ve bunlar ilk trimester gebelik kayıplarının %50'sinden fazladır. Anöploidi riski maternal yaş ile birlikte belirgin şekilde artar ve 35 yaşından sonra hızla yükselir.

Gebe hastaların bir kısmı gebeliği sırasında ve/veya doğum sonrası dönemde antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar; yüksek derin ven trombozu (DVT) riski taşıyanlar, yapay kalp kapakçığı olanlar ve atrial fibrilasyon, sinüs ven trombozu, sol ventriküler disfonksiyon gibi dolaşım sistemi hastalıkları ve fetal kayıp öyküsü olan, kazanılmış veya edinsel trombofili öyküsü olan kadınlardır.

Gebelik sırasında antikoagölan kullanımı potansiyel teratojenik etkiler ve bazı ajanların doz ayarlama güçlüğü ve doğum zamanı geldiğinde yönetim değışikliği gerekliliğı nedeni ile düşündürücüdür. Tüm bunlara ek olarak, kronik antikoagölan kullanımı olan ve gebelik planlayan kadınlara warfarinin olası teratojenik etkisinden nasıl sakınılacağı ile ilgili danışmanlık verilmelidir.

Gebelikte antikoagölan ihtiyacı varsa sıklıkla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilmektedir. DMAH'nin birinci trimester tarama testi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktaki amacımız tarama testi yapılan hastalarda elde edilen sonuçlara dayanarak gereksiz tanısal işlem yapılmasını önlemek veya tam aksine elde edilen düşük risk veya standart risk sonucu ile anöploid fetüslerin gözden kaçmasını engellemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anöploidi Tarama Protokolleri

Son yirmi yılda, anöploidi taramasında dört önemli ilerleme olmuştur.

- 1- İkinci trimester tarama testine diğer belirteçlerin eklenmesi DS saptanma oranlarını iyileştirerek dörtlü tarama testi ile tanı olasılığını yaklaşık %80lere yükseltmiştir.
- 2- 35 yaşından daha genç kadınlarda, 11 ile 14. Haftalar arasında fetal ense saydamlığı (NT) ölçümü ve serum belirteçlerinin kullanımı ile birlikte kullanılması ile ikinci trimester tarama testine benzer sonuçlar elde edilmiştir (2).
- 3- Birinci ve ikinci trimester taramasının kombine kullanımı ile DS saptama oranları %90-95 lere ulaşmıştır (3,4).
- 4- Anne kanında serbest fetal DNA (cfDNA) testi, yüksek riskli gebeliklerde trizomi 21,18 ve 13 için, %0,5 yalancı pozitiflik ve %98 duyarlılık ile tarama testi haline gelmiştir (5-8).

Anöploidi tarama protokolleri Tablo-1 de listelenmiştir. Anne kanında cfDNA testi haricinde bütün birinci ve/veya ikinci trimester anöploidi tarama testleri sonucunda bileşik olasılık oranı hesaplanır ve bu oran maternal yaşa bağlı risk ile çarpılır. Bu kural aynı zamanda sonografik belirteçlerle DS riskinin düzeltilmesinde de uygulanır. Her hastaya özgü bir risk belirlenir ve bu risk oran olarak ifade edilir. Bununla birlikte, her tarama testinin pozitif veya anormal olarak dikkate alınan bir eşik değeri vardır. İkinci trimester tarama testleri için bu eşik değer 1:385 olarak kabul edilir. Tarama testi pozitif olan hastalara fetal karyotiplendirme amacı ile koryon villus biyopsisi (CVS) veya amniosentez önerilmelidir (9).

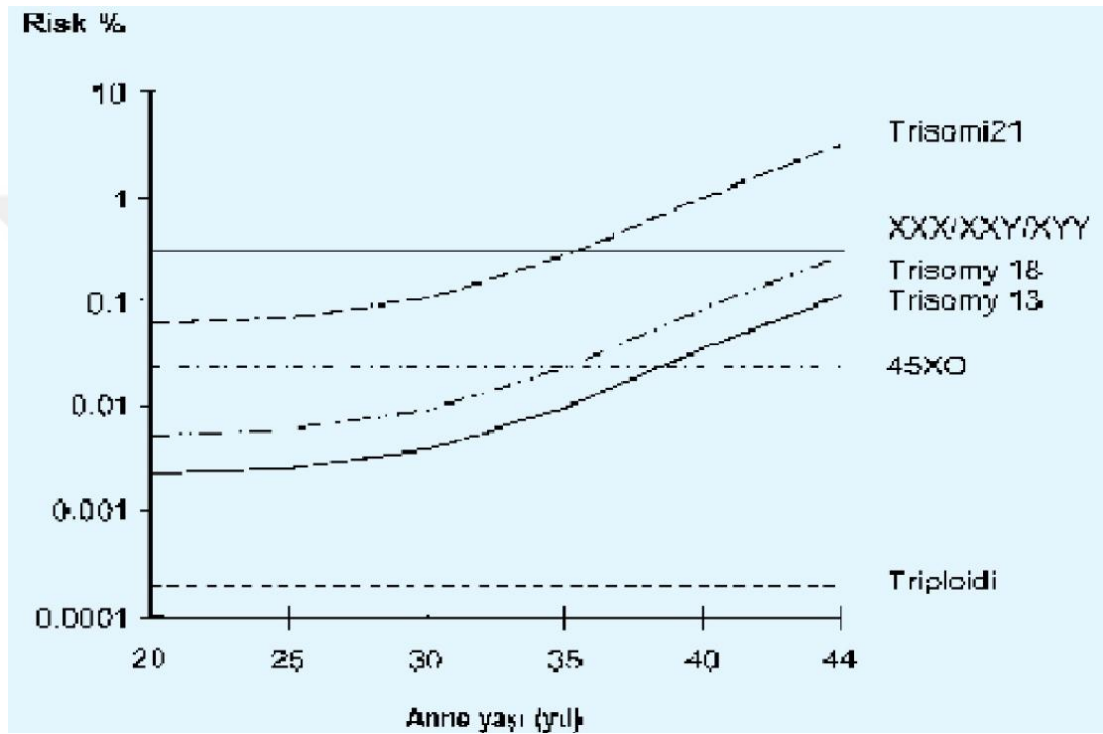
Tablo 1: Down Sendromu tarama stratejileri (4,5,11-13)

STRATEJİ	ANALİTLER	SAPTAMA ORANI (%)
İlk trimester tarama	NT, PAPP-A, serbest β -hCG veya hCG	79-87
NT (ilk trimester)	NT	65-70
Üçlü test	MSAFP, hCG veya serbest β -hCG, uE3	61-70
Dörtlü test	MSAFP, hCG veya serbest β -hCG, uE3, inhibin-A	74-81
Entegre test	İlk trimester tarama ve dörtlü test. Sonuçlar dörtlü test tamamlanana kadar saklanır.	94-96
Sıralı ardışık tarama	İlk trimester tarama ve dörtlü test. İlk trimester tarama testinden sonra hastaların %1 ine tanı testi önerilir. %99'na Dörtlü test yapılır. Dörtlü test tamamlanana kadar sonuçlar saklanır.	90-95
Bağımlı ardışık tarama	İlk trimester tarama ve dörtlü test. İlk trimester taramadan sonra %1 ine tanı testi önerilir. %15 ine dörtlü test yapılır. Dörtlü test tamamlanana kadar sonuçlar saklanır. İlk trimester taramasından sonra %84 üne ek test yapılmaz.	88-94
cfDNA testi (yüksek riskli gebelikler)	Belirteç yoktur- düzenli paralel genetik dizilim	98

Tarama teknolojisinin artmış saptama oranları nedeni ile Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 20. Haftadan önce doğum bakımı için başvuran tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (2). Ancak tarama testinin sonucunun pozitif olması artmış riski göstermekle birlikte tanısal değildir. Aksine tarama testinin negatif olması o fetus için risk artışı olmadığı anlamına gelir ancak fetusun

sağlam olduğunu garanti edemez. Anne yaşına göre anöploidi riski Şekil-1 de özetlenmiştir

Çoğu anöploidi tarama protokolünün esas noktası DS dir ve DS fetal anöploidilerin yarısını oluşturur. İnvaziv tanısal testler olan CVS ve amniosentez güvenli ve etkilidir. Yaştan bağımsız olarak, tüm gebeler tarama ve tanı testleri arasındaki fark hakkında bilgilendirilmelidir ve invaziv tanı seçeneği sunulmalıdır.



Şekil 1: Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetüs riski (10)

2.1.1. İlk trimester tarama

Erken gebelik döneminde DS taramasının avantajları mevcuttur. Riskin erken tanı alması gebeliğin akıbeti açısından alınacak karar için daha çok düşünecek zaman sağlar ve eğer terminasyon kararı alınır ise terminasyon işlemini erken dönemde uygulamak daha güvenlidir. Erken tanı koymanın dezavantajı ise zaten kendiliğinden sonlanma ihtimali olan bir gebelik için bazı tanı ve tedavi yöntemlerini uygulamaktır. Ancak bu dezavantaj tartışmalıdır. (DS gebeliklerin %15 i spontan olarak 11-16. Gebelik haftalarında sonlanır.)

En sık kullanılan ilk trimester tarama protokolü, sonografik NT ile iki maternal serum belirtecini kombine eder. 11-14. Haftalar arasında yapılır. Bu iki serum belirteci:

- Maternal serum β human chorionic gonadotropin (β - hCG)
- Maternal serum gebelik ilişkili plasma protein-A (PAPP-A)

Bu üç belirtecin birlikte değerlendirilmesi kombine test olarak isimlendirilir ve anne yaşı ile birlikte kişiye özgü riski belirlemede kullanılır. DS tanımda sensitivitesi %85 tir. Yalancı pozitiflik oranı %5 tir. Ayrıca Trizomi 18 gibi diğer anöploidileri de tanıyabilir. Birinci trimester kombine test, ikinci trimester dördümlü testinden daha üstündür. Kan örnekleme ve ultrason muayenesi eş zamanlı ve 11w0d ile 13w6d arasında yapılmalıdır.

2.1.1.1. NT

Fetal boynun arkasında cilt ile fetal vertebrayı örten yumuşak doku arasındaki cilt altı saydam alanın en büyük kalınlığıdır. NT ölçümü baş-popo mesafesi (CRL) 38-84 mm arasında iken yapılır. CRL NT ilişkisi Şekil-2 de gösterilmiştir.

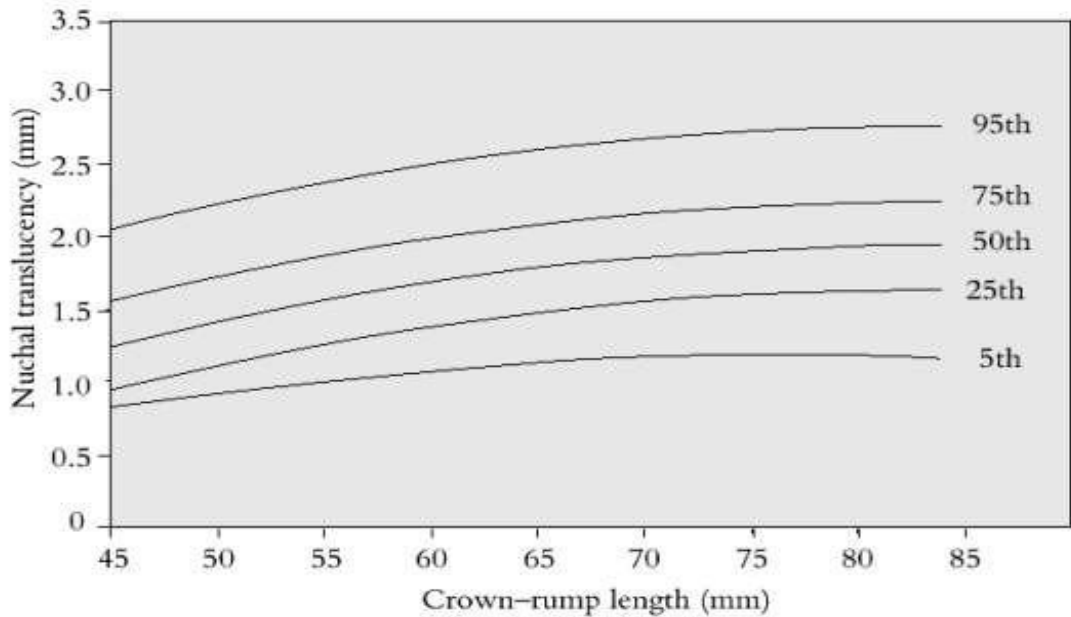
NT ölçüm kriterleri (14):

- 1-NT kenarlarının sınırları kaliper yerleştirilmesi için yeterince net olmalıdır.
- 2-Fetus midsagittal planda olmalıdır.
- 3-Fetal baş, boyun ve üst toraks ekranı dolduracak şekilde görüntü büyütülmelidir.
- 4-Fetal boyun nötral pozisyonda olmalıdır. Aşırı fleksiyon veya ekstansiyonda olmamalıdır.
- 5-Amniyon zarı NT çizgisinden ayrı olarak görülmelidir.
- 6-Ölçüm için elektronik kaliperler kullanılmalıdır.
- 7-Kaliperler nukal alanın iç sınırına yerleştirilmelidir. Horizontal çizgilerin hiçbir aralığa çıkıntı yapmamalıdır.
- 8-Kaliperler fetus eksenine dik olarak yerleştirilmelidir.
- 9-Ölçüm NT alanının en geniş yerinden yapılmalıdır.

Doğru planda NT ölçümü Şekil-3'te gösterilmiştir.

NT artışı fetal bir anomaliden daha çok artmış riskle ilgili bir belirteçtir. NT değeri anormal derecede büyükse fetüs üçte bir ihtimalle kromozom anomalisine sahiptir ve böyle fetüslerin yarısı DS lidir.

Tek başına kullanıldığında NT ölçümü %5 yalancı pozitiflik ile DS olgularının %64-70 ini saptar. Artmış NT ölçümünün işaret ettiği risk serum belirteçlerinden bağımsızdır, NT ölçümünün serum belirteçleri ile kombine edilmesi ile anöploidi saptama oranları belirgin şekilde artar (15). Bu nedenle, NT tek başına kullanımı sadece serum taramasının doğru şekilde yapılamadığı çoğul gebelik veya mevcut olmadığı durumda önerilmektedir (2). Bu durumun bir istisnası vardır. NT ölçümü 3-4mm i aştığında serum belirteçlerinin değerlendirmeye alınması ile anöploidi riskinin normalleştirilmesi olanaklı değildir. Bu durumda invaziv test mutlaka önerilmelidir (2).



Şekil 2: CRL ve nukal saydamlık ilişkisi (10)



Şekil 3: Doğru planda nokal saydamlık ölçümü (A. ÇANKAYA, sözlü görüşme).

ACOG cfDNA testi ile taramayı tercih eden ve tarama sonucu negatif gelen hastalarda NT değerlendirmek amacı ile tekrar 11-14. Haftalar arasında ultrasonografik değerlendirme yapılmasını önermemektedir (16). Tarama testi negatif gelen hastaların fetuslerinde anöploidi olma ihtimali düşüktür ve anöploidiye ait anatomik belirtiler 18-20. H aftalar arası yapılacak ultrasonografide daha iyi değerlendirilebilir. CfDNA testi yaptırmış ve tarama sonucu negatif gelen hastalarda takip eden muayenede rastlantısal olarak saptanan NT artışı varsa progress ve ek genetik test gerekliliği açısından genetik bölümü ile konsulte edilmeli ve kongenital kalp hastalıkları açısından fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. CfDNA testi öncesinde NT değerlendirmesi de rutin protokol olarak önerilmemektedir (16). Yine de fetal anöploidi açısından artmış risk taşıyan kadınlarda NT normal ise non-invaziv test veya NT artmış ise invaziv prosedür tercihi açısından cfDNA öncesi NT değerlendirmesi yararlı olabilir. Fetal anöploidi açısından yüksek risk taşıyan hastalar:

- 1- Artmış NT değeri olan hastalar (biyokimyasal anormallik var veya yok)
- 2- Yapısal anomalisi olan fetus
- 3- Yüksek maternal yaş

- 4- Artmış maternal anksiyete
- 5- Aile öyküsü

Bu tip yüksek risk faktörleri taşıyan ve cfDNA ile taramayı seçen kadınlarda taramanın negatif gelmesine rağmen fetüste kromozomal anomali olma ihtimali %2.5'tur (16). Bu kromozomal anomaliler sınıfına mikrodelsiyonlar mikroduplikasyonlar ve RASopatiler (a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy)) dahildir. Testin yanlış negatiflik oranı NT değeri <3mm ise veya NT 3mm den daha büyük veya eşitse ve CVS yapıldıysa %1 e geriler. Ancak bu yaklaşım invaziv test sıklığını %2 den %22 ye çıkarır.

2.1.1.1.1. Artmış NT

Bazı fetüslerde kistik higroma veya mezenkimal ödem nedeni ile NT kalınlaşır. Böyle fetuslar anöploidi (özellikle DS) ve başka yapısal malformasyonlar açısından artmış risk taşır. NT ölçümü 10w3d ile 13w6d arasında yapılır. Ölçülen NT değerinin ortalamanın üzerinde olması DSli fetüs lehinedir. Tarama markırı olarak performansı belirtilen aralıkta gestasyonel hafta ilerledikçe düşer. NT yi sınıflamak için kullanılan eşik değerleri gestasyonel haftaya göre 95 persantilin üzerinde ise anormaldir. NT ölçümü ultrasonografiyi yapan hekimin deneyimine ve kullandığı cihazın kalitesine bağlı olduğundan değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle hastanın DS açısından kişiye özgü riskini belirlemek için NT ölçümünün yanında anne yaşı ve birinci trimester serum markırları ile kombine olarak risk belirlenmelidir. Ancak kistik higroması olan fetüslerde (NT değeri aşırı artmıştır), anöploidi riski anlamlı olarak fazladır. Bu nedenle böyle fetüslere serum markırları bakılmadan direkt olarak karyotip analizi öneren uzmanlar da vardır. NT için önerilen eşik değer 3mm ile 4mm arasındadır. 3.0 mm- 4.0 mm üzerindeki değerler artmış DS riski ile ilişkilidir. Artmış NT başka malformasyonlarla da ilişkili olabilir. Artmış NT nin mezenkimal ödemi temsil ettiği kabul edilir. Sıklıkla genişlemiş juguler lenfatiklerle ilişkilidir. 10-14 gestasyon haftasındaki fetüslerin hemen hemen hepsinde az ama ölçülebilir miktarda sıvı bulunur ve bu belirlenmiş eşik değerinin altındaysa normal bir bulgu olarak kabul edilir.

Nukal ödemin patogenezi net olarak bilinmemektedir. Muhtemelen multifaktöriyel ve altta yatan patoloji ile ilişkilidir. Örneğin Turner Sendromunda lenfatiklerin displazisinin nukal ödeme sebep olduğu düşünülmektedir veya aortik isthmusun daralmış olması ve genişlemiş asendan aorta fetal baş ve boyunun hiperperfüzyonuna sebep olarak fetal baş ve boyunda subkutan ödeme sebep oluyor olabilir. Trizomi 21 de dermisin kollojen yapısı anormaldir ve oluşan hidrofilik durumdan dolayı cilt altı sıvı miktarında artış izlenmektedir. Anormal nukal lenfatik gelişimi olan fetuslarda venöz juguler sak genişlemiştir, nukal bölgede sıvı birikimi olur, venöz basınç retrograd olarak artmış olarak izlenir. Fetal kongenital kalp hastalığı olan fetüslerde endotel gelişimini kodlayan genlerde mutasyon nedeni ile hem kardiyak hem lenfatik gelişim bozulur ve nukal sıvı artışı izlenir.

2.1.1.1.2. Artmış NT ile ilişkili yapısal anomaliler

NT değeri artmış ve öploid olan fetuslarda yapısal anomali görülme sıklığı %4-10 dur.

- Kongenital kalp hastalıkları: Artmış NT ile ilişkili en sık yapısal anomali kardiyak anomalilerdir ve kardiyak anomaliler içerisinde en sık septal anomaliler görülür.
- Non-kardiyak anomaliler: NT değeri artmış (95 ve 99 persantil üzerinde veya NT 3.5mm den büyük veya eşit), öploid, kongenital kalp hastalığı olmayan ve canlı doğan yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, non-kardiyak majör yapısal anomalilerin NT ölçümü 90 persatilin altında olan yeni doğanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17). Bu anomaliler:
 - Hidrosefali
 - Akciğer agenezisi, hipoplazisi veya displazisi
 - İnce barsak atrezisi veya stenozu
 - Osteodistrofiler
 - Diyafragma anomalileri

- Gelişimsel ve genetik sendromlar: 100den fazla genetik ve gelişimsel sendrom artmış NT ile ilişkilidir (18). Trizomi 21, trizomi 13, trizomi 18 gibi daha sık görülen anöploidilerin yanında Noonan Sendromu, multipl ptergyum sendromu, Roberts sendromu, Cornelia de Lange sendromu, kongenital adrenal hiperplazi, spinal muskuler atrofi, DiGeorge sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve bazı iskelet displazileri anne karnında artmış NT ölçümü ile tanı alabilir.
- İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS): Monokoryonik ikizlerde artmış NT veya iki fetüs arasında %20 den fazla NT ölçümü farkı olması TTTS düşündürür.
- Normal fetüslerde de artmış NT gözlenebilir ancak bu kalınlık artışı ikinci trimesterde kendiliğinden kaybolur. NT artışının persiste etmesi altta yatan anomaliye işaret eder ve büyük miktarda persiste eden nukal sıvı yapısal anomali izlenmeyen öploid fetüslerde bile kötü prognoz göstergesidir (18).

2.1.1.1.3. NT artışı görüldükten sonra yapılması gerekenler

- Genetik danışma: DS taramasında artmış fetal NT tespit edilen kadınlarda için CVS veya amniosentez önerilmelidir. İlk taraması pozitif olan hastalarda ikinci bir tarama olarak cfDNA testinin de önerilmesi ACOG ve Society for Maternal-Fetal Medicine tarafından desteklenmektedir. Bazı durumlarda sadece artmış NT nin görülmesi sonrasında diğer biyokimyasal markırlara bakılmadan direkt genetik test önerilmesi kabul edilebilir. Direkt invaziv genetik test önermek için kesin bir NT sınırı yoktur ancak 3-4mm nin üzerindeki NT değerlerinde DS riski anlamlı olarak artmıştır.
- Fetal anatomik muayene: NT ölçümü ile aynı seansta ilk ayrıntılı fetal anatomik muayene yapılmalıdır. Deneyimli bir ultrasonografist yüksek çözünürlüklü bir transvaginal ultrasonografi cihazı ile birçok majör malformasyonun tanısını koyabilir. Yine de kongenital anamali taraması için yapılacak ayrıntılı fetal anatomik muayenenin sensitivitesi 18-22.

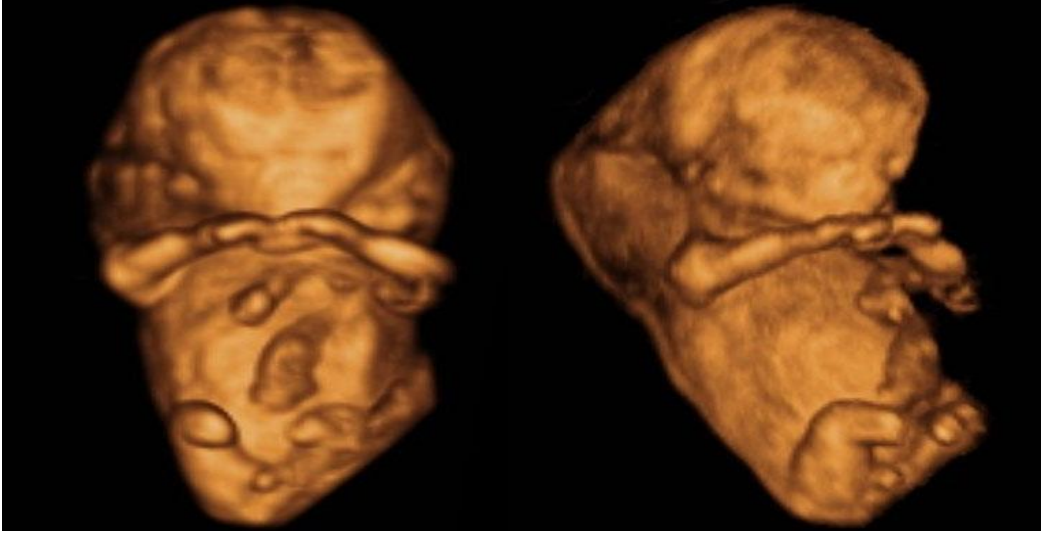
haftalar arasında yapıldığında daha yüksektir. Bu nedenle NT ölçümü sırasında fetal anatomik muayene yapılmışsa bile 18-22. haftalarda tekrarlanmalıdır.

- Fetal ekokardiyografi: Fetal ekokardiyografi 18-22. haftalar arasında NT değeri, 3mm veya daha büyük olan fetüslere veya 99 persantil değerinin üzerindeki NT değeri olan fetüslere uygulanır (19,20). Fetal ekokardiyografi konusunda uzmanlaşmış kişiler 13-14. hafta gibi erken bir dönemde, hastaların %90'ından fazlasında tam ve ayrıntılı kardiyak muayenede yapabilmektedir (21). Yüksek riskli hastalarda erken dönem fetal ekokardiyografinin sensitivitesi %50'dir ancak bu değer erken dönem değerlendirme normal olsa bile 18-22. haftalar arasındaki fetal kardiyak değerlendirmeyi ihmal etirecek kadar tatmin edici değildir (22).
- Fetal iyilik halinin periodik olarak değerlendirilmesi, üçüncü trimester fetal değerlendirme: NT değeri artmış fetüslerde özellikle persiste vakalarda in utero kayıp riski artmıştır. Bu nedenle üçüncü trimesterde fetal büyümenin değerlendirilmesi açısından periyodik ultrasonografik muayenede ve antenatal değerlendirme (non-stress test (NST) veya biyofizik profil) rutin prenatal bakıma mutlaka eklenmelidir.

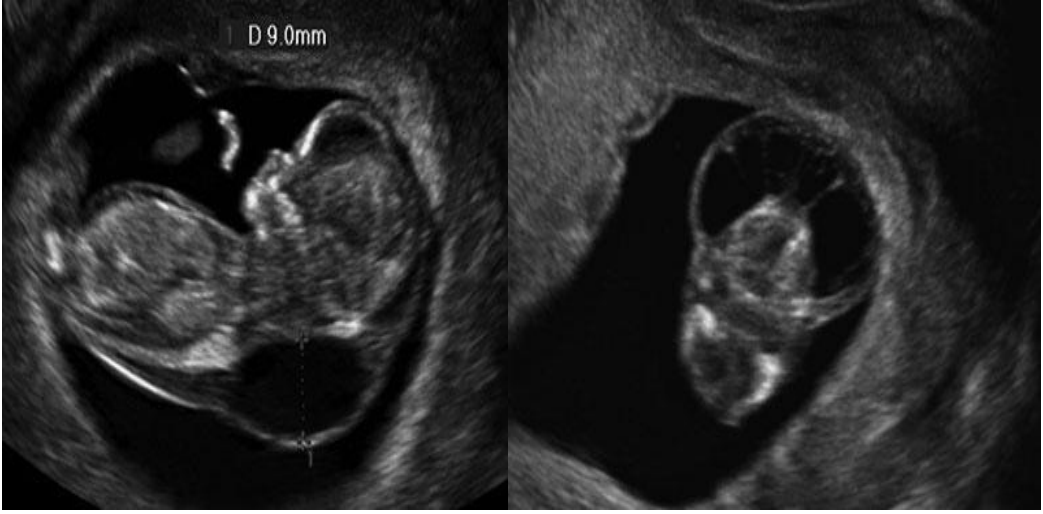
2.1.1.1.4. KİSTİK HİGROMA

Kistik higroma, juguler lenfatik keselerde fetal boyundaki obstrüksiyona bağlı lenfatik sıvı birikimi ile karakterize kongenital bir malformasyondur. Basit veya septalı olabilirler. İlk trimesterde insidans yaklaşık 100 fetüste 1'dir. Septalı kistik higroma ise 285'te 1 görülür (23,24).

Tanı ultrasonografi ile konur. Birinci trimesterde nukal bölgede veya fetusun boyunca uzanan tek veya multilokule sıvı dolu alan olarak izlenir (Şekil-5). Değişik planlarda incelendiğinde varsa multipl septalar veya trabeküller görülebilir. Ayrıca fetal boynun her iki yanında genişlemiş lenfatik keseler de izlenebilir (Şekil-4).



Şekil 4: Kistik higroma 3D ultrasonografi görüntüsü (A. ÇANKAYA, sözlü görüşme).



Şekil 5: Kistik higroma ultrasonografi görüntüsü (A. ÇANKAYA, sözlü görüşme).

2.1.1.1.5. Ayırıcı tanı

- Artmış NT: Nukal ligamentin ortasından geçen planda biseptat nukal sıvı koleksiyonu basit kistik higroma veya artmış NT olabilir (25). Böyle bir lezyonun boyutları büyükse ve fetusun uzun aksı boyunca uzanıyorsa ve multipl septaları varsa daha çok kistik higromayı düşündürür. İlk

trimesterdeki kistik higromaların ortalama boyutu 8 mm dir. Ancak 30mm yi bulan vakalarda bildirilmiştir (26). Artmış NT ise daha küçük boyutlarda olma eğilimdedir ve daha çok oksipital kemik ve üst vertebral kemikler hizasındadır (23).

- Nöral Tüp Defekti (NTD): Hem NTD hem de kistik higroma fetal yüzeyden dışarı doğru çıkıntı yapar. Kistik higroma NTD den (servikal meningoel, ensefalosel gibi ...) kafatasının ve spinanın intakt olduğunun yüksek çözünürlüklü transvaginal usg ile gösterilmesi ile ayrılır.
- Kistik teratom: Kistik higroma, kistik teratomun aksine solid alanlar içermez. Bu şekilde birbirlerinden ayrılabilirler.
- Hemanjiom: kistik higromalar hemanjiomların aksine sıklıkla internal septalar içerirler. Renkli doppler ile incelemede hemangiomda zengin vaskulerite izlenir ancak kistik higromaların vaskularizasyonu kötüdür.

2.1.1.1.6. Kistik higromanın klinik önemi

Kistik higroma fetal anöploidi ve yapısal anomaliler açısından artmış risk ile ilişkilidir ki bu her iki durum abortus, hidrops, fetal kayıp ve neonatal ölüm ile ilişkilidir. Kistik higromanın boyutu arttıkça anormal gebelik riski de artar (27-29). İlk trimesterda kistik higroma görülmesi artmış fetal anöploidi ile ilişkilidir, özellikle Trizomi 21 (11,23). Monozomi X ise ikinci trimesterda oluşan kistik higroma ile kendini gösterebilir (30). Anöploidi septalı kistik higromalarda basitlere oranla daha sık görülür. İlk trimesterda kistik higroma tanısı almış öploid fetüslerin üçte birinde kardiyak anomaliler ve iskelet anomalileri izlenmiştir (23,26).

Öploid fetüslerde basit kistik higromaların %80 i tanıdan yaklaşık 4 hafta sonra spontan rezolusyona uğrar ve yeni doğanların büyük çoğunluğu fenotipik olarak normaldir (2). Septalı kistik higromalar da sıklıkla gebeliğin 15-30. haftaları arasında spontan rezolusyona uğrar. Tanı sonrası takip ise artmış NT ile aynı şekilde yapılır.

2.1.1.2. SERUM BELİRTEÇLERİ

İlk trimester anöploidi taramasında kullanılan iki analit hCG- intakt veya serbest β hCG- ve PAPP-A dır. İlk Trimesterde DSli bir fetusta serum hCG düzeyleri yüksek, yaklaşık 2 MoM, PAPP-A değerleri ise düşüktür, yaklaşık 0.5 MoM. Her iki serum belirtecinin düzeyi Trizomi 13 ve 18 varlığında düşüktür (4,15,31-33). Gebelik yaşı doğrulandıktan sonra NT bakılmaksızın bu iki serum belirteci ölçülerek %5 yalancı pozitiflik oranı ile Down sendromu saptama oranı %67 ye ulaşır (13). Birinci trimester serum belirteçleri;

- 1- NT ölçümü ile kombine edilirse veya
- 2- İkinci trimester serum belirteçleri ile kombine edilirse (serum entegre test) anöploidi saptama oranları büyük ölçüde artar.

İkiz gebeliklerdeki serum serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri tekil gebeliklerdeki düzeylerin yaklaşık iki katı olacaktır (34). Spesifik eğriler ile normal dikoryonik eş ikizler normal tarama sonuçları gösterme eğiliminde olacaktır ve bu nedenle anöploidi saptama oranı en azından %15 daha az olacaktır (35).

2.1.1.2.1. B-HCG

β -hCG değerleri DSli gebeliği olanlarda öploid gebeliklere göre 2 kat artmış olarak izlenir. Trizomi 13 ve Trizomi 18 de ise β -hCG değeri normal fetüse göre azalmış olarak saptanır. β -hCG serbest ve total form olmak üzere 2 şekilde ölçülebilir.

Serbest β -hCG değerinin efektif ölçülme zamanı 9w0d ile 13w6d haftalar arasındadır. Total β -hCG değerinin efektif ölçülme zamanı ise 11w0d ile 13w6d haftaları arasındadır. Her iki türlü β -hCG değeri belirtilen intervalde hafta ilerledikçe daha doğru sonuç verir. 11w0d ile 13w6d haftaları arasında total β -hCG nin mi yoksa serbest β -hCG değerinin mi daha üstün olduğu konusunda bir konsensusa varılamamıştır (36-39). Düşük serbest β -hCG düzeyleri ile fetal ölüm ilişkilendirilmiştir (40).

2.1.1.2.2. PAPP-A

PAPP-A, yüksek molekül ağırlıklı ve kompleks bir glikoproteindir. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde değeri ortalama değere göre düşer. β -hCG nin aksine PAPP-A'nın tarama markırı olarak performansı 9-13 haftalar arasında gestasyonel hafta ilerledikçe düşer (4,37,38,41) Preterm doğum, büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve fetal ölüm ile 5. Persatilin altındaki PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır (42).

2.1.1.2.3. Diğer birinci trimester tarama testleri

Birinci trimester kombine test performansı plasental growth faktör (PIGF) ve AFP eklenerek arttırılabilir (43,44). PIGF ve AFP seviyeleri DS açısından etkilenmiş gebeliklerde daha düşük bulunur. Klinik uygulamada olmamakla birlikte bazı çalışmalarda bu dört serum markırının kombinasyonu 11 ve 13. haftalar arasında DSli gebeliklerin %90'ına tanı koyabilir. Ancak yanlış pozitiflik oranı %20dir (43,45,46). Böyle bir testin yapılma endikasyonu cfDNA bakılan gebelerde testin pozitif gelmesi sonucunda veya NT nin fayda-fiyat oranının düşük olduğu durumlarda ve NT nin doğru şekilde bakılamadığı yerlerde doğabilir.

Inhibin-A 11w0d ile 13w6d arasında DS taramasında kullanılabilecek bir markırdır. DSden etkilenmiş gebeliklerde maternal serumda seviyesi artmış olarak bulunur (36-38,47).

2.1.2. İkinci trimester tarama

DSli gebeliklerde AFP değeri yaklaşık 0.7 MoM, hCG düzeyi yaklaşık 2 MoM ve ankonjuge östriol (uE3) konsatrasyonu yaklaşık 0.8 MoM ile karakterizedir (1,48). Bu 3 serum belirtecinin birden ölçüldüğü teste üçlü test denir. Trizomi 21 olgularının %65-70 ini saptayabilir (49). Her üç serum belirtecinin de azalmış olarak ölçüldüğü Trizomi 18'i saptama oranı ise Down sendromuna benzerdir yalancı pozitiflik oranı ise yalnızca %0.5'dir (50).

Dördüncü belirteç olan dimerik inhibin alfa düzeyi ise DSli gebeliklerde artmıştır ve yaklaşık olarak 1,8 MoM'dur (51). Diğer üç belirtece eklenmesi ile dördü test oluşturulmuştur. Dördü testin trizomi 21'i saptama oranı %80, yalancı

pozitiflik ise %5dir. İlk trimester taramasında olduğu gibi, anöploidi saptama oranları genç kadınlarda hafifçe daha düşük iken, doğumda 35 yaşın üstünde olacak kadınlarda daha yüksektir. İkinci trimester serum tarama testi ikiz gebeliklerde kullanıldığında anöploidi saptama oranları anlamlı olarak daha azdır (52).

Dörtlü test anöploidi taramasında en sık kullanılan ikinci trimester serum testidir. Dörtlü test, ilk kez ikinci trimesterde başvuranlara veya ilk trimester taramasının uygulanamadığı durumlarda tek başına uygulanır. Daha sonra anlatılacağı gibi, dörtlü testin birinci trimester taraması ile kombine edilmesi daha yüksek anöploidi saptama oranları sağlar.

2.1.2.1. İkinci trimester serum analitlerinin anormal seviyeleri

İkinci trimesterde artmış hCG ve dimerik inhibin alfa düzeyleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki vardır. Artmış AFP düzeyleri de benzer şekilde fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, erken doğum, fetal ölüm ve ölü doğum gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Üstelik birden çok belirtecin seviyesinin artması ile kötü sonuçların gerçekleşme olasılığı da artar (53). Ancak tarama ve yönetim amaçlı kullanılmak için bu belirteçlerin duyarlılıklarının ve pozitif öngörü değerlerinin çok düşük olduğu düşünülmektedir (54).

2.1.2.1.1. Maternal serum östriol seviyelerinin düşüklüğü

0.25 MoM altındaki maternal serum östriol düzeyleri iki nadir ama önemli durum ile ilişkilendirilmiştir:

1- 7- dehidrokolesterol redüktaz gen mutasyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli Smith-Lemli-Opitz sendromudur. Bu sendrom merkezi sinir sistemi, kardiyak, böbrek, ekstremité anomalileri, kuşku genitalya ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle Maternal Fetal Tıp Topluluğu uE3 düzeyleri 0.25 MoM altında olduğunda sonografik inceleme yapılmasını önermektedir (54). Anomali saptanırsa, amniotik sıvıda artmış 7-dehidrokolesterol redüktaz düzeyi gösterilerek tanı konulabilir.

2- X'e bağlı iktiyozis olarak da bilinen steroid sülfataz eksikliğidir. Tipik olarak izole bir durumdur ancak, bağımlı gen delesyonu sendromu varlığında da

ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda Kallman sendromu, kondrodisplazi punktata ve/veya zekâ geriliği ile ilişkili olabilir (55). Östriol seviyesi 0,25 MoM un altındaysa ve fetüs erkekse X kromozomu üzerindeki steroid sülfataz gen bölgesinin floresan in situ hibridizasyon ile değerlendirilmesi düşünülebilir (54).

2.1.3. Kombine birinci ve ikinci trimester tarama

Kombine tarama stratejileri anöploidi saptama oranlarını artırır. Bu nedenle ACOG ilk trimesterda doğum öncesi bakım amacı ile başvuran kadınlarda birinci ve ikinci trimester taramasını birlikte içeren bir tarama stratejisi önerilmesini tavsiye etmektedir (2). Entegre ardışık tarama stratejileri, ikinci örneğin uygun gebelik haftasında alındığından, aynı laboratuara gönderildiğinden ve birinci trimester sonuçları ile uygun bir şekilde birleştirildiğinden emin olmak için uygulayıcı ve laboratuvar arasında koordinasyon gerektirir.

Üç tip tarama stratejisi vardır. (Tablo-1)

- 1- Entegre tarama: Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin sonuçlarını birleştirir. Entegre test, fetal NT ölçümü ile 11-14. haftalardaki serum belirteçleri ve 15-20. haftalardaki dörtlü testin belirteçlerinin birleştirilmesini içerir. Bu yedi belirteçle anöploidi riski hesaplanır. Beklenildiği gibi entegre test en yüksek DS saptama oranına sahiptir. %5 yalancı pozitiflik oranı ile %94-96 duyarlılığa sahiptir. NT ölçümünün yapılamadığı durumlarda serum entegre taramasında altı serum belirteci ile risk hesaplanır ve bu yöntem daha az etkindir.
- 2- Ardışık tarama: Yüksek riskli gebeleri ilk trimester tarama testi ile ortaya çıkarır. Böylece bu gebelere CVS veya amniosentez gibi invaziv test seçeneği sağlar. Bu grup iki test stratejisinden oluşur:
 - a- Sıralı ardışık tarama: İlk trimester taraması sonucunda DS riski belirli bir eşik değerin üzerinde olanlara invaziv test önerilir. Bu eşik değer yaklaşık %1 dir, çünkü taranan popülasyonda bu %1 risk taşıyan grup DS gebelikerin yaklaşık %70 ini içerir (12). Geri kalanlara ikinci trimester

taraması uygulanır. Bu tarama yöntemi %95 e varan saptama oranına ulaşır.

- b- Bağımlı ardışık test: Gebelikerin yüksek, orta ve düşük olarak üç gruba ayrılması dışında sıralı ardışık teste benzer. Yüksek riskli gebelere (%1) bilgi verilir ve invaziv test önerilir. Riski 1/1000 veya daha az olan düşük riskli gebelere (olasılıkla %80-85 ine) başka tarama testi yapılmaz. Yalnızca orta derecede riski olan gebelere (%15-20) ikinci trimester tarama testi yapılır (12). Böylece testin yüksek saptama oranı korunurken taranan hastaların çoğuna sonuçlar neredeyse hemen bildirilir. Saptama oranları %88-94 arasındadır. Bu seçenek populasyon taraması için en az maliyetli olanıdır. Çünkü doğum öncesi hastaların yaklaşık %85 inde ikinci trimester taramasını gereksiz kılmaktadır.

2.1.4. CfDNA taraması

Düzenli paralel dizilim veya kromozom selektif dizilim ile maternal plazmadan cfDNA elde edilmesi ile fetal DS ve diğer otozomal trizomiler gebeliğin 10. haftası gibi erken bir dönemde saptanabilir bu tekniklerin incelendiği son çalışmalarda yüksek riskli gebelerde trizomi 21, 18 ve 13 saptanma oranlarının %0.5 veya daha az yanlış pozitiflik oranı ile %98'e ulaştığı bildirilmektedir (5-8,56). Bu yeni teknolojinin tarama testi olarak kullanımı yakın geçmişte klinik olarak uygun hale gelmesine rağmen, tanısal bir test olarak değerlendirilmemektedir. Test öncesi danışmalık verilmesi önerilmektedir. Anormal sonuç elde edilirse genetik danışmanlık verilmeli ve tanıyı doğrulamak amacı ile invaziv prenatal tanısal test önerilmelidir. ACOG bu testin şu gruplara önerilebileceğini belirtmektedir (5):

- Doğumda 35 ve üzerinde olacak kadınlar
- Artmış fetal anöploidi riskini gösteren sonografik bulgular
- Önceki gebeliğinde trizomi 21,18, veya 13 öyküsü olanlar
- Hasta veya eşinde trizomi 21 veya 13 riskinde artışa neden olabilecek robertsonian translokasyon taşıyıcılığının varlığı.

- Anormal birinci, ikinci veya kombine birinci ve ikinci trimester tarama test sonucu varlığı.

ACOG düşük riskli grupta ve çoğul gebelik varlığında bu testin yapılmasını önermemektedir (5).

2.1.5. Sonografik tarama

Majör anomaliler ve minör sonografik belirteçler, anöploidi taramasına önemli katkılarda bulunur (Tablo-2). Birkaç istisna dışında, herhangi bir majör anomali, fetal karyotip analizi amaçlı invaziv test ve/veya kromozomal mikroarray analizi önerilmesi için yeterince yüksek anöploidi riski ile ilişkilidir. Bir anomali saptanan fetusta, sonografik olarak saptanması daha az olası olan veya sonografik olarak saptanamayan, fakat prognozu büyük ölçüde etkileyen başka anomalilerin varlığı da söz konusu olabilir. İnutero dönemde letal olması olası trizomi 13, trizomi 18, triploidi gibi anöploidilere sahip çoğu fetusta genellikle ikinci trimesterde sonografik olarak izlenebilen anomaliler mevcuttur. Ancak DSli fetusların yalnızca %25-30 unda ikinci trimesterde tanımlanabilecek major malformasyonlar vardır (57).

2.1.5.1. İkinci trimester sonografik belirteçler-“Soft Marker’lar”

20 yıldan uzun bir süredir, araştırmacılar anöploidinin, özellikle DS nin, sonografik olarak saptanma oranının genelde “soft marker” olarak tanımlanan minör sonografik belirteçlerin eklenmesi ile artabileceğini bilmektedir. Minör anomaliler, fetal anomali olmaktan çok normalin varyantıdır. Anöploidi veya ilişkili bir majör malformasyonun yokluğunda, genellikle bu minör anomaliler fetal prognozu anlamlı şekilde etkilemezler. Bu sonografik belirteçlerin örnekleri Tablo-3 de listelenmiştir. Bunlardan 6 tanesi “genetik sonogram” değerlendirmesinin odak noktasıdır. Olasılık oranları (likelihood ratio) hesaplanmış olup Tablo-4 de gösterilmiştir. Bu sonografik belirteçler genellikle 15 ila 20 veya 22. haftalar arasında kullanılır. Anöploidi riski, saptanan belirteçlerin sayısı ile ilişkili olarak artar.

Ne yazık ki, etkilenmemiş gebeliklerin en az %10 u bu belirteçlerin birine sahip olacaktır ve bu durum, genel popülasyon taraması için kullanımlarını anlamlı şekilde kısıtlamaktadır (58,59).

Minör belirteçlerin ikinci trimester tarama testleri ile birleştirilmesi yüksek riskli popülasyonlarda fazlası ile çalışılmış ve DS yi %50 ile %75 arasında saptadığı bildirilmiştir (2).

Diğer yönlerden düşük riskli gebelerde artmış ense pilisi haricindeki ikinci trimester belirteçlerinin izole olarak tanımlanması bu gebeliği “yüksek riskli” olarak değerlendirmek için yeterli değildir. Bir metaanaliz sonucunda amniosentez kararının verilmesinde minör belirteçlerin esas olarak kullanılması durumunda tanımlanabilen DS olgularından daha çok fetal kayıp ile karşılaşabileceği bildirilmiştir (60).

Tablo 2: Seçilmiş majör fetal anomalilerle ilişkili anöploidi riski

Anomali	Doğumdaki prevalans	Anöploidi riski (%)	Sık görülen anöploidiler
Kistik higroma	1/5.000	50-70	45X,21,18,13,triploidi
Non-immun hidrops	1/1.500-4.000	10-20	21,18,13,45X,triploidi
Ventrikülomegali	1/1.000-2.000	5-25	13,18,21,triploidi
Holoprozensefali	1/10.000-15.000	30-40	13,18,22,triploidi
Dandy-Walker malformasyonu	1/12.000	40	18,13,21,triploidi
Yarık damak/dudak	1/1.000	5-15	18,13
Kardiyak defektler	5-8/1.000	10-30	21,18,13,45X,22q11.2 mikrolelesyonu
Diyafragma hernisi	1/3.000-4.000	5-15	18,13,21
Özefagus atrezisi	1/4.000	10	18,21
Duedonal atrezi	1/10.000	30	21
Gastroşizis	1/2.000-4.000	Risk artışı yok	
Omfalosel	1/4.000	30-50	18,13,21,triploidi
Clubfoot	1/1.000	5-30	18,13

Tablo 3: DS li fetuslarla ilişkili ikinci trimester belirteçleri (Soft Markers)

SONOGRAFİK BELİRTEÇ
Brakisefali veya kısalmış frontal lob
Klinodaktili, beşinci parmağın orta falanksının hipoplazisi
Ekojenik barsak
Düz yüz
Ekojenik intrakardiyak odak nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi
Ense pilisi (nukal fold) kalınlığı
Hafif renal pelvis dilatasyonu
Birinci ve ikinci ayak parmakları arasındaki aralığın genişlemesi (sandal gap)
Kısa kulak uzunluğu
Tek transvers palmar çizgi
Tek umblikal arter
Kısa femur
Kısa humerus
Genişlemiş iliak açısı

ACOG, ikinci trimester sonografi belirteçlerine göre risk düzeltmesinin bu alanda özelleşmiş merkezlerle kısıtlı olduğunu belirtmektedir (2).

Tablo 4: DS tarama protokollerinde kullanılan izole ikinci trimester belirteçlerinin olasılık oranları (likelihood ratio) ile yalancı pozitiflik oranları

Sonografik belirteç	Olasılık oranı	Etkilenmiş fetuslardaki prevalansı
Ense pilisi kalınlığı	11-17	0,5
Hafif renal pelvis dilatasyonu	1,5-1,9	2-2,2
Ekojenik intrakardiyak odak	1,4-2,8	3,8-3,9
Ekojenik barsak	6,1-6,7	0,5-0,7
Kısa femur	1,2-2,7	3,7-3,9
Kısa humerus	5,1-7,5	0,4
Herhangi bir belirteç	1,9-2	10-11,3
2 belirteç	6,2-9,7	1,6-2
3 veya daha fazla belirteç	80-115	0,1-0,3

Ense pilisi fetal transserebellar kesitinde kemiğin dış kenarı ile cildin dış kenarı arasındaki mesafenin ölçümüdür. 6mm nin üzerindeki ölçümler tipik olarak anormal olarak değerlendirilir (61). Bu bulgu yaklaşık 200 gebelikte 1 görülür ve DS için 10 kattan daha fazla artmış riske işaret eder (58,60,62). Tablo-4 de listelenen diğer belirteçlerin aksine ense pilisi kalınlığı özelleşmiş sonografi ve düşük riskli gebelerde izole olarak bulunsa bile amniosentez yapılmasını gerektirir.

İntrakardiyak ekojenik odak lokal papiller kas kalsifikasyonudur, yapısal veya fonksiyonel kardiyak anomali değildir genellikle sol tarafta bulunur. İntrakardiyak ekojenik odak fetusların yaklaşık %4 ünde bulunur, fakat Asyalılarda %30 a varan oranlarda görülebilir (63). İzole bir bulgu olarak intrakardiyak ekojenik odak DS riskini 2 katına çıkarır (Tablo-4). Özellikle bilateral intrakardiyak ekojenik odak trizomi 13 de yaygın olarak görülür (62).

Hafif renal pelvis genişlemesi genellikle geçicidir veya fizyolojiktir, altta yatan bir renal anomaliyi göstermez (64). Renal pelvis transvers kesitte kaliperler sıvı birikiminin iç kenarlarına yerleştirilerek önden arkaya doğru ölçülür. 4mm ve üzerindeki ölçümler fetusların %2 kadarında bulunur ve yaklaşık olarak DS riskini 2

katına çıkarır (Tablo-4). 4mm nin üzerindeki renal pelvis genişlemesi altta yatan renal anomali olasılığı ile ilişkilidir ve genellikle 34. Haftada ek bir değerlendirme yapılır.

Ekojenik fetal barsak kemik kadar parlak gözüktür ve yaklaşık gebeliklerin %0.5'inde izlenir. Tipik olarak normal sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, Down sendromu riskini yaklaşık 6 kat artırır (Tablo-4). Ekojenik barsak az miktarda yutulan kanın göstergesi olabilir ve AFP düzeylerinin yükseldiği durumlarda da görülebilir. Ekojenik barsak ayrıca fetal sitomegalovirus enfeksiyonu ve kistik fibrozis ile ilişkilendirilmiştir. Kistik fibroziste koyulaşmış mekonyum varlığını gösterir.

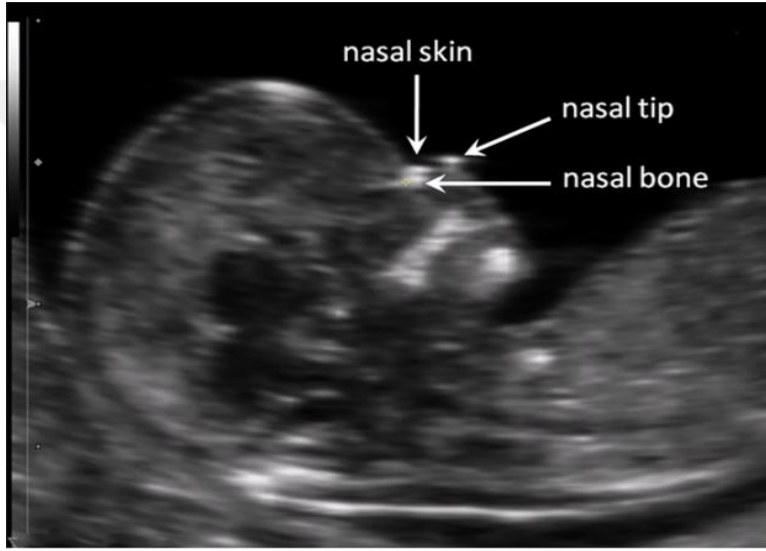
İkinci trimesterda Down sendromlu fetuslarda femur uzunluğunun karın çevresine oranı (FL/AC) genellikle normal sınırlarda olmasına rağmen femur ve humerus hafifçe daha kısadır. DS taramasında femur beklenenin %90 ından daha kısa ölçülürse femur “kısa” olarak değerlendirilir. Ölçülen biparietal çap ile korele olan ölçüm beklenen femur uzunluğudur (65). Bu bulgu fetusların yaklaşık %4 ünde tanımlanabilirken, duyarlılığı etnisiteye göre değişebilir. Düşük riskli gebelerde izole olarak bulunmasının verilen danışmanlığı değiştirecek kadar yüksek bir risk ortaya çıkarttığı düşünülmektedir. Benzer şekilde, belirlenmiş biparietal çapa göre, beklenenin %89 undan daha kısa humerus ölçümü DS riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Tablo-4).

2.1.5.2. İlk trimester sonografi bulguları

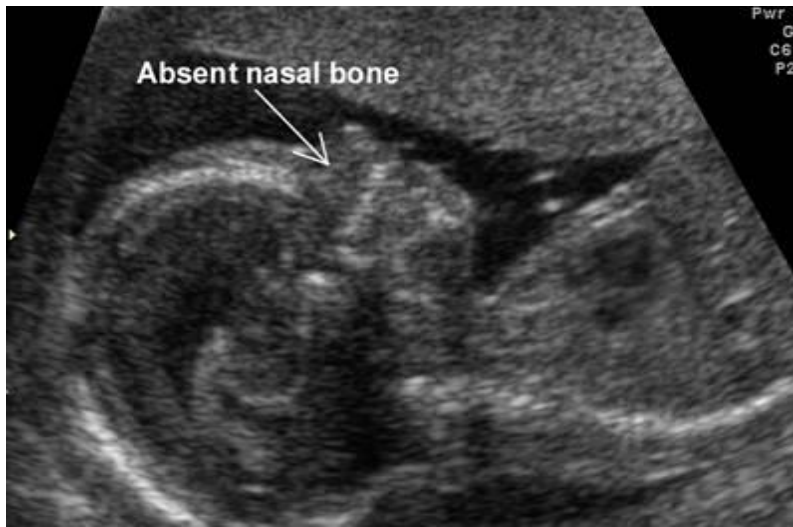
Standart sonografi sırasında kolayca görülebilen ikinci trimester sonografik belirteçlerinden farklı olarak anöploidi ile ilişkilendirilmiş ilk trimester bulgularının tanınabilmesi özel eğitim gerektirir. Fetal NT ölçümü, anöploidi taramasının tüm kadınlara önerilen bir bileşeni haline gelmesi ile eşsizdir. Nazal kemik yokluğu, düz yüz profilini işaret eden geniş frontomaksiller yüz açısı triküs pit kaçağı ve anormal ductus venosus kan akımı artmış DS riski ile ilişkilendirilmiş diğer ilk trimester bulgularıdır (66-71). Bunların her biri ayrıca trizomi 18,13 ve diğer anöploidiler açısından artmış risk ile de ilişkilendirilmiştir.

2.1.5.2.1 Fetal Nazal Kemik

11-14. haftalar arasında yapılan değerlendirmede DS li fetusların yaklaşık üçte ikisinde nazal kemik görülemez (72-74). Günümüzde NT ölçümü dışında eğitim programı düzenlenen tek ilk trimester belirtecidir. Yeterli inceleme için; fetus ekranı kaplamalı, fetal profil ile 45 derecelik bir uygulama açısı olmalı, midsagittal kesitte fetal profil iyi tanımlanabilmeli, burun ucu 3. ve 4. ventrikül izlenmeli, nazal kemik üzerindeki ciltten daha parlak olarak veya cilt ile eşit parlaklıkta izlenmelidir(Şekil-6, Şekil-7).



Şekil 6: Fetal Nazal Kemik (A. ÇANKAYA, sözlü görüşme).



Şekil 7: Fetal Nazal Kemik yokluğu (A. ÇANKAYA, sözlü görüşme).

3. GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

Gebe hastaların bir kısmı gebeliği sırasında ve/veya postpartum dönemde antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar; yüksek derin ven trombozu riski taşıyanlar, prostetik kalp kapakçığı olanlar ve atrial fibrilasyon, sinüs ven trombozu, sol ventriküler disfonksiyon gibi dolaşım sistemi hastalıkları ve fetal kayıp öyküsü olan kadınlardır.

Gebelik sırasında antikoagülan kullanımı potansiyel teratojenik etkiler ve bazı ajanların doz ayarlama gücü ve doğum zamanı geldiğinde yönetim değişikliği gerekliliği nedeni ile düşündürücüdür. Tüm bunlara ek olarak, kronik antikoagülan kullanımı olan ve gebelik planlayan kadınlara warfarinin olası teratojenik etkisinden nasıl sakınılacağı ile ilgili danışmanlık verilmelidir.

3.1. Antikoagülan seçimi

Gebelikte kullanılacak antikoagülan seçilirken hem fetal güvenlik hem de beklenmeyen doğum eylemi başlangıcı, doğum ağrısı kontrolü için nöroxial anestezi kullanımı gibi peripartum maternal durumlar değerlendirilmelidir.

3.1.1. Heparin

Plasentadan geçemediği için fetal antikoagülasyona neden olmadığından gebelikte sık kullanılan bir antikoagülandır.

3.1.1.1. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

Gebeliğin son haftaları haricinde anfraksiyone heparinden ziyade DMAH kullanılması önerilir. Çünkü DMAH anfraksiyone heparinden daha güvenli ve etkilidir (75,76). DMAH nin antikoagülan etkisi daha öngörülebilir düzeydedir ve rutin monitörizasyon gerektirmez (77-79).

3.1.1.2. Anfraksiyone heparin

Kısa etki süresi istediğinde (doğum öncesi veya operasyon öncesi) ve maliyet nedeni ile DMAH yerine tercih edilebilir. Kreatin klirensinin <30 mL/dk olduğu

ciddi renal yetmezliği olan hastalarda anfraksiyone heparin tercih edilmelidir. Çünkü anfraksiyone heparin hem karaciğer hem böbrekten elimine edilirken DMAH nin tamamına yakını böbrekten atılır.

3.1.2. Fondaparinux, argatroban, danaparoid

Herhangi bir heparin türünü kullanamayan hastalarda (heparin induced trombositopenia (HIT)) kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcut olmakla birlikte fetal etkileri üzerine kısıtlı bilgi mevcuttur.

3.1.2.1. Danaparoid

Düşük moleküler ağırlıklı bir heparinoiddir (heparan derivesi). Plasental geçiş yoktur. Gebelikte danaparoid kullanımı hakkındaki bilgi yetersizdir. Daha çok önceki gebelikte HIT öyküsü olan hastalarda kullanılır. (80-83)

3.1.2.2. Fondaparinux

Heparinin aktif bölgesi temel alınarak geliştirilmiş sentetik bir polisakkariddir. Gebelikte kullanımı hakkındaki deneyimler çok sınırlıdır ve plasental geçiş hakkındaki bilgiler net değildir. Örneğin, 15 hastanın dahil edildiği ve 13 gebe kadına fondaparinux tedavisi başlanan bir seride 10 gebelik komplike olmayan gebelik ve sağlıklı bebek doğumu ile sonuçlanırken geri kalan 5 gebeliğin 3 ü düşükle sonuçlanmıştır, 1 tanesi fetal anomali nedeni ile elektif olarak sonlandırılmıştır ve diğer gebelikler muhtemel yetersiz doza bağlı olarak tekrarlayan venöz tromboemboli (VTE) atakları ile komplike olmuştur (84). Başka bir seride ise fondaparinux tedavisi alan ve içlerinden 10 tanesinin DMAH hipersensivitesi olan 12 gebenin ise sonuçları son derece olumludur. Hiçbirinde anormal kanama veya fetal anomali izlenmemiştir (85). American College of Chest Physicians (ACCP) heparine ciddi reaksiyon gösteren ve danaparoid e ulaşamayan gebelerle sınırlı olarak kullanımını önermektedir (83).

3.1.2.3. Argatroban

Argatroban, danaparoid veya fondaparinux a ulaşamayan ve heparine ciddi sensivite gösteren gebelerde kullanılabilecek bir parenteral direkt trombin

inhibitörüdür (86-88). Argatroban kullanımı intravenöz infüzyon şeklindedir ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilmesi gerekir.

3.2. Gebelikte kullanılmasından kaçınılan antikoagülanlar

3.2.1. Warfarin

Warfarin gebelik sırasında kaçınılması gereken bir antikoagülandır. Çünkü warfarin ve diğer K vitamini antagonistleri plasentadan geçebilir ve özellikle 6-12. haftalarda kullanımında ciddi teratojenik etkileri mevcuttur. Ayrıca fetal antikoagülan etkiye sebep olur (89-92). Gebeliğin erken döneminde warfarin kullanımı embriyopatiye sebep olabilirken ilerleyen gebelik haftalarında warfarin maruziyeti intrakranial kanama dahil fetal kanamaya sebep olabilir. Ayrıca warfarinin gebeliğin erken döneminde düşüğe sebebiyet verdiği de bildirilmiştir (93). Ancak mekanik kalp kapakçığı olan gebelerde warfarin kullanımı potansiyel bir seçenek olarak görülür, bu durumda hasta ile maternal ve fetal sonuçlar hakkında ayrıntılı olarak konuşulmalı ve hasta bilgilendirilmeli ve rızası alınmalıdır.

3.2.2. Direkt oral antikoagülanlar (DOACs)

Dabigatran (oral kullanımı olan direk trombin inhibitörü) ve rivaroxaban, apixaban ve edoxaban (oral etkili direkt faktör Xa inhibitörleri) gebelik sırasında fetal etkiler hakkında yeterli bilgi olmadığı için ve hayvan deneylerinde artmış reproduktif risk izlendiği için kullanılmaz (83,94). DOACs ayrıca emziren kadınlarda da kullanılmaz (94).

3.3. Ne zaman DMAH başlamalı

3.3.1. Oral antikoagülanı DMAH ile değiştirme

Kronik oral antikoagülan kullanımı olan ve gebelik planlayan kadınlar warfarinin olası teratojenik etkilerinden sakınmak için gebelik öncesi danışmanlık almalıdır.

3.3.2. Direkt trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörünü DMAH ile değiştirme

Direkt trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörü kullanan kadınlar ise gebe kaldıklarında DMAH ile ilaçlarını değiştirmelidir.

3.3.3. DMAH başlanması

Kronik antikoagölan kullanımı olmayan ama tromboproflaksi nedeni ile gebelikte antikoagölan kullanması gereken kadınlar için, DMAH gebelik tanısı konduktan sonra ilk trimesterde vaginal kanama yoksa başlanmalıdır.

3.4. Uygulama

Genellikle subkutan yolla uygulanır. Ancak anfraksiyone heparin antikoagölasyon için daha sabit bir serum seviyesi hedefleniyorsa veya etki süresinin hızlı sonlanması isteniyorsa intravenöz yoldan uygulanabilir.

3.5. Temel laboratuvar testleri

Tüm hastalarda HIT oluşup oluşmadığının takibinin yapılabilmesi için tedavi öncesi trombosit değerine bakılmalıdır. Tedavi başladıktan sonra 3. günde ve sonrasında iki hafta haftalık takip önerilir. 2. haftadan sonra aylık takip yeterlidir. Hastanın tedavisi sırasında trombozis görülürse yine trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Ayrıca başlangıç serum kreatinin düzeyi de tüm hastalarda kontrol edilmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sıkı takip veya DMAH yerine anfraksiyone heparin tercih edilmesi uygundur.

3.6. Doz ve laboratuvar takibi

DMAH gibi antikoagölanlar da tromboembolizm riskine ve istenen antikoagölasyon seviyesine göre doz seçimi yapılır. Gebelikte heparin dozu değişkendir. Bunun nedeni gebelikle ilişkili kilo alımı ve değişen metabolizmanın farmakokinetik üzerine etkisidir (95-99). Gebe olmayan kadınlara göre gebelerde daha yüksek doz gereklidir (100-102). DMAH ve anfraksiyone heparin için profilaktik ve terapötik dozlar Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Gebelikte heparin kullanımı

Heparin	Antikoagölasyon dozu	Dozaj
DMAH	Profilaktik	Enoxaparin 40mg subkutan (sc), günde 1 kere
		Dalteparin 5000 unite sc, günde 1 kere
	Intermediate	Enoxaparin 40 mg sc, günde 1 kere; gebelik ilerledikçe günde 1 kere 1mg/kg olacak şekilde doz artırılır
		Dalteparin 5000 u sc, günde 1 kere; gebelik ilerledikçe günde 1 kere 100u/kg olacak şekilde doz artırılır
	Terapötik	Enoxaparin 12 saatte 1 kere; 1 mg/kg sc.
		Dalteparin 12 saatte 1 kere; 100u/kg sc.
Anfraksiyone heparin	Profilaktik	5000 u sc; günde 2 kere
	Intermediate	Birinci trimesterda 5000-7500u sc; 12 saatte bir.
		İkinci trimesterda 7500-10000 u sc; 12 saatte bir.
		Üçüncü trimesterda 10000 u sc ; 12 saatte bir.
	Terapötik	aPTT de 1.5-2.5 kat artacak şekilde 12 saatte bir uygulama yapılmalıdır.

3.7. Heparin için antikoagölasyon dozunu tarif etmek için kullanılan terminoloji

3.7.1. Profilaktik doz

Düşük doz antikoagölün demektir. Kanama komplikasyonlarını minimalde tutan ve tromboemboli riskini azaltan en düşük dozdur.

3.7.2. Intermediate doz

Gebelikteki kilo alımına göre profilaktik dozun düzeltilmesine denir.

Profilaktik DMAH dozu normalde sabittir (dalteparin 5000 unite 24 saatte bir, subkutan; enoxaparin 40 mg 24 saatte bir, subcutan) vücut ağırlığına göre düzeltilerek uygulanır (Tablo-5). Standart profilaktik DMAH dozunun intermediate risk grubundaki kadınlarda VTE riskini yeterince azaltmadığı düşünüldüğünden genelde DMAH dozu gebelik ilerledikçe ve vücut ağırlığı arttıkça artırılır. Maximum doz 1mg/kg günde 1 keredir (Tablo-5). Doz arttırım sıklığı vizitler arasındaki süreye göre kişiselleştirilebilir. Bu doz arttırma stratejisinin dayanağı yapılan farmakokinetik çalışmalarda özellikle gebeliğin 20. haftasından sonra çoğu kadında artmış doz gereksinimini gösteren sonuçlardır (95). Profilaktik veya intermediate dozun takibi önerilmemektedir.

Anfraksiyone heparin ise genelde subkutan olarak 12 saatte bir olacak şekilde gebelik ilerledikçe artan dozlarda kullanılır. İlk trimesterde 5000-7500 unite, ikinci trimesterde 7500-10000 unite, üçüncü trimesterde 10000 unite uygulanması önerilir. Eğer aPTT de artış olursa doz düşürülür (103,104). Bazı klinisyenler tüm gebelik boyunca 12 saatte bir 5000 unite subkutan olacak şekilde tedavi düzenler ancak bu doz bazı hastalarda yetersiz kalabilir (101, 105-108). Profilaktik dozda kullanılan anfraksiyone heparinin monitorizasyonu genelde yapılmaz ancak kanama veya trombozla ilgili şüphe varlığında aPTT ile takibi yapılabilir.

3.7.3.Tedavi dozu

Tromboembolik bir hastalığın tedavisi için kullanılan doz anlamına gelir. Ayrıca tromboemboli riski aşırı yüksek olan bazı hastalarda profilaktik doz yeterli olmayacaksa profilaksi tedavi dozunda verilir.

Tedavi amaçlı DMAH dozu vücut ağırlığına göre belirlenir ve 12 saatte bir subkutan olarak uygulanır (Tablo-5). Genellikle enoxaparin 1mg/kg veya dalteparin 100 unite/kg 12 saatte bir şeklinde uygulanmaktadır. Günde tek doz rejimi (enoxaparin 1,5 mg/kg veya dalteparin 200 unite/kg 24 saatte bir) daha yüksek pik değeri ve daha düşük taban etki değeri nedeni ile önerilmemektedir. Takip sırasında monitorizasyon gerekli değildir.

Tedavi amaçlı anfraksiyone heparin dozu: 12 saatte bir subkutan olarak aPTT düzeyine göre belirlenen dozda uygulanır. Eğer hızlı etki bitişi isteniyorsa heparin intravenöz olarak da uygulanabilir. Anfraksiyone heparin monitorizasyonu enjeksiyondan 6 saat sonra bakılan aPTT serum seviyesi ile yapılır. aPTT düzeyi hastanın bazal aPTT değerinin 1.5-2.5 katı olacak düzeyde tutulmalıdır.

3.8. Kanama ve trombozisin önlenmesi

Antikoagülanlar hastanın tromboemboli riskini azaltmak için uygulanır. Ancak risk, tedavi ile azalmasına rağmen gebelikte tamamen yok olmaz hatta artabilir. Gebe hastanın tromboemboli semptomlarını iyi bilmesi gerekir. Böyle bir durum görüldüğünde hekime başvurması veya iletişime geçmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

DMAH veya anfraksiyone heparin kullanan gebelerde kanama ile ilgili takip edilmesi gereken sadece annedir çünkü heparin plasentadan geçemez.

3.9. Komplikasyonların yönetimi

3.9.1 Heparin nedenli kanamanın yönetimi

Ciddi kanama riski olan ve ani sezaryen doğum gerekliliği veya ani başlayan doğum eylemi gelişen hastalarda veya antepartum komplikasyonlar (dekolman plasenta, plasenta previa, büyüme eğilimindeki subkoryonik hematoma) nedeni ile

ciddi kanama riski olan hastalarda veya gebelikle alakalı olmayan ciddi kanamanın hızlı bir şekilde sonlandırılması amacı ile protamin sülfat kullanılabilir. Tekrarlayan küçük dozlarda protamin sülfat kullanılması subkutanöz uygulanan heparinin devam eden absorpsiyonu nedeni ile gerekebilir. DMAH kullanımı sonrası gelişen kanamayı durdurmada protamin sülfat yetersiz kalabilir ancak kanama ciddiye kanamayı azaltmak için kullanılmalıdır.

Minör kanamalar farmakolojik tedaviyi gerektirmez. Ancak kanama persiste ediyorsa mümkünse antikoagülan kesilebilir kanama durduktan sonra tekrar başlanmalıdır. Bu karar kanamanın yerine ve derecesine, antikoagülasyon endikasyonuna göre hematolog ve obstetrisyenin vermesi gereken ortak bir karardır.

Kanaması olan ve VTE profilaksisi nedeni ile antikoagülan tedavi alan hastalarda gerekirse antikoagülan tedavi durdurulup vena kava filtresi uygulanabilir.

3.9.2. HIT şüphesi

Trombositlere karşı gelişen antikorlar nedeni ile gelişen geri dönüşlü bir yan etkidir. Diğer ilaç ilişkili trombositopenilerin aksine HIT antikorları hayatı tehdit eden venöz ve arteriyel tromboza yol açan trombosit aktivasyonuna neden olurlar. HIT doz bağımsız olarak heparin alan herhangi bir hastada görülebilir. Ancak gebelerde insidansı düşüktür (109). DMAH nin HIT e neden olma ihtimali anfraksiyone heparinden düşüktür. Ancak bu durumla ilgili gebeler üzerinde yapılmış çalışma yoktur (77). Heparin tedavisi altında trombositopeni gelişen herhangi bir hastada hemen trombosit sayımı, tromboz belirtileri ve cilt değişikliklerini de içeren iyi bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, gebelikte ılımlı bir trombositopeni görülmesi doğaldır ve her trombositopeni HIT anlamına gelmeyebilir. Bir gebede trombositopeni görüldüğünde HIT den önce gebelikte daha sık görülen diğer trombositopeniye sebep olan durumlar öncelikli olarak taranmalıdır.

3.9.3. Kemik kitlesinde azalma

Birkaç haftadan daha uzun süren anfraksiyone heparin kullanımı kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. Bu nedenle uzun süreli

anfraksiyone heparin kullanan kadınlara kalsiyum ve vitamin D takviyesi yapılması gereklidir. Ayrıca hasta yürüyüş gibi hafif egzersize teşvik edilmelidir.

Anfraksiyone heparin yerine DMAH kullanımının kemik yoğunluğunda azalmayı önleyip önlemediği hakkında kesin bir bilgi yoktur.

3.10. Doğum eylemi sırasında antikoagülan kullanımı

Yüksek riskli durumlar hariç doğum eylemi sırasında antikoagülasyon kullanılmamalıdır (örn: geçirilmiş pulmoner emboliye bağlı azalmış kardiyopulmoner rezervi olan hastalar gibi..).

3.11. Anfraksiyone heparinin değiştirilmesi

Bazı özel durumlar haricinde (mekanik kalp kapacığı olan hastalar gibi) çoğu obstetrisyen gebeliğın 36-37. haftalarında anfraksiyone heparini terapötik dozda DMAH ile değiştirmeyi tercih eder. Bu değişim eğer erken doğum riski söz konusu ise daha erken bir haftada yapılabilir. Eğer hastanın mekanik kalp kapakçığı varsa ilaç değişimi doğumun hemen öncesinde yapılabilir. Anfraksiyone heparinin değiştirilmesi hastanın nöraksiel anestezi alma şansını artırır ve doğumla ilişkili kanama ihtimalini azaltır. Subkutanöz anfraksiyone heparin spontan doğum eylemi başladığında veya indüksiyondan 24 saat önce veya planlı sezaryenden 24 saat önce kesilir (104). Protamin uygulamasına antikoagülanla bağlı beklenmedik ve aşırı kanama olmadığı sürece gerek yoktur.

Doğuma kadar heparin ile antikoagulan tedavisi devam eden ve vaginal doğum yapan kadınlardaki kan kaybı tedavi almayan hastalara göre artmış değildir. Ancak sezaryen ile doğum yapan ve doğuma kadar heparin ile antikoagülan tedavisi devam eden hastalarda kan kaybı ve yara yeri komplikasyonları tedavi almayan hastalara göre daha fazla görülür (110-112).

Nöraksiel anestezi kateteri eğer hasta antikoagülan tedavi alıyorsa spinal veya epidural hematoma riski nedeni ile takılmamalıdır. Bu nedenle doğumdan önce antikoagülan tedavi kesilmelidir. DMAH:

- Profilaktik dozda veriliyor ise en son dozdan 12 saat sonra,

- Intermediate veya terapötik dozda DMAH veriliyor ise son dozdan en erken 24 saat sonra,
- Terapötik veya profilaktik dozda anfraksiyone heparin veriliyor ise aPTT normale döndüğü zaman (bu zaman verilen heparinin dozuna bağlıdır ancak ortalama olarak profilaktik dozdan 6 saat sonra veya terapötik dozdan 12 saat sonra) nöral anestezi uygulanabilir.

3.12. Postpartum dönem ve emzirme

3.12.1. Antikoagülan tedavinin devamı veya tedaviye başlama

Gebeliği sırasında antikoagülan tedavi alan hastaların çoğuna doğumdan sonra tekrar tedavi başlanır bunun olası istisnası antikoagülan tedaviyi fetal kaybı veya düşüğü önlemek için alınan antikoagülan tedavidir.

Halen aktif tedavi periodunda olan akut VTE olgularında veya antikoagülan tedavi gerektiren diğer endikasyonları olan hastalarda anfraksiyone heparin veya DMAH ile beraber warfarin en az 5 gün ve INR istenen seviyeye geldikten sonra 2 gün daha devam edilmelidir.

Anfraksiyone heparin veya DMAH vaginal doğumdan sonra 6. saatte veya sezaryen ile doğumdan sonra 6-12 saat sonra aktif kanama yoksa başlanabilir.

Diğer bir grup hasta gebeliği sırasında antikoagülan tedavi almayan ama VTE profilaksisi için postpartum antikoagülan başlanacak hastalardır. Bu hastalara anfraksiyone heparin veya DMAH profilaktik dozda vaginal doğumdan 6-12 saat sonra sezaryen ile doğumdan sonra ise 12-24. saatler arasında başlanabilir. Postpartum tromboprofilaksi için oral antikoagülan tercih edilecekse warfarin hemen başlanabilir; anfraksiyone heparin veya DMAH INR terapötik aralığa ulaşınca kesilmelidir.

Postpartum antikoagülasyonun süresi altta yatan endikasyona bağlıdır. VTE profilaksisi amacı ile gebeliğinde de antikoagülan kullanan kadınlara postpartum 6. haftaya kadar antikoagülan verilmeye devam edilmelidir.

3.12.2. Emzirme

Anne sütüne geçmediklerinden antikoagülanlar emzirme sırasında kullanılabilir. ACCP emzirme sırasında kullanılabilecek antikoagülanları şu şekilde sıralamıştır (83):

- DMAH
- Anfraksiyone heparin
- Warfarin ve diğer K vitamini antagonistleri
- Danaparoid
- Lepirudin

Vasküler endikasyonlarla düşük doz aspirin kullanımı da önerilmektedir (83).

ACCP tarafından emzirme sırasında kullanılmasının önerilmediği ajanlar ise şunlardır (82):

- Oral direk trombin inhibitörleri
- Oral direk faktör Xa inhibitörleri
- Fondaparinux

Eğer emzirme döneminde antikoagülan kullanımı gerekiyorsa bu ajanlar dışında bir ilaç seçilmelidir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2014 ve Nisan 2017 tarihleri arasında obstetrik ultrasonografi polikliniğine başvuran ve birinci trimester tarama testi yaptıran hastalarla retrospektif olarak dizayn edilmiştir ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Uygulama ve Araştırma Merkezi klinik araştırmalar etik kurul başkanlığı tarafından 2017/06-38 karar numarası ile onaylanmıştır. Hastalar DMAH kullanıp kullanmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. DMAH kullanan ve kullanmayanlar arasındaki fetal NT, maternal serum PAPP-A ve maternal serum serbest β -hCG ye ait MoM değerleri karşılaştırılmıştır. Fetal NT ölçümü kliniğimiz obstetrik ultrasonografi polikliniğinde sertifikalı uzman hekim tarafından yapılmıştır. Biyokimyasal markırlar Bakırköy Dr. Sadi Konuk eğitim ve araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarı tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışma grubuna 18-45 yaş arası kliniğimiz obstetrik ultrasonografi polikliniğine birinci trimester tarama testi yaptırmak için Ocak 2014 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 11w0d-13w6d gebelik haftasındaki herhangi bir sebeple DMAH kullanan ve canlı fetüse sahip gebeler dahil edildi.

Kontrol grubuna ise aynı kriterleri taşıyan ancak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmayan gebeler dahil edildi.

Herhangi bir sebeple DMAH kullanan ancak ikiz gebelik nedeni ile biyokimyasal markır taraması yapılamayan ve ek ilaç kullanımı olan gebeler dışlandı.

Belirtilen tarihler arasında obstetrik ultrasonografi polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu tarihler arasında 66 adet düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan ve kliniğimizde takip edilen gebe değerlendirildi. Bu gebelerden 30 tanesi ilk trimester taramasını kliniğimizde yaptırmadığından çalışma dışı bırakıldı geriye kalan 36 gebenin 2 tanesi ikiz gebelik nedeni ile biyokimyasal tarama yapılamadığından çalışma dışı bırakıldı. Kalan 34 hastanın içinden 9 tanesi ise DMAH dışı ek ilaç kullanımı nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Bu şekilde çalışma grubuna 25 hasta dahil edildi. 25 hastanın 2 tanesi geçirilmiş DVT, 2 tanesi alt ekstremitte variköz venleri, diğer 21 hasta ise tekrarlayan

gebelik kaybı nedeni ile DMAH kullanmaktaydı. Hastaların DMAH kullanma endikasyonları dış merkezde konulmuştu ve hastaların hepsi kliniğimize başvurdıklarında DMAH kullanmaktaydı.

Kontrol grubuna ise obsterik ultrasonografi polikliniğinde birinci trimester tarama testini yaptırmış 45 hasta dahil edildi. Yapılan plot uygulama sonucunda, %80 güç elde edebilmek için ilaç kullanmayan grupta 44, ilaç kullanan grupta 24 olmak üzere toplamda minimum 68 olgu gerektiği saptanmıştır. Güç analizi PASS 15 (2017) ile yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve medyan değerleri verilecektir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılım sergileyen değişkenlerde iki grup karşılaştırması için Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirmeyen değişkenelerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler NCSS 11(Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ile yapılmıştır.

5. BULGULAR

Tablo 6: Demografik veriler

	DMAH kullanan hastalar ortalama± standart sapma	DMAH kullanmayan hastalar ortalama± standart sapma	p
Yaş	29,43±4,73	29,59±4,76	0,898*
Gravida	4,20±1,35	2,31±1,03	<0,0001*
Parite	1,12±0,59	1,13±0,89	0,960*
Abort	2,08±1,28	0,18±0,48	<0,0001*
Yaşayan	0,50±0,64	1,09±0,89	0,004*

*Student t Testi

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının ortalama yaşları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,898).

DMAH kullanan ve kullanmayan grupların ortalama gravida ve abort sayıları arasında anlamlı fark izlenmiştir (sırası ile <0,0001, <0,0001) ve DMAH kullanan grupta gravida ve abort sayısı daha fazladır.

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının ortalama parite sayısı arasında anlamlı fark yoktur (p=0,960).

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının ortalama yaşayan çocuk sayıları arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0,004) ve DMAH kullanmayan grupta yaşayan çocuk sayısı daha fazladır.

Tablo 7: DMAH Kullanan ve Kullanmayan Olguların Birinci Trimester Tarama Testi Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		DMAH Kullanımı		p
		Kullanmayan	Kullanan	
Serbest β -hCG MoM	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	1,23 $\pm$,82	,89 $\pm$,64	0,042**
	Ortanca-(Maksimum-Minimum)	,99-(3,67-,40)	,79-(3,49-,34)	
PAPP A MoM	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	1,38 $\pm$,76	1,28 $\pm$,81	0,461**
	Ortanca-(Maksimum-Minimum)	1,12-(3,59-,34)	1,00-(3,46-,42)	
Crl(mm)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	57,58 $\pm$ 6,70	55,81 $\pm$ 6,14	0,230**
	Ortanca-(Maksimum-Minimum)	57,25-(77,00-44,00)	55,00-(71,00-46,00)	
Nt(mm)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	1,26 $\pm$,15	1,20 $\pm$,15	0,082**
	Ortanca-(Maksimum-Minimum)	1,20-(1,60-1,00)	1,20-(1,60-1,00)	
*Student t Testi **Mann Whitney U testi				

DMAH kullanmayan olguların serbest β -hCG MoM ortanca değerinin ilaç kullanan olguların ortanca değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,042).

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının PAPP A MoM ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,461).

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının Crl (mm) ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,230).

DMAH kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının Nt (mm) ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,082).

6. TARTIŞMA

Kazanılmış veya konjenital trombofililerin ve yine sistemik lupus eritematozusun (SLE) gebelerde birinci ve ikinci trimester anöploidi taramalarında kullanılan belirteç seviyelerini değiştirdiğine dair az sayıda ve tartışmaya açık yayın mevcuttur (113-115). Bu konuda 2011 yılında Tarım ve Ark. tarafından gebeliklerinin başından 36. haftasına kadar DMAH ve 32. haftasına kadar 100mg asetil salisilik asit kullanan gebeler, kontrol hastaları ile karşılaştırılmış birinci trimester tarama testi sonuçlarından sadece NT açısından anlamlı bir fark tespit edildiği gözlenmiş ve DMAH kullanan olguların NT ölçümlerini daha düşük olduğu kannatine varılmıştır. Bu çalışmada CRL, PAPP-A ve hCG açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (114). Wiener ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada kazanılmış ve konjenital trombofilisi olan gebeler kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gebelerin 12 haftadan önce DMAH ile tedavi edildikleri göze çarpmaktadır. Olguların ikinci trimester anöploidi tarama testine ait belirteçlerin MoM değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. HCG ardışık olarak kalıtsal trombofili grubunda 0.87 MoM, edinsel trombofili grubunda 1.35 MoM ve kontrol grubunda 0.99 MoM olmak üzere anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($P=0.038$). Bu çalışmada AFP açısından trombofili ve kontrol grupları arasında fark olmadığı da göze çarpmaktadır (113). Yine kalıtsal trombofili öyküsü olan 50 gebenin incelendiği Derbent ve ark. ait vaka kontrollü çalışmada birinci ve ikinci trimester fetal anöploidi belirteçleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, iki grup arasındaki median değerler hem PAPP-A (0.6 vs 0.9; $P<0.001$) hem de serbest β -hCG (0.9 vs 1.1; $P<0.001$) için anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada birinci trimester tarama testi belirteçlerinin tümünde anlamlı derece farklılık olduğu gözlenmekte olup ikinci trimester hCG median değerleri karşılaştırıldığında belirgin farklılık olduğu bildirilmiştir (0.7 vs 1.2; $P<0.001$) (115). Biz çalışmamızda anlamlı farkı sadece serbest β hCG MoM değerlerinde tespit ettik. Çalışmada vaka sayısının 25 olmasının PAPP-A düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemesine sebep olabileceği gibi çalışma kapsamına alınan gebelerin heterojen bir grup olması da diğer çalışmalardan daha farklı bir sonuç elde edilmesinde etkili olmuş olabilir. Yukarıda belirtilen çalışmalardan tekrarlayan gebelik kayıpları ve kötü obstetrik sonuçlar nedeniyle DMAH kullanan Tarım ve arkadaşlarına ait çalışma bizim

Çalışma grubumuzla daha fazla örtüşmektedir. Zira bizim çalışma grubumuzdaki olguların 2 tanesi alt ekstremite varisleri, 2 tanesi geçirilmiş dvt öyküsü, diğeri 21 hasta ise tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü nedeni ile DMAH kullanan olguları kapsamaktaydı. Yine yukarıda bahsi geçen Wiener ve Derbent'e ait çalışmalarda kalıtsal ve edinilmiş trombofili öyküsü nedeniyle takipte olan hastalar değeriendirilmiştir. Bu olgularda trombofilinin mi yoksa DMAH kullanımının mı birinci ve ikinci trimester tarama belirteçlerinde değeriikliğe yol açtığına dair kesin bir yorum getirmek mümkün değildir. Çalışma sonuçları kalıtsal trombofilileri içeren grupta kontrol gruplarına göre daha düşük hCG sonuçları elde edildiğine işaret etmektedir. Kalıtsal trombofililer kötü obstetrik sonuçlarla birçok çalışmada ilişkilendirilmiştir (115). Birinci trimester gebelik kaybı, preeklampsi, intrauterin geşiime geriliğı ve plasenta dekolmanı bu kötü obstetrik sonuçlar içerisinde yer almaktadır. Plasental vasküler yatakta trombofiliye bağlı trombozun bu kötü obstetrik sonuçlara yol açtığına inanılmaktadır. Yine invitro ve hayvan deneyleri kazanılmış trombofililerle ilişkili antifosfolipit antikorlarının trofoblast hücrelerine bağlanarak hücre hasarına yol aabileği, anjiogenezi baskıladığı ve plasantasyon kusurlarına yol açtığını göstermiştir (115). hCG, plasentada sinsiyo trofoblastlar tarafından üretilmektedir. 10-14. haftalar arasında düşük seviyelerde tespit edilmesi plasentanın küçüklüğü ve başarısız plasantasyonla ilişkilendirilebilmektedir. Hem fraksiyone hemde anfraksiyone heparin kullanımının birinci trimesterde trofoblast invazyonunu baskıladığı kanıtlanmış bir olgudur (115). Bu mekanizma ile DMAH kullanan olgularda hCG MoM değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması beklenebilir. Heparin antifosfolipit antikorlarının trofoblast hücrelerine ve komplemana bağlanmasını azaltmakta plasental apoptozu inhibe etmemekte plasental proliferasyonu da stimule etmektedir. Normal şartlarda heparin kullanımı ile hCG üretiminin hızlanması beklenebilir ancak DMAH kullanımına rağmen trombofiliye bağlı zaten düşük olan hCG seviyeleri normal değerlere ulaşamıyor da olabilir. Çalışmamızda güç analizi yapılmış ve %80 güç elde edilmiş olmasına rağmen vaka sayımız az ve heterojen bir grubu işaret etmektedir. Standart kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde tüm tekrarlayan gebelik kaybı olgularında edinsel trombofililerin araştırılması önerilmemektedir. Bu olgular sıklıkla vasküler tromboza bağlı DVT, inme gibi öyküler ile başvurduklarında inceleme yapılmaktadır. Yine

tüm tekrarlayan gebelik kayıplarında da antifosfolipit antikorlarının taranması sosyal ve maddi sebeplerle mümkün olamamaktadır. Bu sebeplerle çalışmaya katılan olgular heterojen bir yapıya sahip kalmıştır. Çalışmanın yine de heparin kullanan gebelerde birinci trimester anöplodi tarama testlerinde tespit edilen düşük serbest β -hCG MoM değerleri saptandığında; invazif diagnostik testler konusunda ihtiyatlı yaklaşılması yönünde fikir oluşturduğu kanaatindeyiz. Daha fazla sayıda DMAH kullanan, kazanılmış ve edinsel trombofililerin net olarak tanısının konulduğu gebelerde yapılacak çalışmalarla MoM değerleri açısından bir kestirm değerine ulaşmanın mümkün olabileceği ve bu şekilde invazif tanısal işlemlerin sayısının azaltılabileceği düşüncesindeyiz.



7. SONUÇ

Bu çalışmayı yaparak ulaştığımız sonuç; daha geniş çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, DMAH kullanımı birinci trimester tarama testi parametreleri üzerine etkilidir. Bu nedenle tanısal invaziv girişimlerin sayısını arttırabilecek bir bulgu olarak DMAH kullanımının test öncesinde sorgulanmasında fayda vardır.



8. KAYNAKLAR

- 1- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al: An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148(7):886, 1984
- 2- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Practice Bulletin No. 77, January 2007, Reaffirmed 2013c
- 3- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al: First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population: reply. Obstet Gynecol 105(4):901, 2005a
- 4- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 353(19):2001, 2005b
- 5- American College of Obstetricians and Gynecologists: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545, December 2012b
- 6- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al: Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. Obstet Gynecol 119(5):890, 2012
- 7- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med 13(11):913, 2011
- 8- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al: DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 14(3):296, 2012
- 9- American College of Obstetricians and Gynecologists: Invasive prenatal testing for aneuploidy. Practice Bulletin No. 88, December 2007, Reaffirmed 2012a
- 10- Fetal Medicine Foundation, 2004.

- 11- Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, et al: Second trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009925, 2012
- 12- Cuckle H, Benn P, Wright D: Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 29(4):252, 2005
- 13- Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al: First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 349(15):1471, 2003
- 14- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations *J Ultrasound Med* 32(6):1083, 2013a
- 15- Spencer K, Souter V, Tul N, et al: A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(4):231, 1999
- 16- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Norton ME, Biggio JR, et al. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:B2.
- 17- Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:675.e1.
- 18- Mangione R, Guyon F, Taine L, et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:360.) (3) (Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* 2010; 30:93.
- 19- Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2016; 127:979.

- 20- Pham A, Melchior M. Screening for fetal congenital heart disease. *CMAJ* 2017; 189:E468.
- 21- Haak MC, van Vugt JM. Echocardiography in early pregnancy: review of literature. *J Ultrasound Med* 2003; 22:271.
- 22- Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109:376.
- 23- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:288.
- 24- Podobnik M, Singer Z, Podobnik-Sarkanji S, Bulić M. First trimester diagnosis of cystic hygromata using transvaginal ultrasound and cytogenetic evaluation. *J Perinat Med* 1995; 23:283.
- 25- Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, et al. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2006; 107:678.
- 26- Graesslin O, Derniaux E, Alanio E, et al. Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:1442.
- 27- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. 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.
- 28- Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, et al. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107:6,
- 29- Scholl J, Durfee SM, Russell MA, et al. First-trimester cystic hygroma: relationship of nuchal translucency thickness and outcomes. *Obstet Gynecol* 2012; 120:551.

- 30- Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1016.
- 31- Cuckle H: Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1):97, 2000
- 32- Spencer K, Ong C, Skentou H, et al: Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 20:411, 2000
- 33- Tul N, Spencer K, Noble P, et al: Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 19(11):1035, 1999
- 34- Vink J, Wapner R, D'Alton ME: Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol* 36(3):169, 2012
- 35- Bush MC, Malone FD: Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol* 32(2):373, 2005
- 36- Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1192.
- 37- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7:1.
- 38- Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007; 43:177.
- 39- Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free β -human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:198.

- 40- Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al: Pregnancy-associated plasma protein A, free β -hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 104(1):30, 2004
- 41- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:567.
- 42- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: First-trimester maternal serum PAPP-A and free- β subunit human chorionic gonadotropic concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 191(6):1446, 2004
- 43- Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures. *Prenat Diagn* 2015; 35:789.
- 44- Huang T, Dennis A, Meschino WS, et al. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- β human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and α -fetoprotein. *Prenat Diagn* 2015; 35:709.
- 45- Johnson J, Pastuck M, Metcalfe A, et al. First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33:1044.
- 46- Huang T, Boucher K, Aul R, et al. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015; 35:90.
- 47- Lambert-Messerlian, GM, Palomaki, GE, Knight, et al. Dimeric inhibin-A as a marker for Down syndrome in the first trimester. *Am Coll Med Genet*, 2004 Ann Clin Genet Mtg, Mar 4-7, Orlando, FL, Abstr No 63

- 48- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum unconjugated estriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 95(4):334, 1988
- 49- Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, et al: Second trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009925, 2012
- 50- Benn PA, Leo MV, Rodis JF, et al: Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols. *Obstet Gynecol* 93 (5 Pt 1):707, 1999
- 51- Spencer K, Wallace EM, Ritoe S: Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 15(12):1101, 1996
- 52- Vink J, Wapner R, D'Alton ME: Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol* 36(3):169, 2012
- 53- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 106(2):260, 2005
- 54- Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine: First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 115(5):1052, 2010
- 55- Langlois S, Armstrong L, Gall K, et al: Steroid sulfatase deficiency and contiguous gene deletion syndrome amongst pregnant patients with low serum unconjugated estriols. *Prenat Diagn* 29(10):966, 2009
- 56- Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al: Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn* 32(1):3, 2012
- 57- Vintzileos AM, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 172(3):837, 1995
- 58- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al: The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *J Ultrasound Med* 21(10):1087, 2002

- 59- Nyberg DA, Souter VL: Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 27(2):130, 2003
- 60- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. A meta-analysis. *JAMA* 285(8):1044, 2001
- 61- Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 151(8):1078, 1985
- 62- Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al: Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 20(10):1053, 2001
- 63- Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, et al: The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(6):460, 2000
- 64- Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6(3):212, 2010
- 65- Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD: Sonographic identification of second- trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 317(22):1371, 1987
- 66- Borenstein M, Persico N, Kagan KO: Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(1):5, 2008
- 67- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358(9294):1665, 2001

- 68- Faiola S, Tsoi E, Huggon C, et al: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26(1):22, 2005
- 69- Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD: Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 89(9):1071, 2003
- 70- Matias A, Gomes C, Flack N: Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venous blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12(6):380, 1998
- 71- Sonek J, Borenstein M, Daklis T: Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11–13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol* 196(3):271. e1, 2007
- 72- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, et al: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(3):218, 2004
- 73- Rosen T, D’Alton ME, Platt LD, et al: First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 110(2 Pt 1):339, 2007
- 74- Sonek JD, Cicero S, Neiger R, et al: Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 195(5):1219, 2006
- 75- Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34:557.
- 76- Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987; 57:234.
- 77- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688.

- 78- Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:612.
- 79- Litin SC, Gastineau DA. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:266.
- 80- Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70:554.
- 81- Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93:63.
- 82- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:7S.
- 83- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
- 84- Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, et al. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 168:762.
- 85- Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1876.
- 86- Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:749.
- 87- Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19:82.

- 88- Young SK, Al-Mondhiry HA, Vaida SJ, et al. Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1531.
- 89- Howie PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13:349.
- 90- Rutherford SE, Phelan JP. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 1986; 13:719.
- 91- Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315:1390.
- 92- Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet* 1987; 41:566.
- 93- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95:949.
- 94- Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1673.
- 95- Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39.
- 96- Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1998; 352:1904.
- 97- Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 2003; 110:139.

- 98- Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1024.
- 99- Norris LA, Bonnar J, Smith MP, et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004; 92:791.
- 100- Bremme K, Lind H, Blombäck M. The effect of prophylactic heparin treatment on enhanced thrombin generation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:78.
- 101- Dahlman TC, Hellgren MS, Blombäck M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:420.
- 102- Chunilal SD, Young E, Johnston MA, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87:92.
- 103- Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1869.
- 104- James A, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718. Reaffirmed 2017.
- 105- Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:499.
- 106- Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100:3470.
- 107- Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010; 30:253.
- 108- Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1240.

- 109- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401.
- 110- Limmer JS, Grotegut CA, Thames E, et al. Postpartum wound and bleeding complications in women who received peripartum anticoagulation. *Thromb Res* 2013; 132:e19.
- 111- Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 2012; 130:334.
- 112- Snijder CA, Cornette JM, Hop WC, et al. Thromboprophylaxis and bleeding complications after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:560.
- 113- Tarim E, Cok T, Hacivelioglu S, Bagis T. Low molecular weight heparin and first trimester maternal PAPP-A and hCG levels, fetal nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(1):81-3.
- 114- Wiener Y1, Frank M, Neeman O, Kurzweil Y, Bar J, Maymon R. *Isr Med Assoc J*. 2012 Apr;14(4):247-50. Does low molecular weight heparin influence the triple test result in pregnant women with thrombophilia?
- 115- Derbent AU1, Yanik FF, Inegöl Gümüş I, Simavli S, Turhan NÖ. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2177-81. doi: 10.3109/14767058.2012.684105. Epub 2012 May 14. Impact of inherited thrombophilias on first and second trimester maternal serum markers for aneuploidy.

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Fotokopisi

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelikte Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanımının Birinci Trimester Tarama Testi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/150

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Murat Ekin, Ast.Dr.Gülşen Akyıldız		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Yok		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlensel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Kohort Çalışma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülşüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelikte Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanımının Birinci Trimester Tarama Testi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/150

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.06.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	16.06.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	YOK			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
DİĞER:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-06-38		Tarih: 19.06.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Selim Özdemir	Öğretim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2: Tez Konusu Onay Formu

(Tez konu onay formunun akademik kurula gönderildiği form örneği eklenmelidir)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Gülşen Akyıldız 0532 5524312 gulsenulusoy89@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Eğitim Kurumu:	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Uygulama ve Araştırma Merkezi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	17.12.2013
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	07.02.2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Murat Ekin 0532 3156715 muratekinmd@gmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanan Gebelerde Birinci Trimester Tarama Testi Sonuçları

2-Araştırma sorusu: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Birinci Trimester Tarama Testi Sonuçlarını Etkiler mi?

3-Araştırmanın amacı: Düşük molekül ağırlıklı heparinin birinci trimester tarama testi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktaki amacımız tarama testi yapılan hastalarda elde edilen sonuçlara dayanarak gereksiz tanısal işlem yapılmasını önlemek veya tam aksine elde edilen düşük risk veya standart risk sonucu ile anöploid fetüslerin gözden kaçmasını engellemektir.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: 18-45 yaş arası gebe ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan kadınlar
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Dahil edilme kriterleri: 18-45 yaş arasında gebe olmak, birinci trimester tarama testini kliniğimizde yaptırmış olmak, herhangi bir sebeple düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmak, Hariç tutma kriterleri: Çoğul gebelikler, düşük molekül ağırlıklı heparin dışı ilaç kullanımı.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Nukhal Saydamlık, serbest β -hCG, PAPP-A
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Retrospektif Kohort Çalışma
8- Araştırma hipotezi: Düşük molekül ağırlıklı heparin birinci trimester tarama testi sonuçlarını etkiler.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: PASS 15 (2017)
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılım sergileyen değişkenlerde iki grup karşılaştırması için Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirmeyen değişkenlerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, kullanılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler NCSS 11(Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ile yapılmıştır.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Bu konu ile ilgili daha önce yapılmış sınırlı sayıda çalışma olduğundan orijinal bir çalışmadır.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular: Bu çalışmayı yaparak ulaştığımız sonuç; daha geniş çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, DMAH kullanımı birinci trimester tarama testi parametreleri üzerine etkilidir. Bu nedenle tanısal invaziv girişimlerin sayısını arttırabilecek bir bulgu olarak DMAH kullanımının test öncesinde sorgulanmasında fayda vardır.

Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza

10. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gülşen Akyıldız

Doğum yeri ve tarihi: Antalya- 31.10.1989

Uyruğu:TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sümer Mah. Prof. Dr. Turan Güneş Cad. Sahilpark
Evleri B-4 blok Daire: 44 Zeytinburnu/İSTANBUL 0532 552 43 12

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2013-2018 T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

2007-2013 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Türkçe Tıp Bölümü

2003-2007 Antalya Adem Tolunay Anadolu Lisesi

1995-2003 Antalya Ahmet Bileydi İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2013-2018 Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2018 T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanlık
Öğrencisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: -

Ödüller: -

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminerler: -

Katıldığı paneller (panelist olarak): -

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: -

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar: -

Diğer üyelikleri: -