

Fetal Kromozom Anomalisi Tarama Testleri

Ayşegül ÇINAR KUŞKUCU *

ÖZET

1980'lerin başına dek fetal kromozom anomalilerinin tanısına yönelik uygulanan invaziv tanı yöntemi endikasyonları anne yaşı ve ailede kromozom anomalisi öyküsü olmasındı. Kromozom anomalileri içinde en sık görülen Down Sendromunun (DS) anne yaşı ile ilişkisi olmasına karşın, DS'li gebeliklerin yaklaşık % 75'inin 35 yaşın altındaki kadınlarda görülüyor olması kromozom anomalilerine yönelik tarama testlerinin gelişimini hızlandırdı. Anne serumunda düşük alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin DS ile ilişkilendirilmesini sırasıyla insan koryonik gonadotropin (hCG) ve konjuge olmayan östriol (E3) ve inhibin-A ölçümlerinin izlediği biyokimyasal belirteçlere dayalı ikinci trimester tarama testi geliştirildi. DS yakalama oranı yaklaşık % 81 ve yanlış pozitifliği % 5 olan bu test koryon villüs biyopsisine (CVS) olanak vermediğinden 1990'larda ilk trimester tarama testi geliştirildi. İki ayrı belirteç kullanıldı; sonografik, biyokimyasal. Ense saydamlığı (nuchal translucency = NT) ve anne serumunda pregnancy associated protein (PAPP-A) ve BhCG ölçümlerinin birleşimiyle testin DS yakalama oranı % 87'lere ulaştı. Sonraki yıllarda ilk ve ikinci trimester tarama testlerinin birleştirildiği entegre ve ardışık testler geliştirildi. Gebelik takibi sırasında fetal kromozom anomalisi taramasında seçilecek yöntemin belirlenmesindeki en önemli etken eldeki olanaklardır. İlk trimester taramasında NT ölçümü için deneyimli uzman ve yeterli teknik donanım gerekir. Entegre ve ardışık testlerin maliyetleri yüksektir. Bu nedenle günümüzde halen en yaygın kullanılan ikinci trimester tarama testidir. Tarama testi sonuçları teste özgü eşik değerinin üstünde çıkan sonuçlar için pozitif altındaki sonuçlar içinse negatif olarak belirtilir. Bu sonuçların fetüste hastalık varlığı ya da yokluğu değil hastalık riskine yönelik olduğu belirtilmelidir. Genetik danışma prenatal tanı hakkında bilgilendirici olmalı, yönlendirici olunmamalıdır.

Anahtar kelimeler: kromozom anomalisi, tarama testleri

SUMMARY

Until 1980s the only indications of invasive diagnosis of fetal chromosomal abnormalities were maternal age and family history of chromosomal abnormality. Down Syndrome (DS) is the most frequent fetal chromosome abnormality. Although it is associated with increased maternal age, approximately 75 % of pregnancies with DS are seen in women younger than 35 and screening tests development for fetal chromosomal abnormalities, has accelerated. Therefore second trimester screening tests developed by using maternal biochemical markers such as alpha-fetoprotein (AFP) human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (E3) and inhibin-A which is associated with DS. It has a %81 detection rate with % 5 false positive. However, it doesn't allow for chorion villus sampling (CVS) first trimester was developed in 1990s. 2 markers were used ; sonographic and biochemical. Combination of nuchal translucency and maternal serum levels of pregnancy associated protein (PAPP-A) and BhCG the detection rate increase to % 87. Recently the first and second trimester screening tests are combined in integrated and sequential tests Screening strategy chosen will depend on the opportunities. For the first trimester screening there is a need of expert for NT measurement and to have adequate technical equipment. Sequential and integrated tests aren't cost-effective. Therefore, the second-trimester screening test is still most widely used. Screening test results specified over the cutoff level as positive, below the cutoff as negative. Screen positive doesn't mean that the fetus is affected, it means high risk for disease of interest. The genetic counseling should be nondirective informative for prenatal diagnosis.

Key words: chromosomal abnormalities, screening tests

Geçmişte fetal kromozomal anomalilerin antenatal taramasında anne yaşı ve çocuklarında ya da ailelerinde var olan kromozom anomalisi öyküsü kullanılırdı (1,4,5,28). İnvaziv prenatal tanı yalnızca bu iki endikasyon için geçerliydi. Ancak, 1980'lerin başında anne serumundaki AFP değerlerinin fetal kromozom anomalileriyle bağlantısı fark edildiğinde klinik uygulamada yeni bir dönem başladı; rutin taramalar. Yıllar içinde anne serumundaki çeşitli belirteçlerin ölçümü ve bunlara sonografik belirteçlerin de eklenmesiyle fetal anöploidilerin taranması açısından

duyarlılığı yüksek tarama stratejileri geliştirildi.

Kromozom Anomalileri

Anöploidi olarak tanımlanan sayısal kromozom anomalileri, gebeliklerde sık rastlanan bir durum olup, ölümcül süreçten tamamen benin klinik sürece kadar değişen geniş bir yelpazededir. Fetal anöploidilerin büyük çoğunluğu birinci trimesterin erken dönemlerinde spontan 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.

Alındığı tarih: 22.3.2010

Kabul tarihi: 14.4.2010

* S. B. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi, Uzm. Dr. (MD, PhD.)

Anöploidiler içinde en sık görülen Down Sendromu (DS) olarak da bilinen Trizomi 21'dir. Prenatal tanı ve tıbbi tahliyenin yapılmadığı gelişmiş 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 anöplodileri Turner Sendromu (45,X) ve Klinefelter Sendromu (47,XXY) 1/1000 sıklığında görünmekle birlikte klinik süreç daha iyi prognozlidir.

Tarama ve Tanı Testleri

Her ne kadar her ikisinin de sonuçları için "pozitif" veya "negatif" tanımlarının kullanılmasına karşın tarama ve tanı testlerinin arasında temel bir fark bulunmaktadır. Tarama testleri özgün bir hastalık açısından yüksek riski taşıyabilecek ve ileri tetkiklere yönlendirilecek kişileri, sağlıklı kişilerden ayırt etmeye yöneliktir ⁽¹⁰⁾. Bu nedenle tarama testleri tanı amaçlamaz, buna karşın maliyeti yüksek, riskli tanı işlemlerini uygulamayı ve tedavi maliyetlerini kısıtlamayı amaçlar. Tanı testleri ise kişide araştırılan hastalığın varlığı ya da yokluğunu belirler.

Fetal kromozom anomalileri içinde en sık gördüğümüz DS, zeka geriliği ve organ anomalileriyle seyreden ve yaşam boyu bakıma ihtiyaç gerektiren bir hastalıktır. DS gibi diğer kromozom anomalileri için de tablo benzer, hatta daha ağırdır. Fetal Kromozom anomalilerinin prenatal tanısı invaziv girişim gerektiren koryon villüs biyopsisi, amniyosentez, kordosentezdir. Bu invaziv girişimlerin hem maliyeti yüksek hem de kendilerine ait gebelik kaybı riskleri vardır. Bu nedenle prenatal tanı öncesi bir tarama testi uygulanması yararlıdır.

İleri anne yaşı ile arasındaki bağlantı bilindiği için 1980'lerin ortalarına kadar 35 yaş ve üzerindeki gebelikler ile önceki gebeliklerinde kromozom anomalisi öyküsü olması prenatal tanı için tek başına yeterli endikasyon sayılmaktaydı. Ancak, fetal anöploidlerin yaklaşık % 70'inin 35 yaşın altındaki gebeliklerde görülmesi ve ileri anne yaşının tek başına prenatal tanı açısından giderek zayıf bir belirteç olarak düşünülmesi nedeniyle her iki grup için de fetal kromozom anomalisi taranmasına yönelik anne serumundaki belirteçlerin ölçümüne dayalı tarama testleri

tüm gebelere sunulmaktadır. Bu temel belirteçler etkilenmiş gebeliklerde dağılımları sınırın üstü ya da altında bir değer olabilen değişkenlerdir. Büyük çoğunluğu anne serumunda ölçülen belirteçlerdir. Bunlara ek olarak sonografik ölçümler de tarama testlerinde giderek yaygın bir şekilde yerini almaktadır.

İkinci Trimester Tarama Testi

On beşinci ile 20. gebelik haftasında 3 ya da 4 farklı biyokimyasal belirtecin kullanıldığı tarama testidir. Bu tarama testinde DS ve Trizomi 18 gibi kromozom anomalilerinin yanı sıra Nöral Tüp Defekti (NTD) açısından da risk belirlenebilmektedir ⁽⁸⁾.

İlk kez 1984'te Merkatz ve ark. anne serumunda düşük alfa fetoprotein (AFP) değerlerini Down Sendromu ile ilişkilendirmiş ve bunun 35 yaş altı gebelerde Down Sendromu tarama testinde kullanılabilir bir biyokimyasal belirteç olduğu bildirmiştir ^(8,16). Serum AFP'sinin kromozom anomalilerinin genelinde ve özellikle DS'li gebeliklerde eşğin altında bir değerde olduğu bilinmektedir. Düşük AFP değerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte fetal hepatik gelişimin tamamlanamamasını yansıttığı düşünülmektedir. Anne yaşı ile serum AFP değeri kombine edilerek değerlendirme yapıldığında, 35 yaşın altındaki kadınlarda Down sendromunu saptama oranı % 25-33 olurken, yalancı pozitiflik oranı % 5 civarında bulunmaktadır ⁽¹⁸⁾.

1987'de Bogard ve ark. DS'li gebelerde insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyinin normal gebelere oranla 2-2,5 kat artmış olduğunu bildirmiştir. Bu artışın nedeni tam olarak belirlenemese de DS'li gebeliklerde plasental gelişim yetersizliğine bağlanmıştır. Yine aynı yıl Wald ve ark., 77 DS'li fetus taşıyan gebenin ikinci trimester hCG değerini retrospektif olarak değerlendirmiş ve anne yaşı ile hCG değerlerinin kombine edilmesi halinde Down sendromlu bebeklerin % 60'ının saptanabileceğini ve yalancı pozitiflik oranının % 6.7 olduğunu bildirmiştir ^(16,18).

1988'de Canick ve ark., DS'li gebeliklerde anne serumunda konjuge olmayan östriol (E3) düzeyinin de AFP gibi normal gebeliklere göre düşük olduğunu göstermiştir ⁽¹⁸⁾.

1990'ların başında anne serumunda AFP, hCG ve E3 kullanılarak bir tarama testi oluşturulmuştur. Bu biyokimyasal belirteçlerin değerleri, aynı gebelik haftasındaki anne serumunda ölçülen değerlerin ortalamasıyla hesaplanan çoklu ortalama ("Multiple of median", MOM) olarak belirtilir⁽¹⁵⁾. DS'li gebeliklerde anne serumunda AFP değeri, ortalama 0,74 MOM'a düşer. hCG ortalama 2,06 MOM'un üzerine çıkarken, E3 de AFP gibi düşüktür ve ortalama 0,75 MOM veya altındadır. Tüm bu belirteçler, anne yaşına bağlı riskle kombine edildiğinde DS yakalama oranı yaklaşık % 65 ve yanlış pozitiflik oranının % 5 olduğu belirtilmektedir. Trizomi 18 tanılı gebeliklerde her 3 belirteç de düşük değerdedir ve yakalama oranı yaklaşık % 70'tir.

Son yıllarda inhibin A'yı da ekleyerek oluşturulan 4'lü testle DS yakalama oranı % 80'e çıkmıştır. DS'li gebeliklerde inhibin A'nın da yükseldiği, ortalama 1,77 MOM ve üzerinde olduğu, ancak Trizomi 18 riskinin hesaplanmasında kullanılmadığı da bildirilmiştir.

Çoğul gebeliklerde ikinci trimester tarama testlerinin etkinliği düşük olup, Down Sendromu yakalama oranları yaklaşık % 47'lere düşmektedir⁽⁶⁾. Bunun nedeni de özellikle bir fetüste olan anomali durumunda bu fetüse ait belirteçlerin normal olan fetus tarafından gölgelenmesi olarak belirtilmektedir. Çoğul gebeliklerde yapılmış olan tarama deneyimleri sınırlı olup pek çok merkez çoğul gebeliği olan kadınlara bu tarama testini önermemektedir.

Bu tarama testinin dezavantajı, gebeliğin ikinci trimesterinde uygulanıyor olması dolayısıyla koryon villüs biyopsisi uygulama olanağını ve erken tanı seçeneğini kısıtlamasıdır. Bu da, daha erken dönemde kullanılabilecek bir tarama testinin geliştirilmesine yol açmıştır⁽¹⁰⁾.

İlk Trimester Tarama Testi

Erken prenatal tanı uygulamasına olanak veren ilk trimester tarama testleri 1995'ten itibaren uygulamaya geçmiş ve giderek yaygınlaşmaya başlamıştır.

Biyokimyasal ve sonografik belirteçlerin bir arada kullanılmasından dolayı bu test, ikili tarama testi olarak da tanımlanmaktadır.

Gebeliğin 10 ila 13. haftalarında anne serumunda pregnancy associated protein A (PAPP-A) ve serbest insan koryonik gonadotropini (free β hCG) ölçülür. Bu ölçümler yine çoklu ortalama (MOM) ile belirtilir. DS gebeliklerde anne serumunda PAPP-A değerinde düşüş gözlenir. Özellikle 10. haftada daha duyarlı olup, gebelik haftası ilerledikçe duyarlılığını yitirir. β hCG de ikinci trimestredeki gibi yüksektir⁽²⁶⁾. DS'li gebeliklerde bu belirteçlerin MOM değerleri gebelik haftasına göre farklılık gösterse de yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre PAPP-A yaklaşık 0,45 MOM, β hCG yaklaşık 2,0 MOM olarak bildirilmiştir^(15,29).

İlk kez Nicholaides ve ark. tarafından sonografik belirteç olarak belirtilen ense saydamlığı (Nuchal translucency= NT) ölçümü, fetüsün ensesinde sınırları belirgin sıvı dolu alanı tanımlar⁽²¹⁾. Bu ölçüm, ciltaltı ödeminin fetüs ensesinde ölçülebilecek durumda olduğu dönem olan 11 ila 13. haftalar arasında yapılır. Bu alan tüm fetüslerde bulunur. NT'de artışın kromozom anomalileri ile birliktelik gösterdiği belirlenmiştir. NT'de artış, yaklaşık 3 mm'nin üzerindeki ölçümleri tanımlar. DS'li gebeliklerin % 50'sinde NT, 3-4,5 mm arasındadır. Trizomi 13'lü fetüslerin yaklaşık % 60'ı, Trizomi 18'li fetüslerin yaklaşık % 75'i ve Turner Sendromlu fetüslerin % 90'ında NT 4,5 mm üzerindedir⁽¹²⁾. DS'de artışın nedeni bilinmemekle birlikte, hücresel matriks bileşimi, anormal veya gecikmiş lenfatik sistem gelişimi ya da kardiyak yetersizliğin olası nedenler olabileceği düşünülmektedir. Genelde tek başına kullanılmamakla birlikte, ölçümün 4 mm üzerinde ya da kistik higroma görülmesi gibi, bazı durumlarda biyokimyasal belirteçlere bakılmadan da prenatal tanı önerilebilir. Tek başına ense saydamlığı ölçümünün DS yakalama oranı yaklaşık % 70 ve yanlış pozitiflik oranı da % 5'tir⁽⁸⁾.

Ancak, sonografik ve biyokimyasal belirteçlerin birlikte kullanılması DS yakalama oranı % 90'lara kadar çıkarken yanlış pozitiflik oranı yaklaşık % 3-5'tir^(13,17,25).

İlk trimester tarama testinin DS yakalama oranının ikinci trimester tarama testine oranla daha yüksek olması ve erken dönemde belirlenebilen riske yönelik erken gebelik haftalarında uygulanan invaziv prenatal tanı yöntemi olan koryon villüs biyopsisine olanak sağlayabilmesi en önemli avantajlarıdır⁽¹⁰⁾.

Ancak, sonografik ölçümlerin deneyimli uzmanlar ve belli standartlara sahip teknik ekipman gerektirmesi, buna bağlı olarak maliyeti yüksek olan bir tarama olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

Çoğul gebeliklerde de fetal kromozom anomalisi taraması için ilk trimester tarama testinin NT ve biyokimyasal belirteç ölçümlerinin birlikte yapılması önerilmektedir. Kombine taramanın DS yakalama oranı yaklaşık % 85 yanlış pozitifliği yine % 5'tir (6,23).

İki Tarama Testi de Yapılmalı mı?

İlk ve ikinci trimester tarama testleri ayrı ayrı yapıldığında anöploidi yakalama oranının arttığı, ancak yanlış pozitifliğin de arttığı ve buna bağlı gereksiz invaziv prenatal tanı yapıldığına dair görüşler vardır (2). Bu nedenle ilk trimester tarama testi yaptırmış gebelere ikinci trimester tarama testi önerilmemelidir. Ancak, eğer olanak varsa ve gebe yüksek yakalama oranı olan bir tarama testi isterse ilk ve ikinci trimester tarama sonuçlarının birleşiminden oluşan entegre (integrated) ya da ardışık (sequential) tarama testi uygulanabilir.

1999'de Wald ve ark.'nın geliştirdiği entegre test, ilk ve ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan belirteçlerin değerlendirilmesine dayanır (24). Bu testte sonuçlar her iki test tamamlandıktan sonra rapor edilir. FaSTER (first- and second trimester Evaluation of Risk) çalışmalarında DS yakalama oranı % 96'lara çıkmaktadır (7). Bu testte amaç düşük yanlış pozitiflikle yüksek duyarlılık elde etmek ve buna bağlı normal gebeliklerin invaziv girişime bağlı gelişebilecek kayıpları daha da azaltmaya yöneliktir. Ama testin sonuçlanmasının 3-4 hafta gibi uzun zaman alması, erken prenatal tanı yöntemlerinin kullanılmasına olanak vermemesi ve de gebenin ikinci trimester tarama testine gelememesi durumunda testin sonuçsuz kalması da dezavantajlar olarak değerlendirilebilir.

Ardışık test, entegre testin dezavantajlarına çare bulmak amacıyla geliştirilmiştir. Burada ilk trimester tarama testinin sonucu ailelere bildirilir. Bu testte izlenebilecek üç yol vardır; 1. Bağımsız Ardışık (independent), 2. Aşamalı Ardışık (stepwise), 3. Rastlantısal Ardışık (contingent)

Tablo 1. Down Sendromu tarama testleri ve yakalama oranları.

Tarama testi	Yakalama oranı (%)	Yanlış pozitiflik (%)
İlk trimester		
• NT ölçümü	64-70	5
• NT ölçümü + PAPP-A ve BhCG	82-87	5
İkinci Trimester		
• Üçlü Tarama (AFP, hCG, E3)	69	5
• Dörtlü Tarama (AFP, hCG, E3, InhA)	81	5
İlk ve İkinci Trimester		
• Entegre (NT, PAPP-A, dörtlü tarama)	94-96	5
• Ardışık		
1. Bağımsız	94-98	8
2. Aşamalı	95	3-5
3. Tesadüfi	90-95	3-5

Bağımsız ardışık testte ilk trimester tarama testinde elde edilen risk ikinci trimester tarama testinde kullanılmaz. Bu nedenle de yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Ancak, her iki tarama testin de pozitif olmasının bu yöntemin DS yakalama oranını % 98'lere çıkardığı bildirilmiştir (19,21,27).

Aşamalı ardışık testte ilk trimesterde elde edilen risk, ikinci trimester taramasında da kullanılır. Böylece ikinci trimester tarama testinin güvenilirliği artar. Hermann ve ark. çalışmalarında bağımsız ve aşamalı testleri karşılaştırılmış ve sonuçta bağımsız testin DS yakalama oranının daha yüksek, ancak yanlış pozitifliğinin de aşamalı teste oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (21,27).

Rastlantısal ardışık testte ilk trimester tarama testinde riski yüksek olan gebeler prenatal tanıya yönlendirilir. Çok düşük riski olan gebelere ikinci trimester tarama testi yapılmaz. Eğer yüksek olmayan kuşkulu risk varsa, ikinci trimester taramasına alınır. Bu testin de DS yakalama gücü -özellikle erken gebelik haftasında- diğer testlere oranla daha yüksektir.

Geliştirilen bu testlerin dezavantajı yüksek maliyetleridir.

Tarama Testlerini Kimlere Önerilir ve Hangisi Yeğlenir?

Her ne kadar tarama testleri başlangıçta 35 yaş altındaki gebelerin taramasına yönelik geliştirilmişse de amaç, invaziv prenatal tanı testlerinin daha etkin

uygulanması olduğu için son yıllardaki uygulamalar yaşa bakılmaksızın her gebeye tarama testi önerilmesine yöneliktir⁽⁹⁾. Seçilecek tarama testinin belirlenmesinde çeşitli faktörler rol oynar bunlar; gebenin yaşı gebelik haftası, aile öyküsü, prenatal tanı riskleri ve erken tıbbi tahliye isteği gibi gebeye bağlı faktörlerin yanı sıra⁽¹¹⁾ tarama testlerinin avantaj ve dezavantajları ama belki de en önemlisi eldeki olanaklardır^(1,4).

Hangi tarama testlerinin uygulanacağını belirlemede en önemli hedef, yüksek yakalama oranı ve düşük yanlış pozitiflik oranı olmalıdır (Tablo 1).

İkinci hedef olabildiğince erken gebelik haftasında uygulanacak bir taramayı seçmektir. Riskin daha erken belirlenebilmesi, daha erken prenatal tanı olanağını sunar. Anöploidi belirlendiği takdirde gebelik sonlandırılması da daha erken ve daha güvenli olur.

Ancak, pratikte uygulanacak tarama testlerinin belirlenmesinde en önemli nokta hangi olanaklara sahip olduğunuzdur. Erken ve yakalama oranı yüksek tarama testi olan ilk trimester tarama testi için sonografik belirteç içermesine bağlı olarak, ölçümleri yapacak eğitim ve deneyimli bir uzmana, aynı zamanda yeterli teknik özelliklere sahip cihaza da gereksinim vardır. Bunun dışında koryon villüs biyopsisi açısından da deneyimli ekibin olması gerekir, aksi takdirde erken tarama testinin bir anlamı olmaz.

İkinci trimester tarama testleri, yaklaşık 14 yıldır uygulama kolaylığı ve maliyet etkinliği açısından daha yaygın kullanılmaktadır.

Tarama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Genetik Danışma

Tarama testlerinin matematiksel sonuçları, her gebelik haftası için ölçülen biyokimyasal ve sonografik belirteçlerin MOM değerlerinin gebelik haftası, gebenin yaşı, ağırlığı, diyabet öyküsünün olup olmadığı, sigara içimi gibi değişkenlerle yapılan istatistiksel hesaplama sonucunda ulaşılan bir orandır. Bu oran, risk olarak tanımlanır. Bir de her tarama testinin belirli bir eşik değeri (cutoff) vardır. Bu değer, her tarama testi için ayrı olup, laboratuvara göre değişmekle birlikte esas olarak uygulanacak olan prenatal tanı yönteminin riskine dayalı olarak belirlenir. İlk

trimester tarama testinde yaklaşık 1/150, ikinci trimester tarama testinde 1/250'dir⁽¹⁵⁾. Belirlenen riskin, DS ve Trizomi 18 için belirlenmiş eşik değerlerinin üzerinde olması durumunda test pozitif olarak raporlanır. Bu oranın altında gelen risklerse, negatif olarak bildirilir.

Her iki durumda da ailenin bilgilendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar vardır.

Öncelikle tarama testlerinin tanı testi olmadığı ve testin pozitif olmasının fetüste bir anomaliyi belirtmediğini, ancak potansiyel anomali riskinin beklenen orana göre yükseldiğinin çok net bir şekilde ifade edilmesi gereklidir. Bunu yanı sıra tarama testi negatif gelen çiftlere de fetüste kromozom anomalisi görülme olasılığının az da olsa olabileceğinin ve hiçbir zaman sıfır olmadığı belirtilmesi de son derece önem taşımaktadır.

Otuz beş yaşın üzerinde ancak tarama testi negatif gelen gebelere genetik danışma verilirken ileri yaş riskinin de belirtilmesi gerekir.

Her durumda ailelere prenatal tanı olanakları anlatılmalı, bu anlatımda kişisel yorumlardan ve de yönlendiricilikten kaçınılmalıdır. Sonuçta prenatal tanı kararının test sonucu ne olursa olsun aileye ait olduğu unutulmamalıdır^(14,22).

KAYNAKLAR

1. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** ACOG practice bulletin- Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109:217-26.
2. **Benn P, Wright D, Cuckle H.** Practical strategies in contingent sequential screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25:645-52.
3. **Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH.** One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219-25.
4. **Burgin KB.** Prenatal genetic screening. *J Midwifery Womens Health* 2008; 53(4):391-2.
5. **Cleary-Goldman J, Morgan M, Malone FD, Robinson NJ, D'Alton ME.** Schulkin J Screening for Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 2006; 107:11-7.
6. **Cleary-Goldman J, Berkowitz RL.** First trimester screening for Down Syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29:395-400.
7. **Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Ferreira JC, Dugoff L, Craigo SD, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME.** Contingent screening for Down Syndrome-result from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2008; 28:89-94.
8. **Discroll DA, Gross SJ.** Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009; 11:818-21.
9. **Discroll DA, Morgan MA, Schulkin J.** Screening for Down Syndrome: changing practice of obstetricians. *Am J Obstet Gyn* 2009.

10. **Fuchs KM, Peipert JF.** First trimester Down Syndrome screening: Public health implications. *Semin Perinatol* 2005.
11. **Grant SS.** Options for Down Syndrome screening: What will women choose? *J Midwifery Womens Health*. 2005 May-Jun; 50(3):211-8.
12. **Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH.** Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107:6-10.
13. **Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahotas D, Nicolaides KH.** Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein. *A Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:618-24.
14. **Kobelka C, Mattman A, Langlois S.** An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen positive maternal serum screen result. *Prenat Diagn* 2009; 29:514-9.
15. **Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME.** First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-Trimester or Second-Trimester Screening or Both, for Down Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(19):2001-11.
16. **Marcus-Braun N, Brick O, Manor E, Segal D, Harari G, Toma I, Shalev S, Borochowitz Z.U, Yaron Y, Sharony R, Itzhaky D, Shtoyerman R, Appelman Z, Braun G.** Dependence of maternal serum AFP / hCG median ratios on age of gestation: comparison of trisomy 21 to euploid pregnancies. *Prenat Diagn* 2009.
17. **Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O.** Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:221-6.
18. **Önderoğlu L, Kabukçu A, Aktaş D, Kaşifoğlu MA, Balcı S, Gökşin E.** İkinci trimester anne serumunda Alfa-fetoprotein, koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down Sendromu taramasında etkinliği *perinatoloji dergisi* 1996; 4:117-120.
19. **Platt LD, Grene N, Johnson A, Zachary J, Thom E, Krantz D, et al.** Sequential pathways of testing after first trimester screening for trisomy 21. First Trimester Maternal serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency (BUN) Study Group. *Obstet Gynecol* 2004; 104:661-6.
20. **Reddy UM, Wapner RJ.** Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. *Clin Obstet Gyn* 2007; 50:442-53.
21. **Rosen T, D'Alton ME.** Down Syndrome screening in the first and second trimesters: What do the data show? *Seminars in perinatology* 2006.
22. **Rowe RE, Garcia J, Davidson LL.** Social and ethnic inequalities in the offer and uptake of prenatal screening and diagnosis in the UK: a systematic review. *Public Health* 2004; 118:177-89.
23. **Shaw S-W, Hsu J, Lee C, Hsiao C, Chen C, Hsieh T, Cheng P.** First- and second-trimester Down Syndrome screening: current strategies and clinical guidelines Taiwan. *Obstet Gynecol* 2008; 47:157-61.
24. **Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK.** Integrated screening for Down Syndrome based on tests performed during first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341-7:461-7.
25. **Wapner R, Thom E, Simpson JL, Silver R, Filinks K, Platt L, et al.** First-trimester screening for trisomies 21 and 18 *N Engl J Med* 2003; 349-15:1405-13.
26. **Wenstrom K.** First-trimester Down Syndrome screening: Component analytes and timing for optimal performance. *Semin Perinatol* 2005; 29:195-202.
27. **Wenstrom K.** Evaluation of Down Syndrome screening strategies. *Semin Perinatol* 2005; 29:219-24.
28. **Yararbaş K, Ilgın-Ruhi H.** Prenatal tanı Türkiye klinikleri. *J Med Sci* 2006; 26:666-74.
29. **Zournatzi V, Dandilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos A, Tzafettas J.** Aprospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome *Hippokratia* 2008; 12(1):28-32.