

Kliniğimizin Üç Yıllık CVS Tecrübesi ve Sonuçları

Our Clinic's Experience with CVS for Three Years, and Results Obtained

Efser ÖZTAŞ*, Sibel ÖZLER*, Abdullatif BAKIR**, İpek SAVAŞÇIOĞLU KESKİN**, Dilek UYGUR*

*Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği

**Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

ÖZ

Amaç: Kliniğimizdeki "Koriyon Villus Örnekleme"nin (CVS) endikasyonları, sitogenetik analiz ve gebelik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2012-2015 yılları arasında NT $\geq 2,5$ mm, ilk trimester kombine testi yüksek riskli, kistik higroma ve ebeynlerden birinde transkolasyon taşıyıcısı olanlar dört alt gruba ayrılıp, CVS yapılan 354 gebe retrospektif olarak ele alındı.

Bulgular: Doksan sekiz (%27,68) olguda fetal sitogenetik anormallik saptandı. Otuz dört (%34,69) olgu trizomi 21, 3 (%3,06) olgu trizomi 13, 8 (%8,16) olgu trizomi 18, 14 (%14,28) olgu monozomiydi ve bunların 9 (%64,9)'u kistik higroma nedeni ile CVS yapılan olgular ve diğer endikasyonlara göre yüksek olarak belirlendi. Mozaizm, 17 (%17,34) olguda saptandı. İşlem sonrası fetal kayıp oranı 6 (%1,69) ve kültürde üreme başarısızlık oranı 9 (%2,54) idi. Kistik higroma ve NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile CVS yapılanlarda gebeliğin tahliye ile sonlanma oranı ilk trimester kombine teste göre anlamlı yüksekti ($p=0,018$).

Tartışma ve Sonuç: CVS ilk trimester de prenatal tanı için kullanılan altın standart testtir. CVS endikasyonlarından bağımsız olarak, fetal sitogenetik analiz sonuçlarının çoğu trizomidir. NT kalınlığı ve kistik higroma olanlarda fetal sitogenetik anomali görülme oranı, fetal kayıp oranı ve tahliye oranı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: koriyon villus örnekleme, prenatal tanı, ultrasonografi, sitogenetik kromozomal anomaliler

ABSTRACT

Introduction: We aimed to present indications, cytogenetic analysis and results of chorionic villus sampling (CVS) and we share our experiences with CVS.

Material and Methods: We divided the patients who presented to our clinic between the years 2012, and 2015 with NT ≥ 2.5 mm, highly risky first trimester combined test results, and cystic hygroma whose one their parents was translocation carrier into 4 subgroups, and 354 pregnant women who underwent CVS were investigated retrospectively.

Results: Fetal cytogenetic abnormalities were detected in 98 (27.68%) cases. Patients underwent CVS due to trisomy 21 ($n=34$; 34.69%), trisomy 13 ($n=3$; 3.06%), trisomy 18 ($n=8$; 8.16%), monosomy, and cystic hygroma ($n=9$; 64.9%) of monosomy cases with higher frequency when compared with other indications of CVS. Mosaicism was detected in 17 (17.34%). Postprocedural fetal loss, and culture failure were detected in 1.69% ($n=6$), and 2.54% of the patients, respectively. Termination of pregnancy rate in patients who underwent CVS because of cystic hygroma, and NT ≥ 2.5 mm was significantly higher when compared with the combined first trimester test ($p=0.018$).

Discussion and Conclusion: CVS is the gold standard test used for the prenatal diagnosis during the first trimester. The most frequently encountered fetal cytogenetic analysis result is trisomy irrespective of CVS indications. Abnormal fetal cytogenetic analysis results, fetal loss and medical evacuation rate increases in patients with thicker NT, and cystic hygroma.

Keywords: chorionic villus sampling, prenatal diagnosis, ultrasound, cytogenetics chromosomal anomalies

GİRİŞ

Kromozomal anomaliler, spontan düşüklerin yaklaşık %50-60'ında ve canlı doğumların yaklaşık %1'inde görülmektedir^(1,2). Ayrıca doğumda saptan

nan yapısal bozukluklarının yaklaşık %6'sı ise kromozom anomalilere bağlıdır⁽³⁾.

Gebeliğin erken döneminde fetal kromozomal anormallikleri saptayarak, ailenin kromozomal anomalisi

Alındığı tarih: 05.12.2015

Kabul tarihi: 18.03.2016

Yazışma adresi: Dr. Efser Öztaş, Cevizli Dere Cad. 1255. Sok. No. 5 D.16 Balgat, Çankaya / Ankara

e-posta: efseroztas@gmail.com

olan fetusun tahliyesi ve/veya doğumuna karar vermesi için genetik bilgilendirme yapılması oldukça önemlidir ⁽⁴⁾. Gebeliklerde kromozom anomalisi veya anöploidi riskini belirlemek için tarama testleri yapılmaktadır. İlk trimesterde -HCG (human koryonik gonodotropin)+Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)+Nükal Translüksensi (NT)+ Nazal Kemik (NB) + maternal yaş birlikte kullanılarak yapılan ilk trimester kombine tarama testi kullanılmaktadır. Belirlenen risk hesaplamasına göre $\geq 1/250$ olan gebeler riskli olarak değerlendirilmektedir ⁽⁵⁾. İlk trimester tarama testinde, trizomi 21 için duyarlılık oranı %95 ve üzerindedir ^(6,7). İlk trimester kombine tarama testinde yanlış pozitiflik oranı %5'tir.

Maternal serum veya cell-free DNA analizinde pozitif anöploidi sonucu, önceki çocukta kromozomal anomali olması, ebeynlerden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olması ya da yapısal kromozomal anomalisinin olması, ebeynlerden birinin tek gen veya Mendeliyen hastalığının olması, her iki ebeveynin otozomal resesif hastalığa sahip olması, annenin X- kromozomuna bağlı hastalık taşıyor olması ve ilk trimester ultrasonda konjenital anomali saptanması Koriyon Villus Örneklemesi (CVS) endikasyonları arasında yer almaktadır ⁽⁸⁾.

CVS'in avantajları, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, erken prenatal dönemde fetal kromozomal anomalilerin belirlenebilmesine olanak sağlaması ⁽⁹⁾ ve sınırlı plasental mosaizmleri saptayabilmesidir ⁽¹⁰⁾. CVS, en önemli dezavantajı ise fetal kayıptır, fakat uygulamanın yaygınlaşması ve tecrübelerin artması nedeni ile günümüzde CVS sonrası fetal kayıp ortalama %1-2'dir ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Bu çalışmada amacımız, üçüncü düzey merkez olan hastanemizde yapılan CVS'in endikasyonlarını, sitogenetik analiz ve gebelik sonuçlarını sunmak, ayrıca CVS ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde 2012-2015 yılları arasında perinatoloji polikliniğine başvuran 11-13 6/7 gebelik haftasında CVS yapılan toplam 354 gebe ele alındı. Üç yüz elli dört gebenin verileri retrospektif olarak tarandı. Üç yüz elli dört CVS yapılan olgu NT $\geq 2,5$

mm olanlar ⁽¹⁾, ilk trimester kombine tarama testi riski $\geq 1/250$ olanlar ⁽⁵⁾, kistik higroma saptananlar ve ebeynlerden birinde translokasyon taşıyıcısı olanlar olarak dört alt gruba ayrıldı. On bir-on üç 6/7 gebelik haftalarında tüm gebelerin CRL ölçümleri ile gestasyonel haftaları belirlendi. CRL ve NT, gebelerin tümünde trans-abdominal olarak Toshiba Aplio 500 marka TUS-A500 MCAUS0221EA 2012-04 TME/TMSE/D numaralı ultrason cihazı ile ölçüm yapıldı. Her ölçüm için, yaklaşık 5-30 dk. zaman ayrıldı, fetus sagittal planda görüntüledi, görüntü büyütülerek ekranın %75'ini kapsayacak şekilde cilt ile servikal spinanın arasındaki mesafe içten içe üç kez ölçüldü ve bunlardan en büyüğü, ölçülen fetusa ait NT olarak kaydedildi ⁽⁴⁾. İkili tarama testi için 11.-14. gebelik haftasında, anne yaşı ile birlikte CRL ve NT ölçümü yapıldı, anne serumunda PAPP-A ve serbest -hCG değerlerini belirlemek için biyokimyasal analizde, "Chemilumi-nescent immunoassay system" çalışma yöntemi ile biyokimyasal analiz yapıldı. İlk trimester kombine tarama testi için IMMULITE 2000 cihazı kullanılarak sonuçlar elde edildi. Her olguda parametreler, prenatal kromozomal anomali risk hesabı yapan hazır bilgisayar paket programı PRISCA versiyon 3.4.'e veri olarak girilerek, programın kendi belirlediği eşik değerler üzerinden matematiksel risk sonuçları elde edildi. Bu sonuçlar MoM (multiples of the median) şeklinde alındı ve kromozomal anomali bulunma olasılığı belirlendi. İkili testte toplam risk eşik değeri aştığında ($\geq 1/250$) prenatal invazif test (CVS) önerildi ⁽⁵⁾.

Hastalara CVS ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılarak, onam formu alındıktan sonra işlem, transabdominal ultrason eşliğinde 18-gauge iğne girilerek uygulandı. Alınan materyal içerisinde fetal bovin serum (FBS), Penisilin, L-Glutamin ve Plazmosin bulunan medium aracılığı ile genetik uzmanlarına teslim edildi. İkiz gebelikler, ikiz eşi fetal kaybı olanlar ve risk olmasına rağmen, subkoryonik kanama alanı bulunan olgular çalışmaya dâhil edilmedi.

İstatistik Analizi

Çalışmanın verilerinin analizi SPSS-17 ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Verilerde, ortalama (%95 güven aralığında) veya olgu sayıları

ve yüzde değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama değerler arasındaki farklılıklar student's t testi ile analiz edildi. Nominal veriler Pearson's chi-square testi ile analiz edildi. P değeri 0,05'ten az olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya CVS yapılan toplam 354 kadın alındı. CVS yapılma endikasyonlarına göre dört alt gruplara ayrıldı. Bu grupların 68 gebe NT $\geq 2,5$ mm olan grupta, 243 gebe ilk trimester kombine tarama testi riski $\geq 1/250$ olan grupta, 36 gebe kistik higroma ve 7 gebe ebeveyn de transkolasyon varlığı nedeni ile yapılmıştır. Gruplar arasında, anne yaşı ve gravida, ayrıca laboratuvar verileri PAPP-A, PAPP-A MoM, HCG, HCG MoM arasında herhangi bir fark izlenmedi. Gruplar arasında CVS endikasyonları, CVS sonuçları, gebelik sonuçları ve CVS işleminin ve/veya kültürde üremenin başarısızlığı ile ilgili veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

CVS sonuçlarına baktığımızda, NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile yapılan grupta, 50 (%73,52) gebede normaldi ve 18 (%26,48) gebede sitogenetik anormallik belirlendi. Bunlardan, 8 (%11,76) gebede trizomi 21, 2 (%2,94) gebede monozomi ve 8 (%11,76) gebede mozaik saptandı.

İlk trimester kombine tarama testi riski yüksek olan grupta; 181 (%74,5) normal ve 62 (%25,5) gebede sitogenetik anormallik belirlendi. Sitogenetik anormalliklere baktığımızda, 20 (%8,3) trizomi 21, 3 (%1,4) trizomi 13, 5 (%2,1) trizomi 18, 3 (%1,4) monozomi, 2 (%0,7) cinsiyet kromozom anormallığı, 2 (%0,7) resiprokal translokasyon, 3 (%1,4) robertsonian translokasyon, 2 (%0,7) delesyon, 6 (%2,8) mozaik, 2 (%0,7) 47 XY, +2 ve 2 (%0,7) 47 XY, +23 belirlendi.

Kistik higroma nedeni ile CVS yapılan grupta; 18 (%50) gebede normal ve 18 (%50) gebede sitogenetik anormallik belirlendi, bu sitogenetik anormalliklerin 2 (%5) trizomi 21, 3 (%10) trizomi 18, 9 (%25) monozomi, 2 (%5) mozaik ve 2 (%5) miksploidi olarak saptandı. Sonuçta, kistik higroma nedeni ile CVS yapılan grupta monozomi oranı diğer sitogenetik anormalliklere göre daha yüksekti.

Ebevynde transkolasyon varlığı nedeni ile yapılan 7 (%100) CVS'in hepsinde sitogenetik normal olarak belirlenmiştir.

CVS yapılanların toplam 112 olguda tahliye ile sonuçlandı, 21/68 (%30,9) gebeye NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile, 67/243 (%15,8) gebeye ilk trimester kombine tarama testi riski nedeni ile ve 24/36 (%66,7) gebeye kistik higroma nedeni ile CVS yapılmıştır. CVS yapılan 215 gebelik canlı miad doğum ile sonuçlandı. Bunlar doğumların 40/68 (%58,81) NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile, 159/243 (%80,6) ilk trimester kombine tarama testi riski yüksekliği nedeni ile, 9/36 (%25) kistik higromaya bağlı ve 7/7 (%100) ebevynde transkolasyon varlığı nedeni ile CVS yapılanlardan oluşmaktadır. Yirmi yedi gebelik CVS işleminden bağımsız olarak işlem yapıldıktan sonra intrauterin fetal ölüm (IUEX) ile sonuçlandı, ölen fetusların 7/68 (%10,29)'si NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile, 17/243 (%3,6)'ü ilk trimester kombine tarama testi riski yüksek olması nedeni ile ve 3/36 (%8,3)'sü kistik higroma nedeni ile CVS yapılanlardı. NT kalınlığı $\geq 2,5$ mm olan ve kistik higroma endikasyonu ile CVS yapılan gruplarda tıbbi tahliye oranı ilk trimester kombine tarama testi riski yükseklik nedeni ile CVS yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,018) (Tablo 1).

CVS sonucu sitogenetik anormallik saptananlardan toplam 32/354 olgu trizomi 21 (Down Sendromu) idi, trizomi 21 olanlardan 31 olguda sonuç 47 XX + 21 ve 1 olguda sonuç mozaik down sendromu 47 XX+21 [13]/46 XX idi. Trizomi 21 saptanan 29 olgunun gebeliği tıbbi tahliye ve 3 olgu miadında doğum ile sonuçlandı, miad doğum olan olguların yapılan fetal ekokardiografi sonuçları normaldi. Sitogenetik anormalliklerden 4/354 olgu trizomi 13 (Patau sendromu) idi ve 47 XY+13 saptanan tüm olguların gebelikleri tıbbi tahliye ile sonlandırıldı. Sekiz/354 olgu trizomi 18 (Edward Sendromu) idi, 47 XX +18 saptanan olgulardan 7'sinde gebelik tıbbi tahliye ile sonlandırıldı, 1 olgu gebeliğinin devamına karar verdi ve 32 haftalık canlı doğan trizomi 18 olgusu yaklaşık 7 gün yenidoğan ünitesinde solunum desteği ile yaşadıkdan sonra kaybedildi. On dört/354 olguda 45 X (monozomi) saptandı. Kırk beş X, saptanan olgulardan 12'sinin gebeliği tıbbi tahliye ile sonlandırıldı ve NT $\geq 2,5$ mm nedeni ile CVS yapılan ve 45 x çıkan bir olgunun gebeliği devam etti. Turner sendromu olgu canlı doğurtuldu ve kistik higroma nedeni ile yapılan bir

Tablo 1. CVS endikasyonlarına göre hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

	Nt \geq 2,5 mm n=68	İlk trimester kombine tarama testi riski \geq 1/250 n= 243	Kistik higroma n= 36	Ebeveynde translokasyon varlığı n= 7	p değeri *
Yaş					
< 35	27.72 \pm 4.38 47 (%69.1)	27.97 \pm 4.32 141 (%58.1)	27.05 \pm 4.29 21 (%58.8)	25.50 \pm 5.28 5 (%71.43)	0.483
\geq 35	39.76 \pm 3.71 21 (%30.9)	39.34 \pm 2.96 102 (%74.9)	38.93 \pm 3.29 15 (%41.2)	40.0 \pm 3.09 2 (%28.57)	0.883
Gravida	2.97 [2-4]	2.81 [2-3]	3.44 [3-4]	2.5 [1-4]	0.419
PAPP-A (IU/mL)	3.54 \pm 1.05	4.02 \pm 1.23	3.9 \pm 1.38	3.3 \pm 0.89	0.940
PAPP-A MoM	0.99 \pm 0.12	0.92 \pm 0.10	0.93 \pm 0.28	0.88 \pm 0.21	0.920
-HCG (IU/mL)	55.45 \pm 8.9	67.33 \pm 5.7	51.10 \pm 14.99	56.36 \pm 8.93	0.410
-HCG MoM	1.48 \pm 0.20	2.33 \pm 0.52	1.87 \pm 0.46	2.01 \pm 0.31	0.464
Gebelik sonuçları					
Miad gebelik	40 (%58.81)	159 (%80.6)	9 (%25)	7 (%100)	0.393
Tahliye	21 (%30.9)	67 (%27.6)	24 (%66.7)	0	0.018
Intrauterin fetal ölüm (IUEX)	7 (%10.29)	17 (%6.8)	3 (%8.3)	0	NS
CVS sonuçları					
Normal	50 (%73.52)	181 (%74.5)	18 (%50)	7 (%100)	
Trizomi 21	8 (%11.76)	24 (%9.87)	2 (%5)	0	
Trizomi 13	0	3 (%1.4)	0	0	
Trizomi 18	0	5 (%2.1)	3 (%10)	0	0.362
Monozomi	2 (%2.94)	3 (%1.4)	9 (%25)	0	
Cinsiyet kromozomal anormalliği	0	2 (%0.7)	0	0	
Resiprokal translokasyon	0	2 (%0.7)	0	0	
Robertsonian translokasyon	0	3 (%1.4)	0	0	
Delesyon	0	2 (%0.7)	0	0	
Duplikasyon	0	0	0	0	
Mozaik	8 (%11.76)	6 (%2.8)	3 (%8.33)	0	
Miksoploidi	0	0	1 (%2.77)	0	
47 XY, +2	0	1 (%0.41)	0	0	
47 XY, +23	0	1 (%0.41)	0	0	
İşlem sonrası komplikasyon (Abortus insipiens)	1/68	4/243	0/36	1/7	0.063
Kültürde üreme başarısızlığı	2/68	7/243	0/36	0/7	0.734

P değeri*: gruplar arası anlamlılık parametresi

PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A, -hCG: -Human chorionic gonadotropin, MoM: Multiples of Median,

CVS: Koriyon Villus Örnekleme.

olguda IUEX ile sonuçlandı. On yedi/354 olguda mozaik belirlendi, düzey 2 mozaik belirlenen 8 olgunun ve mos 46 XX t(1,13) saptanan 2 olgunun gebelikleri devam etti, doğum sonrası herhangi bir patoloji saptanmadı. Mos 45 X [49]/46 XX [15] olan 2, mos 46 XX del⁽¹⁸⁾(p11.2) olan 1 olguya, mos 47 XY +5 /46 XY olan iki olguda ve mos 92 XXYY/46 XY saptanan 2 olguda gebelik tıbbi tahliye tıbbi tahliye ile sonlandırıldı. İki/354 olguda 47 XXX (Klienfelder Sendromu) 2 olgu, 47 XY+13 saptanan 1 olgu, 46 XX rob (14;21) (q10;q10) 2 olgu ve 45 XY, rob (13;14) (q10;q10) 2 olguda gebelik tıbbi tahliye ile sonlandırıldı. Kırk yedi XY +2 saptanan 1 olguda ve 46 XY, t(1;21)(q10;q10) 1 olguda gebelik devam etti doğum sonrası herhangi bir patoloji saptanmadı.

Gebeliği devam eden ve sitogenetik anormallik saptanmayan NT \geq 2,5 mm olan olguların yapılan eko-

kardiografisin de 6 olgu normal, 1 olgu truncus arteriosus, 2 olgu AVSD, 2 olguda sol kalp hipoplazisi, 2 olguda triküspit yetmezliği ve 1 olguda Fallot Tetroljisi saptandı. İlk trimester kombine tarama testi riski yüksek olup, sitogenetik sonucu normal olan 1 olguda pulmoner stenoz mevcuttu. Sitogenetik sonucu anormal çıkan gebeliği devam eden olgulardan 47 XY +2 ve mos 46 XX t(1,13) olgularında ekokardiografisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kırk altı XY, t(1;21)(q10;q10) olgusunun sonucuna ise ulaşılmadı.

Yapılan CVS sonrası kültürde üreme sonucu başarısız olan toplam 9 sonuç vardı. Bunların sırası ile 2'si NT \geq 2,5 mm olan ve 7'si ilk trimester kombine tarama testi riski yüksek olan gruptandı. Bu gruptaki hastalardan NT \geq 2,5 mm olanlardan birinin gebelik sonucu IUEX idi. Diğer olgulara ikinci trimester de

amniyosentez (AS) yapıldı ve sonuçta herhangi bir sitogenetik anormallik saptanmadı. İşlemden sonra gebelik kaybı yaşanan toplam 6 olgu vardı. İki olgunun CVS sonucu 45 X belirlendi. Bir olgunun sonucu 47 XX +21 idi, 3 olgunun ise sonucu normaldi. Üç olgunun 2'sinin ilk trimester kombine tarama testi yüksek olması nedeni ile ve 1 olgu da ebeveynde transkolasyon varlığı nedeni ile CVS yapılmıştı.

TARTIŞMA

CVS, 1981 yılından itibaren uygulamaya girmiş invaziv bir prenatal tanı testidir. İlk trimester prenatal tanı için altın standarttır⁽¹⁴⁾. Kliniğimizde CVS, 2011 yılından itibaren aktif olarak uygulanmaya başlamıştır. CVS endikasyonlarımız, ilk trimesterde yapılan fetal ultrasonografik değerlendirme, biyokimyasal tarama testi sonucunda kromozomal anomali riskinin olması ve aileden alınan anamnez sonrası genetik tanı endikasyonu olan durumlardır. Biz çalışmamız da CVS endikasyonlarını dört gruba ayırdık. On bir-on üç 6/7 gebelik haftalarda yapılan ilk trimester kombine tarama testi riski yüksek olanlar, NT $\geq 2,5$ mm, kistik higroma ve ebeveynlerde translokasyon taşıyıcıları olarak. İlk trimesterde NT kalınlığının fetal kromozomal anomaliler ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalardan sonra^(15,16), anne yaşı ile birlikte NT kalınlığı kombine edildiğinde, %5 invaziv girişim hızı ile Down sendromlu gebeliklerin %77'sinin yakalanabileceği saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Pandya ve ark.⁽¹⁵⁾ Trizomi 21'li fetusların %80'inde NT kalınlığının >95. persantil olduğu rapor etmişlerdir.

Sun ve ark.⁽¹⁸⁾ NT kalınlığı $\geq 2,5$ mm olan 118 tekil gebe incelemişler ve bu gebelerden 108 ine karyotip analizi yapılmışlardır, bu olguların 88'inde normal karyotip ve 20'sinde (%18,5) anormal karyotip saptamışlardır. Seksen sekiz normal karyotip çıkan olgunun 16 (%18)'sında fetal yapısal anomali saptamışlar ve 2'sinin fetal ölüm ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir. Tahmasebpour ve ark.⁽¹⁹⁾ NT kalınlıklarına göre 186 fetusta yaptıkları çalışmada, NT ≥ 95 persantil olanların %19,8'inde, anormal karyotip ve 2,5-3,4 mm arası NT olanların dokuzunda yapısal anomali belirlidiler. NT >3,5 mm saptandığında mutlaka bir tanısıl test yapılmalıdır⁽¹⁷⁾. Kistik higroma, NT kalınlığından artma olarak tanımlanmıştır⁽²⁰⁾, kistik higromaların %75'inde kromozomal anomali saptanırken, bunların %95'ine Turner sendromu eşlik

etmektedir⁽²¹⁾. Çalışmamızda, NT kalınlığı $\geq 2,5$ mm olarak aldığımızda %11,76 oranında trizomi 21, %2,94 oranında monozomi belirlidik, kistik higroma nedeni ile CVS yapılanlarda literatür ile uyumlu olarak monozomi oranını %25, trizomi 21 oranını %5 idi. Normal karyotipli, NT kalınlığı artmış fetuslarda, izole kardiyak bozukluk, diyafragmatik herni, omfalosel, fetal akinezi sendromu, iskelet sistemi displazisi, metabolik hastalıklar, intrauterin fetal ölüm, yapısal anomaliler ve nadir genetik sendromların riski artmıştır. Çalışmamızda NT $\geq 2,5$ mm olan 6 olgunun ekokardiografisi normaldi, 1 olgu truncus arteriosus, 2 olgu AVSD, 2 olgu sol kalp hipoplazisi, 2 olgu triküspit yetmezliği ve 1 olgu "fallot tetroloji" olarak rapor edildi.

İlk trimester fetal kromozomal anomali tarama testinde serum belirteci olarak ilk PAPP-A ve serbest-hCG kullanılmıştır ve yanlış pozitiflik oranı %60 olarak belirlenmiştir^(6,7). PAPP-A düzeyi, trizomi 21 olan olgularda normal popülasyona göre ilk trimester de anlamlı oranda düşük belirlenmiştir⁽⁶⁾. PAPP-A değeri trizomi 21'de 0,35-0,44 MoM arasında ve trizomi 18 de ise daha düşük, ortalama 0,32 MoM düzeyindedir^(6,20). Orta derecede sex kromozom anomalilerinde, ortalama 0,72 MoM, trizomi 21'de 0,40 MoM⁽²¹⁾, trizomi 13 ve 18 gibi ağır trizomilerde ise sırasıyla 0,25 ve 0,17 MoM olarak tespit edilmiştir^(22,23). Çalışmamızda PAPP-A serum düzeyleri arasında herhangi bir fark izlenmedi.

Serbest -hCG düzeyi gebelik yaşının ilerlemesi ile maternal serumda artar. Gebelik haftası ilerledikçe bu artış devam eder⁽²⁴⁾. Serbest -HCG <0,5 MoM, Trizomi 21 için referans değer olarak kabul edilmektedir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda gruplar arasında serbest -HCG düzeylerinde fark yoktu.

Tüm prenatal tarama için kullanılan ultrasonografik, biyokimyasal ve demografik verilere rağmen, tarama testlerindeki duyarlılık %95 kadardır, tarama testleri sonucunda risk belirlenen popülasyonda mutlaka fetal kromozomal anomali taraması yapılmalıdır.

Son dönemde fetal kromozomal anomalileri saptamada kullanılması önerilen maternal kanda fetal DNA bakılması gibi yöntemler geliştirilse de bu cell-free DNA testi (NIPT) yalnızca tarama testi olarak kullanılmaktadır⁽²⁵⁾, çıkan sonucun doğrulanması

için mutlaka invaziv testlere gereksinim vardır ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

CVS ilk trimesterde kullanılan prenatal tanı testidir. CVS en önemli komplikasyonu fetal kayıptır. CVS uygulanmaya başladığından bu yana, gelişen tecrübe ile birlikte fetal kayıp oranları azalmıştır ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak CVS sonrası düşük oranı %1,64 olarak belirlendi. CVS, materyalinin alındıktan sonraki dönemde sonuç değerlendirmedeki güçlükler, alınan koriyon örneklerinin yetersiz olması, laboratuvara iletiminde gerekli koşulların sağlanamaması, laboratuvar şartlarının yetersiz olması ve/veya ekibin tecrübesiz olmasına bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda, kültürde üreme olmayıp sonuç veremediğimiz hasta oranımız %2,54'tür, bu gruptaki hastalardan bir olgu IUEX ile sonuçlandı, diğer olgulardan ikinci trimesterde AS yapıldı ve sitogenetik herhangi bir anormallik saptanmadı.

Sonuç olarak, NT kalınlığı ve kistik higroma saptanan olgularda fetal sitogenetik anomali görülme oranı, fetal kayıp oranı ve tahliye oranı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A, et al.** Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis* 1992;12:9-18. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970120103>
2. **Hook EB.** Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. (eds) *Prenatal Diagnosis and Screening*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998; 351-92.
3. **Rebecca JB, Mary EN, Gary MS, et al.** Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):675.e1-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.025>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Key Findings: Prevalence of Down Syndrome in the United States. <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/features/key-findingsdown-syndrome-prevalence.html>
5. **Nyberg DA, Sourer VE.** Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003;27:130-44. <http://dx.doi.org/10.1053/sper.2003.50012>
6. **Ermış H (Editör).** Nukal translüseni ve anne serum biyokimyası, 11-14 gebelik haftası ultrasonu, fetal anomalilerin tanısı. 2003. p. 1-67.
7. **Mol B, Lijmer J, van der Meulen.** Effect of study desing on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94:864-9.
8. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):217-27. <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200701000-00054>
9. **Anderson, CL, Brown CEL.** Fetal chromosomal abnormalities: Antenatal screening and diagnosis. *Am Fam Physician* 2009;79:117-23.
10. **Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al.** Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45: 16-26. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14636>
11. **Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z.** First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD011975. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011975>
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Chorionic villus sampling and amniocentesis-Information for you. RCOG Press: London, September 2011.
14. **Blumenfeld YJ, Chueh J.** Chorionic villus sampling: Technique and training. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:146-51. <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283372365>
15. **Brock DJH, Rodeck C, Ferguson-Smith MA, et al.** *Prenatal diagnosis and screening*. New York: Chuchill Livingstone. 1992; 563-77.
16. **Sjinders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH.** Multicenter protect on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352: 343-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11280-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11280-6)
17. **Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH.** Realation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006;107:6-10. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000191301.63871.c6>
18. **Sun LJ, Wang X, Wu QQ, Ruan Y, Yao L.** Value of nuchal translucency thickening in the fetal chromosome abnormality screening. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013;48(11):819-23.
19. **Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A.** Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health* 2012;41(11):92-7.
20. **Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al.** Society of obstetricians and gynaecologists of canada genetics committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol* 2008;30:918-49. [http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)32973-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32973-5)
21. **Canick JA, Kellner LH.** First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999;23(5):359-68. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(99\)80002-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(99)80002-0)
22. **Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Farzaneh F, Nicolaides KH.** Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in

- placenta from. *Placenta* 1996;17(1):33-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4004\(05\)80641-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4004(05)80641-1)
23. **Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, H Nicolaides K.** Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20(5):411-6.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(200005\)20:5<411::AID-PD822>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(200005)20:5<411::AID-PD822>3.0.CO;2-2)
24. **Bogart MH, Pandian MR, Jones OW.** Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7(9):623-30.
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970070904>
25. **Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, et al.** NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns* 2013.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10897-012-9545-3>
26. **Evans MI, Britt DW.** Multifetal pregnancy reduction: evolution of the ethical arguments. *Semin Reprod Med* 2010;28:295-302.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255177>
27. **Tanderup MI, Reddy S, Patel T, Nielsen BB.** Informed consent in medical decision-making in commercial gestational surrogacy: a mixed methods study in New Delhi, India. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(5):465-72.
<http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12576>
28. **Ferrara L, Gandhi M, Litton C, et al.** Chorionic vil-lus sampling and the risk of adverse outcome in patients undergoing multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:408.e1-e4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.05.020>