

Bazı Fetal Genetik Hastalıkların Prenatal Tanısında Maternal Serum Taraması*

Dr. Erdal MALATYALIOĞLU, Dr. Filiz F. YANIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ MSAFP düzeylerindeki artışa bağlı olarak NTD'lerinin %85-90'ı tespit edilebilir. MSAFP, hCG ve uE3 serum parametreleri kombine edildiğinde de fetal Down sendromlarının %55-60'ı tespit edilebilir. Down sendrom taramasında gelecekte kullanılabilecek yeni markırlar dimeric inhibin-A ve hCG'nin idrar β -core fragment'ı ve ilk trimesterde özellikle free β -hCG ve PAPP-A'dır.

Anahtar kelimeler: Üçlü markar, α -fetoprotein, ankonjuge estriol, human koryonik gonadotropin, Down sendromu, Nöral tüp defekti

- ✓ **Maternal Serum Screening For Prenatal Diagnosis of Some Fetal Genetic Disorders**
Based on elevated MSAFP levels, 85% to 90% of NTDs can be detected. Using a combination of the three parameters, MSAFP, hCG and UE3, 55% to 60% of fetal Down's syndrome can be detected. Future strategies for Down's syndrome screening may include the use of new markers such as dimeric inhibin-A and urinary β -core fragment of hCG, as well as first-trimester screening, particularly with PAPP-A and free β -hCG.

Key words: Triple marker, α -fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin, Down's syndrome, neural tube defects

Prenatal genetik teknoloji, gebe kadınların fetal nöral tüp defektleri (NTD) ve kromozomal anomaliler yönünden taranması suretiyle düşük veya yüksek riskli gebelikler içinde katagorize edilmelerine imkan sağlamaktadır. Ancak, prenatal tarama testleri hiçbir zaman normal bir infantın doğumunu garanti etmez. Gebeliğin düşük veya yüksek riskli bir gebelik olup olmadığını gösterir.

Artmış amniyotik sıvı alfa fetoprotein (ASAFP) düzeyleri ilk defa spina bifida ve 'anencephaly' gibi nöral tüp defektlerinin prenatal tanısında kullanılmıştır. Daha sonra bu gebeliklerde maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. İlerki yıllarda, artmış MSAFP düzeylerinin omphalocele, gastrochisis gibi

bazı fetal anomaliler ve renal hastalıklarla da birlikte olabileceği ortaya çıkmıştır. 1984'de fetal Down sendromlu gebeliklerde MSAFP düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda ise, Down sendromu taramasında MSAFP'e human chorionic gonadotropin (hCG) ve ankonjuge estriol (uE3) eklenmiştir⁽¹⁾.

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

NTD'leri merkez sinir sisteminin ailesel bir malformasyonu olup embriyogenez esnasında, nöral tüpte, nöral aks boyunca herhangi bir yerde kapanmanın olmayışı sonucu ortaya çıkmaktadır^(1,2). **Anencephaly**, en şiddetli formu olup 3. gebelik haftasında veya daha önce ortaya çıkar. Anterior nöral

*: 08.05.1998'de Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında sunulmuştur.

tüpte ve kranial kemiklerde kapanmanın olmayışıdır. **Spina bifida** ise, biraz daha geç, yaklaşık 4. gebelik haftasında ortaya çıkar. Fetal nöral tüpün orta veya kaudal bölgesinde kapanmanın olmayışıdır. Bu iki malformasyon, tüm NTD'lerinin neredeyse tamamını teşkil ederler ve yaklaşık olarak oranları eşittir. **Encephalocele**, çok daha nadir bir lezyondur. Kafada posteriora nöral tüpün kapanmayışı sonucu ortaya çıkar^(1,2).

Açık NTD'lerinde beyin veya spinal kord ve sinirlerin üzerinde yalnızca ince, geçirgen bir membran vardır veya hiç membran yoktur. Anencephaly olgularının %99'u, spina bifidalı olguların %85-90'ı açık, encephalocele olgularının hemen hepsi kapalı sekellerdir^(1,2).

NTD'lerini tespit etmekte hem tarama hem de tanı amaçlı kullanılan biyokimyasal testler, açık sekelden geçen fetal ürünlerin ölçümüne dayanır. Bu nedenle bu testler ile kapalı lezyonları tespit etmek mümkün değildir^(1,2).

İnsidans-Prevalans

NTD'lerinin insidansı coğrafik bölge ve etnik gruplara göre değişir. En yüksek insidans canlı doğumların %1'i ile Kuzey İrlanda, İskoçya ve Galler'dedir. En düşük insidans Japonya'dadır. ABD'de NTD insidansı 1-2/1000 canlı doğumdur⁽¹⁾.

Genetik ve çevresel faktörler etyolojik bir rol oynarlar. Gelecek gebeliklerde tekrarlama riski, her bir etkilenmiş gebelikle birlikte artar. Örneğin; NTD'li bir çocuk doğurmuş kadının, genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında, ikinci bir etkilenmiş gebeliğe sahip olma riski 10 kat fazladır⁽²⁾. Birleşik Krallıkta NTD'li çocuğu olan kadınlarda rekürrens riski %5, ABD ise % 3'dür⁽¹⁾. İkinci ve üçüncü derece akrabalarda rekürrens riski sırasıyla % 0.5 ve % 0.17'den azdır⁽¹⁾.

NTD'lerinin X'e bağlı resesif ve otozomal

resesif geçiş gösterdiği belgelenmiştir⁽¹⁾. Ayrıca kromozomal veya tek gen hastalıkları NTD'leri ile beraber olabilir. Diabet gibi maternal durumlar ve teratojenik ajanlar, çok büyük bir sıklıkla valproik asit kullanımı NTD insidansını arttırmaktadır⁽¹⁾. Folik asit desteğinin koruyucu etkisi ise son yıllarda tespit edilmiştir⁽²⁾.

Klinik Tıbbi İlgilendiren Sekeller

Anencephaly yaşamla uyumlu değildir. Vital fonksiyonlar doğumu takiben saatlerce veya günlerce devam edebilir. Ancak yaşamın, bu sürelerin ilerisine geçişi nadirdir. Anencephaly olgularının neredeyse tamamı 2. trimestrda biyokimyasal veya ultrason taraması ile tespit edilmektedir. Genellikle seçilen yol gebeliğin terminasyonudur.

Spina bifidanın şiddeti değişkendir. Ancak kural olarak, açık sekeller, kapalı olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Agresif medikal ve cerrahi tedavi, yaklaşık %70 olguda yaşamı 5 yıl kadar devam ettirebilir. Bir çalışma sonuçlarına göre; 5 yıl yaşayan olgular, 6 aylarını hastanede ve ortalama 6 majör cerrahi işleme maruz kalarak geçirmişlerdir. En sık problemler: hidrosefali (Arnold-Chiari malformasyonu ile birlikte), alt ekstremite paralizi (paralizinin düzeyi lezyon lokalizasyonuna bağlıdır), ve barsak ve/veya mesane fonksiyonları ile ilgilidir. Açık spina bifida artık 2. trimestrda gayet düzenli olarak saptanmaktadır⁽²⁾.

Alfa-Fetoprotein

Bir glikoproteindir. Albumin'e benzer bir yapısı vardır. Fonksiyonu bilinmemektedir. Albumin ve AFP genleri 4. kromozomun uzun kolunda lokalizedir⁽¹⁾. AFP başlangıçta yolak ve karaciğerde yapılır. Gebelik ilerledikçe karaciğerin yaptığı AFP miktarı artar ve ilk trimestrin sonunda hemen tamamı fetal karaciğer tarafından üretilir. Çok az bir miktarı da gastrointestinal sistemde yapılır. AFP, fetal seruma salınır, konsepsiyondan sonra

13. hafta civarında pik düzeylerine ulaşır (3 mg/ml)⁽¹⁾. ASAFP düzeyleri de 13. haftada pik düzeylere ulaşır. Ondan sonra haftada %10-12 oranında azalır⁽³⁾.

Yetişkinlerde serum AFP düzeyleri normalde <10 ng/ml dir. Maternal serum AFP düzeyleri ilerleyen gebelikle birlikte 15-30. gebelik haftaları arasında, plato yapıcaya kadar, yaklaşık olarak her hafta %15 oranında artar. Ondan sonra 35-36. haftaya kadar bir plato çizer ve sonra düşer⁽³⁾. Yenidoğan kord kanı AFP düzeyleri 25-150 mg/ml'dir ve değerler 8. ayda yetişkin düzeylere iner⁽¹⁾.

Birçok demografik ve gebelikle ilgili faktör, AFP düzeylerini ve/veya önceden tahmin edilen açık NTD riskini etkiler. Taramanın performansını arttırmak için gebelik yaşı, anne ağırlığı, ırk, annenin insülin bağımlı diabeti, çoğul fetal gebelik ve ailede NTD hikayesi gibi faktörler hesaba katılmalı ve laboratuvar istek kağıdındaki bu faktörler dikkatli bir şekilde cevaplandırılmalıdır.

Gebelik yaşı: AFP değerlerinin yorumunu etkileyen en önemli tek faktördür. Gestasyonel yaş hesabı için 1. ve 2. trimester ultrason ölçümleri kullanıldığı zaman, açık NTD'lerinin tespit edilebilme oranı artar ve false-pozitiflik azalır. Optimal tarama performansına, yalnızca biparietal çap ölçümleri kullanıldığı zaman ulaşılır⁽²⁾. Çünkü bu ölçüm, açık spina bifidalı fetuslarda beklenenden daha küçüktür. Bu durum gebelik yaşının beklenenin altında oluşuna yol açar. Dolayısıyla hesaplanan AFP MoM değerlerindeki bu suni yükseliş, değerlendirme hızını arttırır⁽²⁾.

Anne ağırlığı: Ortalama olarak daha kilolu kadınlar daha düşük, daha zayıf kadınlar daha yüksek AFP değerlerine sahiptirler^(1,2). Maternal ağırlık kullanılarak yapılan rutin düzeltme, açık NTD saptama hızını arttırır ve false-pozitif hızı azaltır.

Farklı kilolardaki kadınlarda açık NTD'nin doğumsal prevalansında bilinen fark yoktur⁽²⁾.

İrk: AFP düzeyleri beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında siyahlarda %10-15 daha yüksektir. Öte yandan siyah kadınlardaki açık NTD'nin doğumsal prevalansı beyazlardakinin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumsal prevalanstaki bu farkta, siyah kadınlardaki taramada cut-off değerinin 2.5 MoM'dan 3 MoM'a yükseltildiği de hesaba katılmalıdır.

Annede insülin bağımlı diabet oluşu (IDDM): IDDM'lu annelerdeki AFP düzeyleri, nondiabetik annelerden yaklaşık %20-40 daha düşüktür^(1,2). Ancak nondiabetik popülasyonla karşılaştırıldığında, doğumdaki açık NTD prevalansı 3-5 kat daha yüksektir. Bu yüksek prevalansta, cut-off düzeyinin 2.5 MoM'dan 2.0 MoM'a düşürülmüş olduğu da göz önüne alınmalıdır.

Çoğul gebelik: AFP değerleri çoğul gebelikte daha yüksektir. Örneğin tek gebelikle karşılaştırıldığında, AFP düzeyleri, ikiz gebelikte ikiye katlar. Bu fark tarama cut-off'nun tespitinde göz önüne alınmalıdır. Yine de tarama performansı tek gebeliğe göre daha düşüktür. Ayrıca NTD'i tek gebelikten 2 kat daha fazladır. Üçüz veya dördüz gebelikteki AFP tarama performansı oldukça zayıftır ve bu tip gebeliklerdeki ölçümler genellikle yorumlanamaz⁽²⁾.

Ailede NTD hikayesi: Yakın aile üyelerinde NTD olan kadınlar artmış risk altındadır. Böyle bir durum tanısal test yapılması için yeterlidir⁽²⁾. Ancak NTD'li olguların %95'i bir aile öyküsü olmaksızın ortaya çıkar. Bu nedenle tespit için tüm olgular taranmalıdır⁽³⁾.

AFP değeri MoM ile ifade edilir. Söz konusu gebelik haftasındaki ortalama AFP değerinin katları (MoM) her laboratuvar için ayrıdır. Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik

haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için, AFP sonuçlarının MoM (Median değer katları) olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16-20. gebelik haftalarında, her hafta için yaklaşık 100 normal gebede MSAFP ve ASAFP düzeyine bakmakta ve bunların ortalamasını alıp bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer, o hafta için, o laboratuvarın normal değerini oluşturmakta; bunu takip eden her analiz sonucu ister normal ister anormal olsun, bu normal değer katları olarak ifade edilmektedir.

MoM değeri spesifik cut-off değerinin üzerinde olan olgular tarama pozitif kabul edilir, konsültasyon ve tanısal işlemler önerilir. Tarama programlarının çoğu cut-off olarak 2.0-2.5 MoM değerlerini kullanır. 2.5 MoM değeri daha çok kullanılmaktadır. Cut-off değeri olarak 2.5 MoM kullanıldığında yaklaşık olarak açık spina bifidalı olguların %75'i, anencephaly olgularının %90'ı, %2 false-pozitif hız ile tespit edilebilir. Cut-off değeri 2.0 kabul edildiğinde tespit hızı sıra-sıyla %85 ve %95 olup, false-pozitif hız yaklaşık %4'dür⁽²⁾.

NTD'li çocuğa sahip olma riski artmış olan kadınlarda amniyosentez önermek şarttır. Düşük risk grubunda kabul edilen tüm diğer kadınlara ise maternal serum taraması önerilmelidir.

MSAFP Düzeylerindeki Artış

MSAFP taraması yapılan olguların yaklaşık %5-10'da MSAFP düzeyi yüksektir. Bu olguların çok büyük bir kısmında fetuslar normal olacaktır. Burton ve ark. anormal MSAFP düzeyi olan 452 kadından yalnızca 15'inde, Simpson ve ark. ise benzer şekilde 187 kadının yalnızca birinde etkilenmiş bir fetus olduğunu saptamışlardır⁽¹⁾.

MSAFP düzeylerindeki artış nedenleri şunlardır:

1. Gebelik yaşının doğru hesaplanmamış

olması

2. Çoğul gebelik (ikiz gebeliklerin %60'da, üçüzlerin hemen tamamında MSAFP düzeyi artmıştır.)

3. Fetal ölüm

4. Fetal anomaliler: NTD'leri, karın ön duvarı defektleri (gastroschisis*, omphalocele**), Rh immunizasyonu, kistik higroma ve fetal ödemle birlikte olan durumlar, üriner sistem anomalileri (konjenital nephrosis, polikistik hastalık), dermatolojik bozukluklar (Epidermolysis bullosa), gastrointestinal sistem atrezileri

5. Maternal hastalıklar: Karaciğer, yolk sac tümörleri, akut viral hepatit, kan grup sensitizasyonu, Lupus otoantikorları

6. Plasental: Plasenta ve umbilikal kord hemanjiomları, plasental lake'ler, retroplasental kanama⁽¹⁾.

*/** Gastroschisis ile birlikte olan MSAFP yüksekliği daha fazladır. Çünkü *omphalocele periton ile kaplıdır*. Gastroschisis'te peritoneal örtü yoktur. AFP taraması tüm gastroschisis olgularında tanımlayıcı olabilirken, bu oran omphalocele'de %70'dir⁽²⁾.

Artmış AFP düzeyi tespit edildiğinde, açık NTD'ne yönelik daha ileri araştırma gereğini ortaya koyar. Yakın tarihlere kadar, pozitif tarama tespit edildiği zaman testin tekrarı sık rastlanan bir uygulamaydı. Eğer ikinci test negatif ise daha fazla bir araştırma önerilmiyordu. Bugün ise en yaygın uygulama, eğer MSAFP düzeyleri yüksek ise olguya rutin ultrasonik muayene yapılmasıdır. Bu şekilde gebelik yaşı teyid edilmekte, çoğul gebelik ekarte edilebilmekte, fetal ölüm saptanmakta ve fetus anomaliler yönünden değerlendirilebilmektedir^(1,2). Eğer gebelik haftası (18 hafta ve MSAFP düzeyi 2.5-2.99 MoM ise MSAFP değeri tekrarlanabilir ki bu false-pozitif hızı yaklaşık %40 düşürür. Çoğul gebeliklerle birlikte olan standardize normal değerler yoktur. Genel olarak 4.5-5.5 MoM veya

üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir⁽¹⁾.

Taramanın pozitif olduğu, ancak nedenin izah edilemediği gebelerde (ki test yapılan olguların yaklaşık %1'i) yüksek rezolusyonlu ultrasonografik (USG) muayene ve/veya amniyosentez önerilir^(1,2). Amniyotik sıvı alındığı zaman AFP ve acetylcholinesterase (AChE) düzeyleri ölçülür. Açık spina bifidalı olguların %98'den fazlasında, artmış ASAFP düzeyi ve pozitif AchE testi %03'den az false-pozitif hız ile birlikte. Böyle bir AS örneğinden kromozom analizi yapılması sık olan bir uygulama ise de normal yüksek rezolusyonlu USG muayenesi olan olgularda maliyet etkinliği yönünden tartışmalıdır. İzah edilemeyen serum AFP yüksekliği olan olgular git-tikçe artan oranda amniyosentez yerine yüksek rezolusyonlu ultrasonik muayeneyi seçmektedirler⁽²⁾. California prenatal tarama programı, yüksek MSAFP düzeyi olan olgularda NTD'nin %8.1'nin ultrasonik muayene ile saptanamadığını ortaya koymuştur. Ancak USG teknolojideki gelişme ve açık NTD'lerinde görülen kranial bulguların '**Lemon**' ve '**Banana**' işaretleri ile birlikte oluşunun tespiti, USG muayenesinin sensitivitesini %95'e çıkaracaktır⁽³⁾.

Eğer USG muayene, yüksek MSAFP'i izah edemezse veya yapısal anomali gibi ilave bir bulgu ortaya koyarsa amniyosentez önerilir. Alınan amniyotik sıvı, AFP, AChE ve kromozom analizine gönderilir⁽¹⁾.

Eğer MSAFP yüksek ise, AChE testi mutlaka yapılmalıdır. Normalde AS'da AChE yoktur. AChE eritrositlerde, adele ve nöral dokuda bulunur. Konsantrasyonu fetal serebrospinal sıvıda fetal serumdan daha yüksektir. Eğer fetusta açık NTD varsa genellikle AS'da AFP ve AChE' in her ikisinde artmıştır ve açık sekelden AS'ya yüksek konsantrasyonda AChE transüstasyonu vardır. Bu nedenle açık NTD'i teyid etmede AChE

testinin sensitivite ve spesifitesi çok daha yüksektir ve gebelik yaşından bağımsızdır⁽⁴⁾. Kan kontaminasyonu yokluğunda false-pozitif AChE sonuçları nadirdir⁽¹⁾.

Relatif Risk

İzah edilemeyen artmış MSAFP'i (örn. normal USG muayene ve ASAFP düzeylerinin normal bulunuşu) kötü perinatal sonuçlarla birlikte^(1,2). California'dan yapılan olgu kontrollü bir çalışmada Waller ve ark. gebeliklerinin 2. trimestrinde artmış serum AFP'i olan olgularda, fetal ölüm riskinin arttığını ve bu artışın tüm gebelik boyunca olduğunu bildirmişlerdir. Normal MSAFP düzeyleri olan kadınlarla karşılaştırıldığında, MSAFP düzeyleri ≥ 3.0 MoM olan kadınlarda fetal ölüm hızı yüksek bulunmuştur. Özellikle fetal ölümün olduğu yüksek MSAFP düzeyleri olan olgularda, maternal hipertansiyon veya plasental infarkların mevcut olduğu görülmüştür⁽¹⁾. Morssink ve ark. MSAFP 2.5 MoM olan gebelerde preterm doğum için relatif riski 2.4, small-for-gestational-age (SGA) fetus için 2.7, ileri derecede SGA fetus için 4-5 olarak bulmuşlardır. Artmış MSAFP düzeyleri ile birlikte olan olumsuz perinatal sonuçlar maternal-fetal plasental bariyerdeki bir sekele bağlı olabilir⁽¹⁾.

Nöral Tüp Defektlerini Önleme

1991'de Maternal Research Council (MRC) Vitamin Çalışma Grubu, daha önce NTD'li çocuğu olan kadınlarda folik asit kullanımının, NTD tekrar hızını %71 oranında azalttığını prospektif randomize bir çalışma ile ortaya koymuştur. American College of Medical Genetics, kadınlara üretgenlik yılları boyunca 0.4 mg/gün folik asit kullanımı önermektedir. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) ise, daha önce NTD'li çocuğu olan kadınlara, gebelikten en az bir ay önce başlamak üzere günlük 4 mg folik asit önermektedir⁽¹⁾.

Son zamanlarda gebelikteki kilo ve NTD insidansı arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Obes kadınlarda (BMI >29kg/m² veya vücut ağırlığı >80 kg) NTD riskinin 2-4 kat arttığına dair bir rapor vardır. Bu risk folik asit kullanımından bağımsız görünmektedir⁽¹⁾.

KROMOZOM ANOMALİLERİ İÇİN TARAMA

1984'de Merkatz ve ark. fetal kromozom anomalileri, özellikle de Down sendromu (Down s.) olan gebe kadınlarda MSAFP düzeylerinin diğer gebelere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır⁽¹⁾. Down s.lu fetus taşıyan bir kadında ortalama MSAFP düzeyi yaklaşık 0.8 MoM'dur. Bu bulgu prenatal tanıda çok önemlidir. Çünkü Down s.'lu infantların yalnızca %25'i 35 yaş ve üstü kadınlar tarafından doğurulmaktadır. Düşük MSAFP değerleri, artmış kromozomal anomali riskini gösterir ve bu kadınları amniyosentez için aday kılar⁽¹⁾.

FETAL DOWN SENDROMU

Down s. en sık olan kromozom anomalisi olup orta veya şiddetli mental retardasyonun en sık nedenidir^(3,6). Çok sıklıkla meiotik bölünme esnasında 21. kromozomun bölünmemesi sonucu ortaya çıkar. Sonuçta, fetus hücreleri 21. kromozomun 2 kopyası yerine 3 kopyasını taşır (trisomy 21). Bazen de dengelessiz translokasyon sonucu oluşur. 21. kromozomdan ufak bir kromatin parçasının bir başka kromozoma yapıştığı ana-babaya ait bir kromozom paterni vardır (%5)⁽³⁾.

İnsidans

Genel insidans 1/850 doğumdur^(5,6). Doğumdaki prevalansı etkileyen en önemli faktör anne yaşıdır. Prevalans örneğin 20 yaşındaki bir kadında 1/1500, 45 yaşındaki bir kadında 1/28'dir. Bu nedenle hız, gebe populasyonun yaş ortalamasına göre değişecektir. Çeşitli coğrafik bölgeler, ırk ve etnik

gruplarda yapılan çalışmalar, prevalans hızında bir uniformite olduğunu ve anne yaşı ile sabit bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Prenatal tarama ile ilişkili olarak Down s. prevalansında göz önüne alınması gerekli diğer bir husus, Down s.'lu fetusların yaklaşık %23'nün 2. trimestr ile term arasındaki spontan kayıplarıdır. Bu nedenle 2. trimestr prevalansı, term prevalansından oldukça yüksektir⁽⁵⁾.

Down s. taraması NTD'leri taramasından daha komplikedir. Çünkü Down s. yaş spesifikidir. Bu nedenle MoM değerlerine dayanan Down s. riski hesabında, laboratuvarlar mutlaka anne yaşını kullanarak düzeltme yapmalıdırlar. Eğer 35 yaş ve üzerindeki tüm kadınlara amniyosentez yapılırsa Down s.'lu gebeliklerin %25'den azı tespit edilecektir. Çünkü Down s.'lu infantların %75'i 35 yaş ve altındaki kadınlar tarafından doğurulmaktadır. Tüm gebe kadınların %20-25'i 35 yaş ve üzerindedir ve bunların da Down s.'lu olgulara katkısı %20-25'dir. Öte yandan Down s.'u, Down s.'lu fetus taşıyan 35 yaş altındaki kadınların %25-30'unda MSAFP taraması ile tespit edilebilir. Bu nedenle yalnızca yaşa bağlı taramanın, Down s. tespitindeki sensitivitesi düşüktür^(1,3).

Eğer USG muayene pozitif Down s. riskini ortaya koyamıyorsa, hastaya genetik konsültasyon yapılmalı ve amniyosentez ile Down s. ve diğer kromozomal anomaliler elimine edilmelidir. Amniyosentez normal olsa bile, false-pozitif tarama ile örneğin spontan abortus veya ölü doğum gibi kötü obstetrik sonuçlar arasında ilişki olduğu da ileri sürülmüştür⁽¹⁾.

Down s.'lu tüm olgularda belirli derecelerde mental retardasyon, %40'ında önemli kalp malformasyonları, %10'da gastrointestinal sistemin majör malformasyonları vardır. Hipotiroidizm genel populasyondan yaklaşık 30 kat, lösemi 20 kat daha sıktır. Son zamanlarda Alzheimer hastalığının, 40-

50 yaş arası Down sendromlu olguların önemli bir kısmını etkilediği ortaya konmuştur^(3,5,6).

Üçlü Tarama Testi

Down s.'lu fetusu olan olgularda; **AFP** ve **uE3** ortalama değerleri daha düşük (düşük AFP düzeyleri, azalmış fetal hepatosit sentezine bağlıdır), **β-hCG** ortalama değerleri daha yüksektir^(1,3). Markırların herbiri nispeten bağımsız bilgi temin ederse de, her bir kadın için Down s. riski, bu üç markırın yaşa bağlı riskle kombine edilmesi suretiyle hesaplanabilir⁽⁵⁾. McDuffie ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Down s.'lu olguların %75'ini antenatal üçlü tarama ile saptamışlar ve üçlü taramanın ayrıca trisomy 18 ve NTD taramasında da faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽⁷⁾.

Onsekizinci gebelik haftadan sonra hCG seviyelerindeki değişiklikler çok azdır. Bu nedenle bu parametre AFP ve uE3'ün tersine, 18. haftadan sonra gebelik yaşından nisbeten bağımsızdır. Normal gebeliklerle karşılaştırıldığında Down s.'lu gebeliklerde hCG düzeyi daha yüksektir. 1987'de Bogart ve ark. ilk defa Down s. ile birlikte yüksek MShCG düzeyleri olduğunu rapor etmişlerdir. Çeşitli araştırmalar Down s.'lu fetus taşıyan kadınların β-hCG düzeylerinin ≥ 2.5 MoM olduğunu ortaya koymuştur⁽¹⁾. Down s.'da hCG düzeylerindeki yavaş düşüşün nedeni, bu olgulardaki trofoblast matürasyonundaki gecikmedir⁽³⁾.

Normal gebeliklerle karşılaştırıldığında Down s.'lu anne serumlarında, AFP gibi uE3 düzeylerinin de daha düşük olduğu gösterilmiştir (yaklaşık %25)⁽¹⁾. Bu düşük değerler fetal adrenal ve karaciğer matürasyonundaki gecikme ile izah edilebilir⁽³⁾. Down s. tespitinde uE3'ün katkısı, MSAFP ve hCG'den daha azdır⁽¹⁾.

Onbeş ile 20. gebelik haftaları arasında maternal serumdan AFP, uE3 ve β-hCG kon-

santrasyonları tayin edilir. Her üç ölçüm de MoM değeri olarak ifade edilir. AFP ölçümü tek başına açık NTD'lerinin taramasında kullanılır. Down s. riski, tahmin edilen doğum tarihindeki gebe kadın yaşının AFP, uE3 ve β-hCG MoM değerlerinin kombinasyonu ile hesap edilir. Risk, termde veya 2. trimesterde fetusun taşıdığı Down s. riski olarak ifade edilir. Tarama programlarınca en sık kullanılan cut-off aynıdır. 35 yaşındaki bir kadında 2. trimester için 1/270, term için 1/365'dir. 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda bu cut-off değerlerinde amniosentez önerilmektedir. Daha az yaygın kullanılan bir alternatif cut-off term için 1/250, 2. trimester için 1/190'dir. Bu cut-off daha düşük false pozitif hız (%5) ve daha düşük saptama hızı ile birlikte (%60)⁽⁵⁾.

Çeşitli demografik ve gebelik ile ilgili faktörler biyokimyasal düzeyleri etkiler. Taramanın performansı arttırabilmek için şu faktörler göz önüne alınmalıdır:

Gebelik yaşı: Her üç markırın düzeyleri (2. trimesterde) gebelik yaşı ile kuvvetli bir ilişki gösterir ve yorumu etkileyen en önemli faktördür. Gebelik yaşı tayini 1. ve 2. trimester ultrason ölçümlerine dayandığı zaman, Down s. tespit hızı daha yüksek ve false-pozitif hız daha düşüktür. Optimal tarama performansına, biparietal çap (BPD) kullanıldığı zaman ulaşılır. Rutin BPD ölçümünün kullanılışı Down s. tespit hızını yaklaşık %7 oranında arttırır⁽³⁾. Çünkü humerus veya femur uzunluğu gibi diğer 2. trimester ultrason ölçümlerinin Down s.'nda sistematik olarak daha küçük olduğu bilinmektedir^(1,5). Eğer false-pozitif hız %5 olarak sabit kalırsa, Down s.'nun tespiti, son menstruel periyod kullanıldığı zaman %60, BPD kullanıldığı zaman %69'dur.

Maternal ağırlık: Ortalama olarak kilolu kadınlar daha düşük, zayıf kadınlar daha yüksek AFP, uE3 ve β-hCG değerlerine sa-

hiptir. Gittikçe artan sayıda tarama yapan laboratuvarlar AFP, β -hCG ve bazen de uE3 değerlerini maternal ağırlığa göre düzeltmektedirler. Maternal ağırlığın doğumdaki Down s. prevalansına etkisi bilinmemektedir^(3,5).

Maternal ırk: Siyah kadınlardaki AFP düzeyleri beyazlardan ortalama %10-15 daha yüksektir. Benzer bir fark β -hCG ölçümleri için de olabilir. Ancak farkın sınırları açık değildir. Son zamanlarda çok sayıda laboratuvar, AFP düzeylerini, maternal ırka göre tekrar düzeltmektedir. Ancak çok az program uE3 ve β -hCG için bunu yapmaktadır. Down s. prevalansı, maternal ırka göre farklılık göstermiyor görünmektedir⁽⁵⁾.

Maternal IDDM: IDDM'lu kadınların AFP düzeyleri ortalama %20 daha düşüktür. Laboratuvarlar bu fark nedeniyle rutin düzeltme yaparlar. Ancak bu tip olgularda uE3 ve β -hCG değerleri etkileniyor görünmemektedir⁽⁵⁾.

Maternal sigara içimi: MSAFP'ni %3 arttırır. Maternal serum uE3 ve β -hCG düzeylerini sırasıyla %3 ve %23 azaltır⁽¹⁾.

Ribbert ve ark. spontan gebe kalanlarla karşılaştırıldığında, invitro fertilizasyonla gebe kalanlarda maternal serum hCG'nin önemli ölçüde daha yüksek, MSAFP'nin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁽¹⁾.

Çoğul gebelik: Down s., tek gebelikte karşılaştırıldığında ikiz gebeliklerde %18 daha sıktır. Bu durum kısmen ikize ve de ilerlemiş yaşa bağlıdır. Nexveau ve ark. tek gebelikteki cut-off değerlerinin kullanılmasıyla monozigot ikizlerin %73'ünde, dizigotik ikizlerin %43'ünde Down s.'nin %5 false-pozitif hız ile tespit edilebileceğini hesaplamışlardır. Çoğul gebelikte üç parametrenin de değerleri fetus sayısı ile orantılı olarak yüksektir. İkiz gebeliklerde, tek gebeliklerle karşılaştırıldığında AFP, uE3, β -hCG düzeyleri sırasıyla 2, 1.7 ve 2 kat daha yüksektir.

Down sendrom riski, bu faktörlerin MoM değerleri fetus sayısına bölünerek sanki tek bir gebelikmiş gibi yorumlanır. Üçüz veya dördüz gebeliklerde Down s.'nin tarama performansı oldukça düşüktür ve ölçümler genellikle yorumlanamaz⁽⁵⁾.

Down s. aile hikayesi: Önceki gebeliğinde Down s. olan daha genç kadınlarda amniyosentez esnasında rekürrens riski %0.8'dir. İnherited kromozomal translokasyon olan olgularda rekürrens riski %50'dir⁽⁵⁾.

Anormal Test Sonuçları Ne Anlama Gelir?

Down s.'lu fetusu olan bir kadın artmış risk altındadır. Eğer kadın yüksek riskli olarak sınıflandırılmışsa tekrar serum örneği alınması önerilmez^(1,5). Eğer bir kadın fetal Down s. için artmış risk grubunda ise ve gebelik yaşı ultrason ile tespit edilmişse, bir sonraki adım genetik konsültasyon ve fetal kromozom analizidir. Gebelik yaşı ultrason ile saptanmamışsa, bir sonraki adım gebelik yaşının USG ve tercihen BPD ölçümüyle tespitidir. Eğer gebelik yaşı son adet tarihi (SAT) kullanılarak hesap edilenden önemli ölçüde küçük ise (en az 8-14 gün), yeni hesap bu edilen gebelik yaşı tarama programına dahil edilip yeni risk hesaplanmalıdır. Başlangıçtaki pozitif test sonuçlarının en sık nedeni gebelik yaşının fazla tahmin edilmesidir. Gebelik yaşı fazla tahmin edildiği zaman doğru olmayan daha düşük AFP ve uE3, ve daha yüksek β -hCG MoM değerleri söz konusu olur ve bütün bunlar da Down s. riskini yüksek gösterir. Gebelik yaşındaki iki haftalık bir fark, hesap edilen riskte 10 kata varan bir değişikliğe neden olabilir. Bu nedenle SAT'ne dayanan pozitif tarama test sonuçları, bir USG muayene yapıncaya kadar geçici olarak kabul edilmelidir. Gebelik yaşı tekrar değerlendirildiğinde pozitif sonuçların %25-50'si negatifleşecektir. Eğer USG

ile gebelik yaşının tayininden sonra tarama pozitif kalırsa amniyosentez önerilmelidir⁽⁵⁾.

35 yaş üzeri kadınlara rutin Down s. taraması önerilmeyebilir. Yerine prenatal sitogenetik tanı önerilebilir. Tarama, amniyosentez riskini kabul etmeyen veya amniyosentez öncesi ilave bilgi isteyen olgular için bir seçenektir⁽¹⁾.

Normal Test Sonucu Ne Anlama Gelir?

Down s. riski cut-off değerinin altında olan kadınlarda daha fazla araştırma önerilmez. Ancak, negatif tarama test sonucu Down s.'lu bir fetusa sahip olma riskini tamamen elimine ettirmez. Tarama cut-off'unun altında riski olan, Down s.'lu olguların yaklaşık %30-40'ı tespit edilemeyecektir⁽⁵⁾.

TRİSOMY 18 İÇİN TARAMA

Trisomy 18, 8000 doğumda bir görülür. Üçlü markır taraması ile saptanabilir. Azalmış hCG, AFP ve uE3 seviyeleri ile birlikte^(1,8). Serum taramasında; MSAFP ≤ 0.6 MoM, hCG ≤ 0.55 MoM, ve uE3 ≤ 0.5 MoM ise invaziv prenatal tanı önerilir. Trisomy 18 taramasında bu eşik değerler kullanıldığında trisomy 18'li fetusların %60-80'i %0.4 false-pozitif hız ile tespit edilebilecektir⁽¹⁾.

İlk Trimestr Taraması

Geç gebelik sonlandırılmasından kaçınabilmek için fetal anomalilerin ilk trimestrda tespit edilebilmesi şiddetle arzu edilir. İlk trimestrda yapılacak bir taramanın, fetal Down s.'nun tespitine imkan sağlayabileceği konusunda kuvvetli bulgular mevcuttur^(1,9). Down s.; düşük MSAFP, düşük pregnancy-associated placental protein-A (PAPP-A) ve artmış free β -hCG (F β hCG) düzeyleri ile birlikte. Van Lith ve ark. ilk trimestrda Down s. için yapılan taramada MSAFP'nin optimal bir parametre olmadığını bulmuşlardır⁽¹⁾. Berry ve ark. ilk trimestr gebeliklerde AFP ve F β hCG'ye bakmışlar ancak şu problemler ile karşılaşmışlardır:

1. MSAFP'nin büyük bir çoğunluğu gebeliğin ilk 70 gününden önce fetal orijinli değildir.

2. F β hCG düzeylerinin çok çabuk yükselip düştüğü, pik düzeylerine 64. günde vardığı bulunmuştur. Bu durum gebelik yaşının doğru olarak tespitinde önemlidir.

Sonuçlar, ilk trimestr AFP değerlerinin ilk trimestr tarama programları içine dahil edilmesini ima etmektedir. PAPP-A da problemlidir. Çünkü düzeyleri 2. trimestrda normalleşmektedir. Wald ve ark ilk trimestrda Down s. taraması için PAPP-A ve F β hCG'yi kullanmışlardır. Bu iki markır ile tespit hızı %62 olup, false-pozitif hız %5'dir⁽¹⁾. Buna karşılık Berry ve ark.'nın bir çalışmasında aynı markır ile Down s. tespit hızı ilk trimestrda %55 olup, false pozitif hız %5'dir⁽⁶⁾.

Serum Taraması için Gelecekteki

Markırlar

Tarama için gelecekteki muhtemel markırlar arasında maternal serum dimeric inhibin-A olacaktır. İnhibin-A bir dimeric glycoprotein olup α ve β A-subunit'leri bir disulfide bağı ile bağlanmıştır. Gebelik boyunca inhibin, korpus luteum ve daha sonra da placentadan yapılır. Wald, maternal serumdan inhibin-A düzeylerini 77 Down sendromlu fetusu olan gebe ve 1355 kontrol grubu gebede karşılaştırmıştır. Down s.'lu fetus taşıyan kadınlardaki serum inhibin-A düzeyleri ortalama 1.79 MoM'dur. Serum AFP, hCG, uE3 ve inhibin-A kullanıldığında Down s. saptama hızı %70, false-pozitif hız %5'dir⁽¹⁾.

Son zamanlarda, fetal Down s. tespitinde idrar metabolitlerinin de kullanılabileceği öne sürülmüştür. Canick ve ark. Down s.'lu fetus taşıyan 14 ve kontrol grubu 91 gebede bir hCG metaboliti olan idrar gonadotropin peptid (UGP) düzeylerini karşılaştırmışlardır. Down s.'lu gebelerde ortalama UGP düzeyi 5.34 MoM'dur⁽¹⁾. Cuckle, fetal Down s. tes-

pitinde idrar örneğinde UGP, total östrojen (tE) ve hCG'nin α -subunit'ini kullanmıştır. Düzeyler Down s.'lu 36 gebe ve 294 kontrol gebede çalışılmıştır. Down s.'lu gebelerde ortalama değerler: β -core hCG (UGP): 6.02 MoM, tE: 0.74 MoM, α -hCG:1.08 MOM'dur. β -hCG düzeyleri her iki grupta önemli fark göstermemektedir. Hesaplanan fetal Down s. hızı (%5 false-pozitif hızla) β -core hCG (UGP) kullanımı ile %79.6, β -core hCG ve tE kullanımı ile %82.3'dür⁽¹⁾.

Günümüzde fetal genetik hastalıklar için; 15-20. gebelik haftalarında maternal serum taraması, erken tam için 10-12. gebelik haftalarında CVS, 11-15. gebelik haftalarında erken amniyosentez önerilmektedir.

Geliş tarihi : 11.09.1998

Yayına kabul tarihi : 04.11.1998

Yazışma adresi:

Dr. Erdal MALATYALIOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 33-47.
2. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE. Alfa-fetoprotein screening for neural tube defects. In Wildschut HIJ, Wener CP, Peters TJ (eds.). *When to Screen in Obstetrics and Gynecology*. WB Saunders Co., London, 1996, S: 72-79.
3. Crandall BF. Serum screening for chromosome abnormalities. In Depp R, Eschenbach DA, Sciarra JJ (eds.). *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. Vol 3 JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, 114: 1-13.
4. Rose NC, Mennuti MT. Alpha-fetoprotein and neural tube defects. In Depp R, Eschenbach DA, Sciarra JJ (eds.). *Sciarra Gynecology and Obstetrics Vol 3*. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, 116: 1-13.
5. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE. Triple marker screening for tubal fetal Down Syndrome. In Wildschut HIJ, Weiner CP, Peters TJ (eds.). *When to Screen in Obstetrics and Gynecology*. WB Saunders Co., London, 1996, S: 80-86.
6. Saller DN, Canick JA. Maternal serum screening for fetal Down syndrome: Clinical aspects. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 793-800.
7. McDuffie RS, Haverkamp AD, Stark CF, et al. Prenatal screening using maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol: two-year experience in a health maintenance organization. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 1996; 5:70-73.
8. Aitken DA, Crossley JA. Neural tube defects/alpha-fetoprotein/Down's syndrome screening. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1997; 9: 113-120.
9. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, et al. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 811-817.

