



İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Doğum Öncesi Tanı Çalışmalarının İki Yıllık Değerlendirmesi

Serap Savacı, Şengül Yüksel, Elif Yeşilada, Ebru Kaygusuz, Gonca Gülbay

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD. Malatya

Amaç: Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarına Ekim 2005-Ağustos 2007 tarihleri arasında yönlendirilen 328 olguya ait doğum öncesi tanı değerlendirmelerimiz sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 311 amniyosentez sıvısı, 17 fetal kan örneği olmak üzere 328 olguya ait sitogenetik analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Amniyosentez ve fetal kan örneğine ilişkin tanı endikasyonlarını üçlü tarama testinde risk belirlenmesi, ileri anne yaşı ve ailede anomalili bebek öyküsü oluşturmuştur.

Bulgular: Toplam 328 olgunun karyotip analizi yapılmıştır. Bunların arasında kromozom anomali oranı en yüksek olan grup amniyosentez grubudur, 5 olguda (%1.60) sayısal kromozom anomali ve 2 olguda (%0.64) yapısal kromozom anomali saptanmıştır. Bu olguların biri Turner sendromu (%0.32), 4'ü ise trizomi 21 (%1.28)'dir. Yapısal anomaliler ise 1 olguda Y kromozomunda heterokromatin bölge artışı (%0.64) ve 1 olguda Robertsonian translokasyon olarak belirlenmiştir (%0.64). Fetal kan örneğinde yapılan kromozom analizi sonucunda ise 2 olguda trizomi 21 (%11.76) 1 olguda ise 46,XX/46,XY belirlenmiştir.

Sonuç: Kromozom anomali saptanan olgularda kromozom anomali ile endikasyon ilişkisi değerlendirildiğinde ileri anne yaşı ile uyumluluk olduğu gözlenmiştir.

Key Words: Amniyosentez, Kordosentez, Kromozom anomalileri

Prenatal Diagnosis Evaluation at Medical Biology and Genetic Department Laboratory of İnönü University For Two Years

Objectives: In this study, we investigate fetal chromosome analysis results of 328 cases referred to Medical Biology and Genetic Department Laboratory, İnönü University between October 2005-August 2007 period.

Methods: 311 amniocentesis and 17 fetal blood sample include 328 cases examined cytogenetic finding. The main indications for amniocentesis and fetal blood sample included advanced maternal age, abnormal maternal serum screening results, and abnormal children story findings.

Results: A total of 328 cases were performed and analyzed for chromosome aberrations. Among these, the highest detection rate of chromosome aberrations were amniocentesis, 5 (1.60%) cases with numerical aberrations, one case with Turner syndrome (0.32%), four cases with trisomy 21 (1.28%) and 2 (0.64%) cases with structural aberrations, one case with Y chromosome heterochromatin polymorphism (0.64%), and one case with Robertsonian translocation (0.64%). Among fetal blood samples, there were 2 (11.76%) cases with chromosomal aberrations, and one case with 46,XX/46,XY.

Conclusions: In our observations, in concordant with literature cases with chromosome aberrations were related with advantage maternal age.

Key Words: Amniocentesis, Cytogenetic, Chromosome aberrations

Genetik bir hastalık için doğum öncesi tanı (DT), tüm gebeliklerin %8'inde endikedir. Endikasyon, bazı olgularda gebelik öncesi dönemde varken, bazı olgularda gebelik sırasında ortaya çıkar. Doğumsal anomalilerin %10'una çevresel faktörler, %10-20'sine genetik faktörler neden olur, %60-80'i ise bilinmeyen faktörlerin sonucunda meydana gelmektedir. Doğum öncesi dönemde rastlanılan kromozom anomalilerinin %90'ını 13, 18, 21'inci kromozomların ve cinsiyet kromozomlarının (X ve Y) sayı anomalileri (anöploidiler) oluşturmaktadır. Trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edward sendromu) ve trizomi 21 (Down sendromu) en sık görülen trizomilerdir. Sayısal cinsiyet kromozom anomalileri (Turner ve Klinefelter sendromu) doğum öncesi dönemde sıkça karşılaşılan anomalilerdir. Genelde ailesel olarak kalıtılan bir çok yapısal anomali ile de karşılaşılmaktadır.^{1,2}

DT, invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerin uygun gebelik haftalarında uygulanması ile gerçekleşir. İnvaziv DT yöntemlerinde fetusa ait anomalilerin tanısı için fetal karyotiplendirme yapılır. Bu şekilde fetal hücrelerin kromozom sayısındaki anomalilerin yanı sıra yapısal anomaliler de belirlenebilir. Klinik olarak önemli kromozom anomalisine ve diğer genetik hastalıklara sahip çocuk doğurma riski yüksek olan çiftlere güvenle uygulanan yöntemlerdir. İleri anne yaşı, üçlü tarama testinde risk belirlenmesi, patolojik ultrasonografik bulgular ve ailede tanımlanan trizomik sendromlar en yaygın endikasyonlardır.^{3,4,5}

DT'da en geniş uygulama alanı olan ve en sık uygulanan yöntem olan amniyosentez (AS), günümüzde genetik hastalıkları önlemeye ve ailelere sağlıklı çocuklar kazandırmaya yönelik çalışmaların en önemlisi ve en yaygın olanıdır. İlk olarak 1950 yılında fetüsün cinsiyetinin belirlenmesi amacı ile uygulanmıştır.⁶ Esas olarak 16-18. gebelik haftalarında uygulanmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çok merkezli çalışmalarla, ikinci trimesterde yapılan AS'in anne ve fetüs için güvenilir olduğu gösterilmiştir.⁷ Diğer bir invaziv yöntem ise 20. gebelik haftasından sonra uygulanan fetal kan örnekleme (kordosentez)'dir.⁸ İlk kez 1983 yılında çalışılmış ve rutin çalışmalar için uygun hale getirilmiştir.⁹

Gebelik dönemine özgü tekniklerin uygulandığı örnekler incelenerek yapılan DT ve bunun sonucunda verilecek genetik danışma yüksek riskli gebeliklerde aileye güven vermesi ve seçim hakkı sunması yönünden çok önemlidir. Bunun yanı sıra tedavi edilebilecek olgularda tedavinin erken dönemde planlanması ve doğacak bebeğin daha sağlıklı olması için gerekli koşulların hazırlanması da önem taşımaktadır. Yüksek riskli gebeliklere uygulanan DT ile çocuk sağlığı fetal dönemden başlanarak izlenebilmekte ve tıbbi etik kurallara uygun bir şekilde kabul edilmiş ağır hastalıklı bir çocuğun dünyaya gelmesi engellenebilmektedir. Böylece hem aile ve hem de toplum için, maddi ve manevi olarak sayılamayacak kadar çok yarar sağlanmaktadır. İnvaziv DT ile sitogenetik analizler başarılı bir şekilde uygulanmakla birlikte DT'nin ufukları sürekli genişletilmekte ve daha hızlı, daha az masraflı, gerek anne gerekse bebeğe daha az zararlı yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.¹⁰

Üniversitemizde ilk kez yapılan bu çalışma ile fetal karyotiplendirme ve değerlendirmelerin gerçekleştirilmesinde ve DT girişimleri sonrasında

pozitif kültür elde etmedeki başarılarımızı, amniyosentez ve kordosentez endikasyonlarımızın dağılımını ve endikasyonlara bağlı olarak fetusa ait anomalilerin sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ekim 2005- Ağustos 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'na, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden refere edilen olgular değerlendirilmiştir. Bu süre içerisinde genetik olarak riskli olduğu düşünülerek fetal kromozom analizi yapılması istemi ile merkezimize yönlendirilen 328 olguya ait 311 amniyon sıvısı, 17 fetal kan örneği çalışmaya alınmıştır. Retrospektif olarak değerlendirilen çalışmada öncelikle ailelere bilgi verilerek onayları alınmıştır.

AS amaçlı yapılan çalışmada, gebelerden alınan 15-20 ml'lik amniyon sıvısından elde edilen fetal hücrelere 4 ml. besi yeri eklendi. Süspansiyon haline getirilen hücreler 37 C°, %5 CO₂ , %95 nemli ortamda inkübe edildi, bu süreçte hücreler inverted mikroskop altında izlenerek takipleri yapıldı. Kültür ortamında uygun sayıya ve mitotik aktiviteye ulaşan fetal hücrelerden kromozomlar elde edilerek GTG bantlama yapıldı.¹¹ Kromozom değerlendirmeleri için karyotip analiz sistemi (Applied İmaging System) kullanıldı. Her olgu için en az 20 metafaz alanı, International System for Human Cytogenetic Nomenclature 1995 (ISCN) kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçlar yaklaşık olarak 15-20 gün içerisinde verildi.

Fetal kan örnekleme (kordosentez) amacı ile yapılan çalışmalarda fetal kan örnekleri 72 saatlik inkübasyon bırakıldıktan sonra konvansiyonel sitogenetik uygulama ile fetal hücrelerin karyotip analizi AS çalışmasında olduğu gibi değerlendirildi.¹² Değerlendirmelerimiz sonunda ortalama 7-8 gün içinde sonuçlar verildi.

BULGULAR

Çalışmamız 311 AS ve 17 kordosentez olmak üzere toplam 328 olguyu kapsamaktadır. AS ve kordosentez kültürlerimizin başarı oranı %98.47 olup yine aynı oranda sonuç verilmiştir.

Yapılan karyotip analizleri ile 10 olguda kromozom (sayısal ve yapısal) anomalisi saptanmıştır. Olguların değerlendirmesi sonunda fetal anomali sıklığı %3.04

olarak bulunmuş olup bunları %2.13 ile sayısal anomaliler ve %0.60 ile yapısal anomaliler oluşturmaktadır.

Trizomi 21 en sık gözlenen (%1.21) sayısal anomali olarak belirlenmiştir. Kromozom anomalisi saptanan olgularda kromozom anomalisi ile endikasyon ilişkisi değerlendirildiğinde sadece ileri anne yaşı endikasyonu ile uyumluluk %1.62 bulunmuştur (Tablo 1).

İlave olarak DT için AS analizleri ile 7 olguda (%2.13) kromozom (sayısal ve yapısal) anomalisi belirlenmiştir. Bu olguların biri Turner sendromu (%0.32), dört olgu ise trizomi 21 (%1.28)'dir. Bir olguda Robertsonyan translokasyon (%0,32) (Resim1) bir olguda ise Y kromozomu heterokromatin bölge artışı (%0,32) bulunmuştur (Tablo 2) .

Fetal kan örneklerinde yapılan kromozom analizi sonucunda ise 2 olguda trizomi 21 (%11.76) (Resim2), 1 olguda ise 46,XX/46,XY bulunmuştur (Tablo 3).

TABLO 1. Çalışma Grubundaki Risk Faktörlerine Göre Kromozom Anomali Oranları

	TOPLAM OLGU		ANOMALİ	
	N=328	(%)	N = 9	(%)
İleri anne yaşı (>35)	141	42.98	4	44.44
2. trimester testte yüksek risk	122	37.19	4	44.44
İleri anne yaşı ve üçlü tarama teste yüksek risk	120	36.58	3	33.33
Patolojik USG	4	1.21	-	-
Kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü	3	0.96	-	-
Anne-baba dengeli translokasyon taşıyıcılığı	1	0.32	-	-

TABLO 2. Amniyosentez Grubunda Kromozom Anomalili Olgular (n:7)

KARYOTİP	Y	G	USG	GH	TT	AB	EN
47,XY,+21	38	-	-	18	1/13	-	IVF
47,XY,+21	39	2	-	18	1/70	-	TT
47,XY,+21	26	1	-	17	1/386	-	-
47,XX,+21	39	5	-	20	?	-	-
45,XO	22	1	-	18	?	-	-
45,XY,t(13;15)	21	2	-	16	1/348	-	Aile
46,XY,Yqh+	32	2	-	18	1/4600	-	Aile

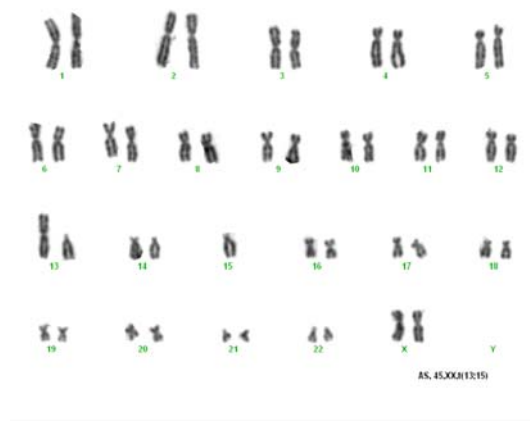
Y: Anne yaşı,G: Gebelik sayısı,USG: Ultrasonografi,GH: Gebelik haftası,AB:Yaşayan anomalili bebek öyküsü, TT: İkinci trimester testte yüksek risk, EN:Endikasyon nedeni.

TABLO 3. Kordosentez Grubunda Kromozom Anomalili Olgular (n:3)

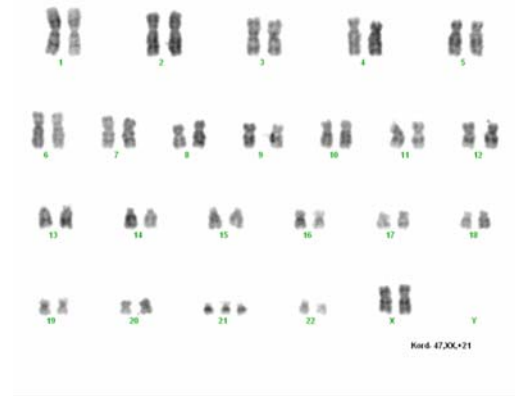
KARYOTİP	Y	G	USG	GH	AB
47,XY,+21	38	-	-	18	-
47,XY,+21	39	?	-	18	-
46,XX/46,XY	32	1	-	18	-

Y: Anne yaşı,G:Gebelik sayısı, USG: Ultrasonografi, GH: Gebelik haftası, AB:Yaşayan anomalili bebek öyküsü.

Resim 1: Amniyosentez analizi sonucunda 45,XX,t(13;15) belirlenen olgudaki metafaz ve karyotip alanı.



Resim 2: Kordosentez analizi sonucunda 47,XX,+21 belirlenen olguya ait metafaz ve karyotip alanı.



TARTIŞMA

DT için kullanılan testler içinde, doğruluk değeri en yüksek olan testler genetik testlerdir. Önceden belirlenmiş genetik bir riskin olduğu tüm gebeliklerde, DT protokolünün mutlaka uygulanması gereklidir. Bu bağlamda DT programı, genetik bir hastalık riskinin olması durumunda anne karnındaki bebeğe, gebelik dönemi içinde yapılan girişimler ve testleri içeren bir uygulamadır. DT kapsamında uygulanan yöntemler, belli gebelik dönemlerinde uygulanan yöntemlere ve endikasyonlara göre belirlenir. İleri anne yaşı ve üçlü tarama testinde risk belirlenen olgular için DT endike olmasına rağmen bize gelen olgularda genellikle aile istemi ile AS yapılmıştır. Bunun nedeni DT'nin genetik alanındaki ilerlemelere paralel olarak yaygınlaşması ve önemsenmesi olabilir.

İkinci trimesterde yapılan biyokimyasal tarama testleri (üçlü tarama testi) maternal seruma uygulanan testlerdir.¹³ Bu testlerle trizomiler ve nöral tüp defektleri biyokimyasal belirteçlerle tanımlanmaktadır. Ancak, gebeliğin 16-18. haftalarında uygulanan ve fetal hücrenin değerlendirildiği DT yöntemi AS'dir. AS de fetal hücre elde etme başarısı farklı merkezlerde değişen yüzdelerle (%93-99.1) ifade edilmiştir. Bizim uygulamamızda AS ile fetal hücre elde etme başarısı %97,96 olarak belirlenmiştir, bu oran literatürdeki oranlar ile uyumludur. Çalışmalarda fetal hücre eldesindeki başarısızlıklar için çeşitli nedenler gösterilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Fetal hücreye ait kromozom elde etme başarımızın en yüksek başarı oranına (%99) kıyasla %2 daha düşük olmasının nedeninin başlangıç aşamasında yaşanan teknik ve

pratik çalışmalarda uyum süreci ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

DT'da öncelikli endikasyon nedeni olan ilerlemiş anne yaşı kromozom anomalileri için önemli bir faktördür. Literatüre göre ileri anne yaşında Down sendromu oranı %3, kromozom anomali oranı %4.5 olarak rapor edilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Bizim olgularımızda fetal anomali %3.04, Down sendromu oranı %1.52 olup sonuçlar literatür ile uyumludur.^{20,21}

Her iki endikasyon nedeni ile fetal anomali belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, üçlü tarama testi gebelik haftası ve hasta yaşı bakımından riskli olgulara yapılan karyotip analizlerinde %3.04 oranında kromozom anomalisi bulunmuştur.²² Fetal anomali belirlenmesinde maternal serum taramasının hassasiyetinin tartışıldığı bir çalışmaya göre ileri anne yaşı olgularına yapılan üçlü tarama testinin Down sendromu için duyarlılığını %0.8 yanlış pozitiflik oranı ile %92.3 vermişlerdir.²³ Rosen ve arkadaşları²⁴ ise üçlü tarama testi ile ileri yaş olgularında Down sendromunun atlanmadığını Down sendromunun mozaik tipinin ve diğer trizomilerin atlanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim olgularımızda ileri anne yaşı ile trizomi 21 ilişkisi %1.21'dir. Olgularımızın %1.28'i Down sendromu olup sonuçlar literatür ile uyumludur DT yapılan olgulara ilişkin literatürde en sık görülen kromozom anomalisi trizomi 21'dir.²⁴⁻²⁶ DT için endikasyon nedeni çoğu merkez için üçlü tarama testi ve ileri yaş gebelik öncelikli olsa da bazı çalışmalarda AS kararını vermede ileri anne yaşı ve üçlü test arasında uyumluluk olmadığı belirtilmiştir.^{19,24,25}

Literatürde AS endikasyonlarını değerlendiren birçok çalışma vardır. Yapılan bir çok çalışmaya göre ileri anne yaşının endikasyon nedeni olma oranı %77.2, %86.3'dir. 2002'de yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %42.3 bulunmuştur.^{5,14,15} Bizim çalışma grubumuzda ise %39.22 olarak bulunmuştur.

Anne ve babada kromozomal anomali bulunması fetusta anomali riskinin artmasına neden olur ve bu durum genetik inceleme endikasyonudur. Çalışmamızda anne ve babaya ait kromozomal yeniden düzenlenme saptanan 1 olgu bulunmaktadır. Anne babadaki yeniden düzenlenmeye karşın fetal karyotipin analiz sonucu normal olarak belirlenmiştir.

DT testlerinin yaygınlaştırılması ve ülke kapsamında tüm kayıtların sağlıklı bir şekilde tutulması çok önemlidir. Ülkemizin genetik hastalıklarla ilgili sağlıklı kayıtlarının olması, ülke genelinde bir merkezde toplanması çok önemli bir adım olacaktır. Akraba

evliliklerinin yoğun olduğu ve ailelerin çok çocuğa sahip olduğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu için önemli bir hizmet olduğunu düşündüğümüz DT hakkında toplumun bilgilendirilerek DT'nin yaygınlaştırılması önemlidir.

Bölgemizde DT tetkiklerinin yapıldığı bir merkez olarak düşüncemiz DT'ya ilişkin yeni tanı olanaklarının sağlanarak, sağlıklı yeni nesillerin gelişmesinde üniversitemizin bölgeye öncülük etmesidir.

KAYNAKLAR

- Aksoy F. Konjenital anomaliler: Tanımlama, sınıflama, terminoloji ve anomali fetusun incelenmesi. Türk Patoloji Dergisi 2001;17: 57-62.
- Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Feb;29(2):146-79.
- Park S, Lee BY, Kim YM, et al. De novo chromosomal aberrations in the fetus; genetic counseling and clinical outcome. J Korean Med Sci. 2003;18: 397-401.
- Milewicz P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, et al. Genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. Ginekol Pol 2004;75: 603-8.
- Tseng JJ, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ES. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006 Mar;45(1):39-41.
- Nelson M, Emery A. E. H. Amniotic Fluid Cells; Prenatal Sex Prediction and Culture. Journal List > Br Med J > v.1(5695); Feb 28, 1970 Br Med J. 1970 February 28; 1(5695): 523-6.
- Sangalli M, Langdana F, Thurlow C. Pregnancy loss rate following routine genetic amniocentesis at Wellington Hospital. N Z Med J. 2004 Apr 2;117(1191):U818.
- Fang Q, You Z, Wang C, Chen J, Su X, Zhang X. [Analysis of chromosomal karyotypes in 300 fetal blood samples during the second and third trimesters of gestation]. 2000 Feb;17(1):16-9.
- Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Apr;93(1):13-7. Epub 2006 Mar 10.
- Mahieu-Caputo D, Senat MV, Romana S, Houfflin-Debarge V, Gosset P, Audibert F, Bessis R, Ville Y, Vekemans M, Dommergues M. [What's new in fetal medicine?]. Arch Pediatr. 2002 Feb;9(2):172-86.
- Hoehnn H, Bryant EM, Karp LE, Martin GM. Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential. Pediatr Res. 1974;8:746-54.
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungertord DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res. 1960;20:613-6.
- Madazli R, Uludağ S, Şen C, Ocak V. Fetal Down sendromu tanısında üçlü tarama testinin yeri. Yeni Tıp Dergisi 1995;12:114-8.
- Türkyılmaz A, Nail Alp M, Budak T. 481 Amniyosentez, koryon villüs biyopsisi ve kordosentez örneğinin prenatal genetik tanısı. Dicle Tıp Dergisi 2007;34(3):187-90.
- Cengizoglu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. Perinatoloji Dergisi 2002; 1: 14-7.
- Sangalli M, Langdana F, Thurlow C. Pregnancy loss rate following routine genetic amniocentesis at Wellington Hospital. N Z Med J 2004; 117: 1-5.
- Preis K, Ciach K, Swiatkowska-Freund M. Correlation between indication for amniocentesis and the time of its performing. Ginekol Pol. 2004 Oct;75(10):760-4.
- Milewicz P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalnik K, Szczecina R, Czajkowski K, Zaremba J. [Genetic amniocentesis—characteristic of patients, indications, outcomes, complications]. Med Wiek Rozwoj. 2003 Jul-Sep;7(3 Suppl 1):321-7.
- Milewicz P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalnik K, Czajkowski K, Zaremba J. [Genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw]. Ginekol Pol. 2004 Aug;75(8):603-8.
- Jou HJ, Kuo YS, Hsu JJ, Shyu MK, Hsieh TT, Hsieh FJ. The evolving national birth prevalence of Down syndrome in Taiwan. A study on the impact of second-trimester maternal serum screening. Prenat Diagn. 2005 Aug;25(8):665-70.
- O'Neill S, Flanagan O, Raffat I, Avalos G, Dineen B. The prevalence of Down syndrome in County Galway. Ir Med J. 2007 Jan;100(1):329-31.
- Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, Ercelen NO, Ergun MA, Gokcen AB, Biri AA, Kimya Y, Urman B, Gultomruk M, Egelü U, Menevse S. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. Genet Couns. 2006;17(2):219-30.
- Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high-sensitivity Down syndrome test. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 803-8.
- Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. Prenat Diagn 2002;22:59-63.

Savacı ve ark

25. 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 Feb;13(2):80-4.
26. Marini T, Sullivan J, Naem R. Decisions about amniocentesis by advanced maternal age patients following maternal serum screening may not always correlate clinically with screening results: need for improvement in informed consent process. Am J Med Genet. 2002 May 1;109(3):71-5.

Yazışma Adresi:

Öğr. Gör. Dr. S. Serap SAVACI
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Tel :3410660-1271
E-mail:ssavaci@inonu.edu.tr