

İLERİ MATERNAL YAŞ GRUBUNDAKİ GEBELERDE ARTMIŞ ANÖPLOİDİ RİSKİNİ BELİRLEMEDE ULTRASONOGRAFIYLA DÜZELTİLMİŞ YAŞ RİSKİNİN RUTİN KARYOTİP ANALİZİ İLE MALİYET KARŞILAŞTIRILMASI

T. Umut Kutlu DİLEK, Hüseyin DURUKAN, Filiz ÇAYAN, İlay ÖZTÜRK, Arzu DORUK, Saffet DİLEK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin

ÖZET

Amaç: 35 yaş üzeri gebelerde ultrasonografi ile düzeltilmiş yaşa bağlı Down sendromu riskinin maliyet-etkinliğinin belirlenmesi.
Gereç ve yöntem: Çalışma üçüncül merkezde gerçekleştirilen retrospektif bir çalışma olup 35 yaş üzeri toplam 572 olguya ait veriler gözden geçirilmiştir. Bu 572 olguya ait yaş riskleri 16-22. Gebelik haftaları sırasında yapılan genetik ultrasonografi sonrasında düzeltilerek 3 gruba ayrılmıştır. Buna göre düzeltilmiş riski 1/300' den daha yüksek olan olgular yüksek riskli, 1/301-1/800 arasında olanlar orta riskli, 1/801 ve daha düşük olanlar düşük riskli olarak adlandırılmıştır. Amniyosentez yapılmış olan tüm olguların karyotip sonuçları ve bunların risk gruplarına dağılımı, toplam işlem maliyetleri ve bir Down sendromu saptamak için gereken harcama hesaplanmıştır.

Bulgular: Olgular yaş riskine göre sınıflandırıldığında, 134 olgu (% 23,3) orta riskli, 438 olgu (% 76,7) yüksek riskli olarak adlandırıldı. Ultrasonografi sonuçlarına göre yaş riski düzeltildiğinde 257 olgu (% 45) düşük, 181 olgu (% 31,7) orta, 133 olgu (% 23,3) yüksek riskli olarak sınıflandı. Genetik ultrasonografide toplam 12 hastada (% 2,1) majör anomali ve 62 olguda (% 12,7) minör belirteç saptandı. Amniyosentez işlemi sonrası 1 olguda membran rüptürünü takiben gebelik kaybedildi. Saptanan 13 Down sendromu olgusunun 11'inin (% 84,6) ultrasonografiye göre yüksek riskli olarak kabul edilen grupta olduğu izlendi. Yapılan maliyet hesaplamasında, genetik ultrasonografi, amniyosentez ve karyotipleme işleminin yüksek riskli gruba yapılması durumunda toplam maliyet 33280 YTL ve bir Down sendromu olgusunun saptanması için gereken maliyetin 3480 YTL olduğu saptandı.

Tartışma: 35 yaş üzeri olgulara rutin amniyosentez yapılması maliyet yönünden etkin değildir. Ultrasonografi ile düzeltilmiş yaş riski kullanmak yoluyla Down sendromu olgularının saptanma maliyeti yaklaşık % 60 oranında azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: amniyosentez, anöplöidi, down sendromu, ultrasonografi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 6 Sayı: 1 Sayfa: 41- 7

SUMMARY

THE COST COMPARISON BETWEEN THE ROUTINE AMNIOCENTESIS AND ULTRASONOGRAPHICALLY ADJUSTED AGE DEPENDENT DOWN SYNDROME RISK TO DETECT INCREASED ANEUPLOIDY RISK IN THE ADVANCED MATERNAL AGE

Objective: To assess cost effectiveness of ultrasound based adjusted age related Down syndrome risk over 35's.

Materials and method: Retrospective study in a tertiary center. Medical records of total 572 patients were reviewed retrospectively. Age based Down syndrome risk were adjusted according to genetic ultrasound between the 16th and 22th weeks of pregnancy. By this way, all patients were divided to three distinct group such as high risk group (adjusted Down syndrome risk higher than 1/300), moderate risk (between the 1/301-1/800) and low risk (Lower than 1/801)

Yazışma adresi: Doç. Dr. Talat Umut Kutlu Dilek. Zeytinlibahçe, Eski Otogar Yanı 33070 Mersin

Tel.: (0324) 358 38 88

e-posta: umutdilek@gmail.com

Alındığı tarih: 25.11.2008, revizyon sonrası alınma: 25.01.2009, kabul tarihi: 26.01.2009

Following this, all subjects underwent genetic amniocentesis. Karyotype results and distribution of aneuploid cases in the risk groups were assessed. Also total cost of genetic amniocentesis and karyotyping and to detect a Down syndrome case were calculated.

Results: By age based risk assesment 134 patients (23,3 %) were classified as moderate risk and 438 patients (76,7 %) were high risk group. By ultrasound adjusted risk estimation, 257 patients (45 %) were classified low risk, 181 cases (31,7 %) classified moderate and 133 (23,3 %) were classified as high risk. By genetic ultrasound, we detected major abnormalities in 12 patient (2,1 %) and minor anomalies in 62 (12,7 %) cases. Pregnancy loss was occurred in a pregnancy following the memrane rupture. 11 of 13 cases of Down syndrome were detected in high risk group which classified by ultrasound adjusted age risk. Total cost of genetic ultrasound, amniocentesis and karyotype analysis in high risk group (ultrasound adjusted) was 33280 YTL and cost of one cases of Down syndrome was 3480 YTL.

Conclusion: Routine amniocentesis to pregnant women over 35 years old was not cost effective. By ultrasound adjusted age risk criteria, total cost could be decreased approximately 60 %.

Key words: amniocentesis, aneuploidiy, down syndrome, ultrasound

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 6 Issue: 1 Pages: 41- 7

GİRİŞ

Son yıllarda gerek sosyoekonomik sebepler, gerekse infertilite tedavisinde alınan olumlu sonuçlar nedeniyle gebe kalma yaşı giderek ileri yaşlara doğru kaymaktadır⁽¹⁾. Tüm gebeler arasında 1970'li yıllarda 35 yaş ve üzeri olan grup %5'i oluştururken, bu oran günümüzde %20'nin üzerine çıkmıştır⁽²⁾. İleri maternal yaş ile birlikte anöploidili çocuk doğurma riski artmaktadır⁽³⁾. 1960'lı yılların sonları ve 1970'li yılların başlarından itibaren amniyosentez ve karyotip analizinin uygulanır hale gelmesiyle gebelik sırasında Down Sendromu tanısı koymak mümkün olmuştur (2). Öte yandan amniyosentez işlemine bağlı olarak 1/200 oranında sağlıklı da olsa fetüs kaybı riski mevcuttur. Bu oran 35 yaşındaki bir kadının yaşa bağlı Down Sendromlu çocuk doğurma riskine eşittir⁽³⁾. Bu grubun tamamına rutin prenatal girişimsel tanı yöntemlerinin uygulanması prenatal takipte maliyeti arttırmakla birlikte sağlıklı fetüslerin kayıp riskini de arttırmaktadır⁽⁴⁾. Diğer taraftan her bir Down sendromlu fetüsü saptamadaki maliyet, girişimsel yöntemle 219,109 dolar iken; serum tarama ve genetik sonogram beraber değerlendirildiğinde 152,992 dolara düşmüştür⁽⁴⁾. Prenatal tanı hizmetlerinde önemli noktalardan birisi anormal fetüsün saptanma hızını azaltmadan, girişimsel yöntemle bağlı fetüs kaybını en aza indirmektir^(5,6). Amniyosentezin girişimsel bir işlem olması, sağlıklı fetüs kaybı riski olması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle; ileri maternal yaş grubunda girişimsel olmayan, sensitivitesi yüksek, kolay uygulanabilir,

düşük morbiditeli ve maliyetli tarama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur⁽²⁾.

Bu çalışmada 35 yaş üzeri gebelerde yaşa bağlı risk ve genetik ultrasonografi kombinasyonunun maliyet-etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 21.09.2007 tarih ve 2007/04 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Mart 2002- Ağustos 2007 tarihleri arasında 16-22 hafta arasında genetik ultrasonografi, amniyosentez ve karyotip analizi yapılmış, 35 yaş ve üzerindeki hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucu elde edilen veriler kullanılmıştır. Genetik ultrasonografi 16-22. gebelik haftaları arasında aynı ultrason operatörü tarafından General Electric Logiq 500 Pro (Milwaukee, USA) ve PHILIPS HD 11 (Bothell, USA) cihazları ve 2-5 MHz' lik konveks probalar kullanılarak kullanılarak yapılmış; fetal biyometrik ölçümler (Biparietal çap, baş çevresi, karn çevresi, femur ve humerus uzunlukları) ve Tablo I'de bildirilen anöploidili için majör ve minor belirteçler yönünden detaylı olarak incelenmiştir. İncelemeler supin pozisyonda, ortalama 2-3 MHz frekansta, hasta başına ortalama 20 dk'lık bir zaman ayrılarak gerçekleştirilmiştir.

Kısa femur için ölçülen femur uzunluğunun, beklenen femur uzunluğuna oranının 0.91'den küçük

olması, kısa humerus için ölçülen humerus uzunluğunun, beklenen humerus uzunluğuna oranının 0.89' den küçük olması, ekojenik intrakardiyak odak için kalbin dört odacık kesitinde ventriküllerde izlenen bir veya daha fazla sayıda kemik ekojenitesi ile aynı veya daha yüksek ekojenitede, yuvarlak görünümün varlığı, yine ekojenik barsak için ise barsak ekojenitesinin tibia veya iliak kemikler gibi kemik yapılar ile aynı veya daha ekojen olması dikkate alınmıştır. Renal pyelektazi için kriter bilateral renal pelvis ön arka çapının 3 mm' den büyük olması, artmış nukal fold için ise 5 mm ve üzeri ölçümler dikkate alınmıştır.

Buna göre olguların yaş riski Nicolaidis ve arkadaşlarınınca⁽⁶⁾ bildirilen Likelihood ratio (LR) kullanılarak tekrar hesaplanarak hastalar 3 gruba ayrılmışlardır (Tablo I). Bu bağlamda tanımlanmış majör ve minör sonografik bulguları olmayan olgularda LR 0,3 kabul edilerek yaş riskleri düzeltilmiştir. Yüksek riskli grup için eşik değer 1/300 ve üstü (1/300; yaklaşık olarak amniyosentez işlemine bağlı sağlıklı fetüs kaybı oranı), orta risk için eşik değer 1/300-1/800 arası (1/800; genel olarak toplumda Down Sendromu görülme oranı), düşük risk için eşik değer 1/800 ve üzeri olarak belirlenmiştir⁽⁷⁾.

Aynı hastalara 16-22. gebelik haftalarında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde tekniği aşağıda tarif edildiği şekilde USG eşliğinde amniyosentez işlemi yapılmıştır. Hastaların tümüne amniyosentez ve olası komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra hasta onamı alınmıştır. Hastalar tek tek ultrasonografi odasına alınarak supin pozisyonunda önce USG ile

fetal kardiyak atım, fetüs sayısı, plasenta lokalizasyonu ve amniyotik sıvı miktarı yönünden değerlendirilmiştir. Amniyosentez yapılacak olan bölge povidin iyot ve steril gazlı bez kullanılarak 2 kez temizlendikten sonra ultrason probu etilen oksit gazı ile sterilize edilmiş olan kondom ile örtülerek USG eşliğinde işlem gerçekleştirilmiştir. Plasentanın ön duvarda olduğu olgularda ya plasentanın olmadığı alandan veya en ince olduğu alandan 20-22 gauge 12-14 cm uzunluğunda spinal iğneler ile girilerek amniyotik sıvı aspire edilmiştir. Maternal kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektöre alınan ilk 2 ml sıvı atılarak kauçuk piston içermeyen 10 ml'lik enjektörlere gebelik haftasına başına yaklaşık 1 ml amniyon sıvısı alınmıştır. Alınan materyalin karyotipleme ve sitogenetik değerlendirmesi tıfakültesi tıbbi biyoloji ve genetik anabilim dalında gerçekleştirildi. Amniyosentez işlemi uygulanan Rh uyumsuzluğu olan gebelere, anti-D ile profilaksi gerçekleştirildi. Kurum dışı takibe devam eden gebelerde gebelik akabeti hastalardan alınan telefon numaralarından hastalara ulaşılması yoluyla kontrol edildi. Bu yöntemlerle elde edilen yaş riski ve genetik USG ile elde düzeltilmiş yaş riski; rutin amniyosentez ve karyotip analizi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. İşlem maliyetleri hesaplanırken Maliye Bakanlığının 2007 yılı Bütçe Uygulama Talimatında yer alan fiyatlar temel alınarak ultrasonografi, amniyosentez işlemi ve karyotipleme işlemleri fiyatlandırıldı ve kullanılan sarf malzemelerinin fiyatları eklenerek hasta başına toplam tutar belirlendi. Bütün istatistiksel analizler SPSS 11,5 paket programı kullanılarak çapraz tablolar oluşturularak yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo I: Ultrasonografiye esas alınan minör ve majör ultrasonografik bulgular⁶.

Minör Bulgular	Likelihood Ratio (LR)*	Majör Bulgular	Likelihood Ratio (LR)*
Ekojenik barsak	3.0	Kardiyak anomaliler	5.2
Hafif renal pyelektazi	1	Doudenal atrezi	5.2
Ense katlantısı kalınlaşması	9.8	Hidrocefali	5.2
Ekojenik kardiyak odak	1.1	Yarık damak ve dudak	5.2
Kısa Femur†	1.6	Kistik higroma	5.2
Kısa Humerus‡	4.1	Erken başlayan simetrik IUGR	5.2
		Klinodaktili	5.2
		Hafif Ventrikülomegali	5.2

*: İzole bulgu iken.

†: Beklenen femur uzunluğu = $-9.3 + 0.9$ (BPD),

Ölçülen FL/Beklenen FL ≤ 0.91 ise kısa femur olarak kabul edildi.

‡: Beklenen humerus uzunluğu = $-7.9 + 0.84$ (BPD),

Ölçülen HL/Beklenen HL ≤ 0.89 ise kısa humerus olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması en genç 35, en yaşlı olanı 46 olmak üzere (medyan) 37,69 olarak bulunmuştur. Medyan parite 1,45'dir. Hastalara ortalama 18,6 gebelik haftasında amniyosentez yapıldığı saptanmıştır. Amniyosentez yapılan toplam 572 hastanın 26'sında (%4,5) iki kez girişim gerekmiştir. On dört hastada transplental geçiş olmuş bir hastada ise işlem sonrasında prematür preterm membran rüptürü gerçekleşmiş ve daha sonra sağlıklı fetüsün kaybedilmesiyle sonuçlanmıştır. Membran rüptürü olan olguda transplental geçiş olmamıştır. Toplam 572 hastanın yaşa göre Down sendrom riskleri ve ultrasonografik olarak düzeltilmiş Down sendrom riskleri Tablo II'de gösterilmiştir. Sadece yaş ve ultrasonografik değerlendirmeyi takiben olguların yaş risklerinin düzeltilmesi yolu ile belirlenen Down sendromu riskleri ve karyotip sonuçları Tablo III ve IV'te gösterilmiştir.

Tablo II: Olguların yaşa göre Down sendrom riskleri ve ultrasonografik olarak düzeltilmiş Down sendromu riskleri.

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Yaşa bağlı	0	134 (% 23,3)	438 (% 76,7)
Ultrasonografiye göre düzeltilmiş	257 (% 45,0)	181 (% 31,7)	133 (% 23,3)

Tablo III: Sadece yaşa bağlı risk kategorilendirilmesi yapılan durumunda karyotip sonuçlarının dağılımı.

	Normal Karyotip	Karyotip Anomalisi	Toplam
Düşük Riskli Grup	0	0	0
Orta Riskli Grup	133 (%99,2)	1 (% 0,8)	134 (% 100)
Yüksek Riskli Grup	418 (% 95,4)	20 (% 4,6)	438 (% 100)
Toplam	551 (% 96,3)	21 (% 3,7)	572 (% 100)

Tablo IV: Ultrasonografik olarak düzeltilmiş Down sendrom risklerine göre karyotip sonuçlarının dağılımı.

	Normal Karyotip	Karyotip Anomalisi	Toplam
Düşük Riskli Grup	254 (% 98,9)	3 (% 1,1)	257
Orta Riskli Grup	177 (% 97,8)	4 (% 2,2)	181
Yüksek Riskli Grup	119 (% 89,5)	14 (% 10,5)	133
Toplam	551 (% 96,3)	21 (% 3,7)	572 (% 100)

Toplam 572 hastanın 12'sinde (%2,1) majör bulgu saptanmıştır. Majör yapısal anomalilerin dağılımı Tablo V'te görülmektedir. Karyotip analizi sonucunda trizomi 21 saptanan 13 hastanın 4'ünde ve trizomi 18 saptanan

1 hastada majör yapısal anomali bulunmuş, toplamda 20 anöploidili hastanın 5'inde (%25) majör yapısal anomali saptanmıştır. Minör belirteçler 572 hastanın 70'inde (%12,2) saptanmıştır (Tablo VI). Tespit edilen 20 anöploidi vakasının 12'sinde (%60) minör belirteç bulunmuştur. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinde, 2007 mali yılı bütçe uygulama talimatına göre, Ultrasonografi ücreti 15,30 YTL, amniyosentez ücreti 59,40 YTL karyotip analizi 195,80 YTL olarak uygulanmaktadır. Buna göre her bir hasta için genetik USG nin toplam maliyeti 15,30 YTL iken amniyosentez ve karyotip analizinin toplam maliyeti 255,20 YTL dir. Çalışmaya dahil edilen 572 hastanın hepsine amniyosentez ve karyotip analizi yapıldığı göz önüne alındığında toplam maliyet 145 974,40 YTL olarak bulunmaktadır. Ultrasonografiye göre düzeltilmiş yaş riskine göre yüksek riskli olarak kabul edilen olgulara amniyosentez yapılacak olursa maliyet 38.280 YTL, orta ve yüksek risk gruplarına yapılacak olursa maliyet 99.783 YTL olup ikinci durumda toplam maliyette % 31,6'lık bir azalma izlenmektedir.

Tablo V: Genetik Sonogramda Tespit Edilen Majör Yapısal Anomalilerin Dağılımı.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Majör yapısal anomali saptanmayan	560	97.9
Ventrikülomegali	5	0.9
Kardiyak anomali	1	0.2
Omfalosele	1	0.2
Yarı damak-dudak	1	0.2
Dandy-Walker kompleksi	1	0.2
Kistik higroma	2	0.3
Ventrikülomegali/ Kistik higroma/		
IUGR birlıkliliği	1	0.2
Toplam	572	100

Tablo VI: Genetik Sonogramda Tespit Edilen Minör Yapısal Anomalilerin Dağılımı.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Minor belirteç saptanmayan	502	87.7
Ekojenik barsak	19	3.3
Koroid pleksus kisti	18	3.1
Hafif renal piyelektazi	14	2.4
Ense katlantısı kalınlaşması	10	1.7
Ekojenik kardiyak odak	6	1
Ense katlantısı kalınlaşması/		
Ekojenik barsak birlikte	1	0.2
Hafif renal piyelektazi/		
Ekojenik barsak birlikte	1	0.2
Ekojenik intrakardiak odak/		
Hafif renal piyelektazi birlikte	1	0.2
Toplam	572	100

TARTIŞMA

Gebelikte fetal anöploidi için prenatal tarama 1960'lı yılların ortasında sadece yaşın tarama testi olarak kullanılmasıyla başlamıştır⁽⁸⁾. ACOG 1970 ve 1980'lerden sonra 35 yaş ve üzerindeki kadınlara uygulanmak üzere amniyosentezin uygulanmasını önermiştir. Günümüzde maternal yaş, girişimsel prenatal tanı işlemleri için temel endikasyon olma özelliğini artık kaybetmiştir⁽⁹⁾. Anne yaşı rutin uygulandığında gebelerin %5'ine amniyosentez önerilmekte ancak Down Sendromu vakalarının sadece %25'i yakalanabilmektedir. Ayrıca yapılan girişimsel işleme bağlı normal bir gebeliğin kaybı olasılığı artmakta ve maliyeti yüksek bir uygulama niteliği kazanmaktadır. Kadınlarda artmış eğitim düzeyi bununla beraber ortaya çıkan doğurma yaşının geciktirilmesi, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber 35 yaş üzeri kadınların fertilité hızlarının iyileştirilmesi, bu gruptaki kadınların maternal popülasyonda yerlerinin %14'lere kadar yükselmesine neden olmuştur. Öte yandan 35 yaş üzeri gebeler ikinci trimesterde kombine serum sonuçları ve USG ile birlikte değerlendirildiğinde her 30-50 kadından birine amniyosentez gerektiği bildirilmektedir. SURUSS çalışmasında (n=47053)⁽¹⁰⁾ üçlü testin sensitivitesi %74 bulunurken; bu değer diğer önemli bir çalışma olan FASTER çalışmasında da⁽¹¹⁾ %70 olarak bulunmuştur. ACOG 2007⁽¹²⁾ yılından itibaren serum biyokimyasal tarama testlerinin ve endike olgularda girişimsel tanı testlerinin, yaştan bağımsız olarak tüm olgularda uygulanmasını önermiştir. Bu nedenle ilk trimester kombine tarama testlerinin uygulandığı merkezlerde tekil gebeliklerde Down sendromu taraması için ilk basamak olarak bu testler kullanılabilir.

İkinci trimester genetik sonografisinden fetüsta anöploidi bulgularının olup olmadığını saptamak ve bunun sonucunda önceki anöploidi riskini yeniden hesaplamak amacıyla yararlanılabilir⁽⁸⁾. Ultrasonografide majör anomali tespit edilen hastaların %25'inde kromozomal anomali olduğu bildirilmektedir⁽⁹⁾. Ultrasonografi ile ayrıca normalin varyasyonu olup artmış anöploidi riskini temsil eden minör belirteçlerde saptanabilir. Bu yolla bazal Down sendromu riskinin bireyselleştirilmesi mümkün hale gelir.

Yapılan ikinci trimester ultrasonografik taramada minör belirteçler ve majör yapısal anomaliler olmadığında yaşa bağlı trizomi 21 riskinde azalma söz konusudur. Ancak bu sadece üçüncül merkezlerdeki

taramalar için geçerlidir. Vintzeleos ve ark.⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, sonografik belirteçlerin normal olarak bulunması halinde geri plandaki anöploidi riskinin %60-%83 oranında azaldığı rapor edilmiştir. Nyberg ve ark.⁽¹⁴⁾ 2001'de yaptığı çalışma ile Bromley ve arkadaşlarının⁽¹⁵⁾ 2002'de yaptığı çalışmanın ortak verilerine göre 350 trizomi 21'li fetüsün % 25,7'sinde ve 9384 kromozomal olarak normal fetüsün % 86,5'inde genetik ultrasonda hiçbir majör ve minör anomali bulunmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmalarda şayet tanınabilir majör ve minör anomali yoksa trizomi 21 için negatif olasılık oranını (LR) 0,30 olarak hesaplamışlardır^(15,16).

Minör bulgular, çoğunlukla 3. trimesterde kaybolan, kendisi tek başına anomali varlığına işaret etmeyen ultrasonografi bulgularıdır. Normal olgularda da izlenebilirler. İzole minör belirteç varlığında, hastaların yaşa bağlı riskleri literatürde bildirilen LR ile çarpılarak yeni risk hesabı yapılmaktayken yoklukları durumunda da bazal risk 0,3 ile çarpılarak bazal trizomi 21 riski yeniden hesaplanır⁽⁶⁾. Minör belirteç saptanma oranını etkileyen faktörlerden biri operatörün tecrübesi kadar, maternal vücut kitle indeksi, fetüsün cinsiyeti ve incelemenin yapıldığı gebelik haftasıdır⁽¹⁷⁾. Yeo ve Vintzeleos⁽¹⁸⁾, en az 1 minör bulgu bulunmasının trizomi 21 tanısındaki sensitivitesini % 73, yalancı pozitifliğini % 13 olarak bildirmişlerdir. Saptanan minör marker sayısı arttıkça yalancı pozitiflik oranları azaldığı gibi sensitivite de yükselmektedir⁽¹⁹⁾. Bu bulguların pratikte uygulanabilmesini belirleyen başlıca faktörlerden bir diğeri öploid grupta görülme sıklığıdır. Nyberg ve ark. trizomi 21 için minör bulgu saptanma oranı % 22,6 iken öploid kontrollerde % 11,3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Başvurulan minör bulgu sayısı arttıkça normal toplumda görülme sıklığı % 1,6'lara inmektedir. Öte yandan tek başına minör bulgu varlığının amniyosentez endikasyonu olarak kabul edilmesi durumunda yapılan prenatal tanı işlem sayısı arttığı gibi işleme bağlı gebelik kaybı oranları da yükselmektedir⁽²⁰⁾. Bu handikaptan kaçınmak amacıyla Benacerraf ve ark. skorlama sistemi⁽¹²⁾, Nyberg⁽¹⁹⁾ ve Nicolaidis⁽⁶⁾ tarafından önerilen yaş riskinin minör veya majör bulguların varlığına göre LR kullanılarak düzeltilmesi, hastanın bazal yaşa bağlı veya biyokimyasal tarama testlerince belirlenen risklerinin, ultrasonografi sonuçlarına göre tekrar düzeltilmesi gibi yaklaşımlar önerilmiş olup konu ile ilgili geniş ölçekli ileri dönük çalışmalara ihtiyaç vardır⁽²²⁾.

Hastaların tamamına uygulanan genetik sonogram

sonrası olguların %2,1’de major bulgu saptanmıştır. Toplamda 20 anöploidi olgusunun 5’de (%25) major yapısal anomali saptanmıştır. Minor belirteçlerin hastaların 70’de (%12,2) olduğu görülmüş ve bu 70 hastanın 12’sinde anöploidi izlenmiştir. Kromozomal anomalilerin insidansının bulunan ultrasonografik anormalliklerin toplam sayısı ile orantılı olduğu literatürde gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Yürütülen çalışmada da hastalara genetik ultrasonografide bulunan majör ve minör belirteçler kullanılarak kişiye özel trizomi 21 için düzeltilmiş risk hesabı yapılmıştır. Buna göre yaş riski düzeltilen ve yüksek riskli olarak kabul edilen olgularda tanı konan 13 Trizomi 21 olgusunun 11’i (% 84,6) saptanmıştır.

Ultrasonografi sonucuna göre yaş riskinin düzeltildiği durumlarda, 41 yaş ve üzerindeki hastalar için risk azalmasının olmadığı izlenmiştir. Bu da literatürde izlenen 40 yaş üzerine rutin amniyosentez önerilmesini desteklemektedir⁽⁷⁾. Hartnett ve ark. Amerika Birleşik Devletlerinde 1999 yılında yaptığı çalışmada, her bir Down sendromlu fetüsü saptamadaki maliyet girişimsel yöntemle 219,109 dolar iken serum tarama ve genetik sonogram beraber değerlendirildiğinde 152,992 dolara düşmüştür⁽⁴⁾. Dilek ve ark. 843 hastayı kapsayan bir çalışmada, her bir kromozom anomalili fetüsü saptamak için 21 223 Yeni Türk Lirasına ihtiyaç olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. Tek başına maternal yaş kullanımının maliyet açısından etkin olmadığı, ayrıca tek başına ileri maternal yaşın kullanımının yüksek yalancı pozitiflik taşıması nedeniyle amniyosentez sayısını arttırdığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada da toplam tanı alan 13 Down sendromu olgusunun 11 tanesi yüksek risk grubunda saptanmış olup buna göre bir Down sendromu saptanmasının maliyeti 3480 YTL olarak saptanmıştır. Genetik ultrasonografi uygulanan hastalara mevcut ceza ve medeni hukuk kuralları dikkate alınarak işlemler ve olası sonuçları hakkında bilgi verilmeli her seçeneğin riskleri ve olası sakıncaları anlatılmalı ve aydınlatılmalı onamları mutlaka alınmalıdır. Sonuç olarak 35 yaş ve üzeri gebelere herhangi bir tarama testi veya genetik ultrasonografi kriterlerine göre yeniden risk kategorizasyonu yapmaksızın rutin amniyosentez işlemi uygulamak maliyet ve literatürde bildirilen komplikasyonlar nedeni ile doğru bir yaklaşım olarak gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A*, 2005; 133: 31- 6.
2. Hodges RJ, Wallace EM. Testing for Down syndrome in the older woman: a risky business? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005; 45: 486- 8.
3. Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005; 29: 395- 400.
4. Hartnett J, Borgida AF, Benn PA, Feldman DM, DeRoche ME, Egan JF. Cost analysis of Down syndrome screening in advanced maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003; 13: 80- 4.
5. Vintzeleos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet and Gynecol*, 2002; 99: 993- 5.
6. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 313- 21.
7. SOGC Clinical Practice Guideline, Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007; 29: 146- 61.
8. Cuningham FG, Leveno KJ, Bloom SV, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD, Williams Obstetrics 21th ed. New York, Mc Graw Hill Companies 2005.
9. Kocun CC, Harrigan JT, Canterino JC. Changing trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 1018- 20.
10. Wald NJ, Rodeck C, Hacksaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol*, 2005; 29: 225- 35.
11. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. For the FASTER Trial Research Consortium. First trimester septated cystic hygroma prevalence, natural history and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 288- 94.
12. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2007; 109: 217- 27.
13. Vintzeleos AM, Uzman ER, Smulian JC, Yeo L, William E, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 1226- 9.
14. Nyberg DA Souter VL, El-Bastawissi A Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down’s syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2001; 20: 1053- 63.
15. Broomley B, Liebermann E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down’s syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 2002; 21: 1087- 96.

16. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med Gen Med*, 2006; 8: 9.
17. Taslimi MM, Acosta R, Cheuh J, Hudgins L, Hunter K, Druzin ML, Chitkara U. Detection of sonographic markers of fetal aneuploidy depends on maternal and fetal characteristics. *J Ultrasound Med*, 2005; 24: 811- 5.
18. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high risk for Down syndrome. *Semin Perinat*, 2003; 27:152- 9.
19. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound syndrome during the second trimester: Description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 12: 8- 14.
20. Smith-Bindman R, Hosmer WD, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD.. Secondtrimester ultrasound to detect fetüses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 285: 1044- 55.
21. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetüses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135- 40.
22. Bahado-Singh RO, Oz AU, Kovanci E, Deren O, Copel J, Baumgarten A, Mahoney J. New Down syndrome screening algorithm:Ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 1627- 31.
23. Dilek TUK, Pata Ö, Yazıcı G ve ark. 2000-2005 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz genetik amniyosentez işlemlerinin sonuçları, verim ve maliyet analizi. *J Turkish German Gynecol Assoc*, 2005; 6: 285- 9.