

İlk Trimester Tarama Testi Etkinliği; Dokuz Eylül Üniversitesi Tecrübesi

THE EFFICIENCY OF FIRST TRIMESTER SCREENING;
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY EXPERIMENT

Halil Gürsoy PALA¹, Serdar BALCI², Namık DEMİR³

¹Erata Kadın Hastalıkları ve Doğum-Perinatoloji Merkezi

²Biga Devlet Hastanesi

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (DEÜTF) ilk üç ay tarama testinin etkinliğini saptamak.

Yöntemler: Ocak 2005 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında kliniğimizde ilk üç ay testi yaptıran 1571 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Erken dönem gebelik kaybı olan, amniosentez yaptırmayan, geç dönem gebelik kaybı olan ve ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. İlk üç ay testi biyokimyasal belirteçleri ve kombine riski ayrı ayrı hesaplanan 910 hasta cut-off değer 1/300 alındığında yüksek ve düşük riskli çıkanlar, yapılmışsa amniosentez sonuçlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanarak ilk üç ay testinin DEÜTF'de güvenilirliği ve etkinliği saptanmaya çalışıldı.

Bulgular: İlk üç ay testi biyokimyasal belirteçleri bakılan hastalar için sensitivite %75, spesifite %87,6, pozitif prediktif değer %2,6, negatif prediktif değer % 99,8 olarak bulundu. Kombine risk için sensitivite %100, spesifite %92, pozitif prediktif değer %4, negatif prediktif değer %100 olarak bulundu.

Sonuç: İkili teste NT ölçümünün eklenmesi, invaziv girişim oranını belirgin olarak azaltmıştır. Etkin bir laboratuvar değerlendirme ile doğru NT ölçümünün DS tanısında ve normal gebelikleri ayırmadaki etkinliği açıktır.

Anahtar sözcükler: Gebelik ilk üç ay, ense kalınlığı ölçümü, Down Sendromu

SUMMARY

Objective: To determine the efficiency of the first trimester screening test in Dokuz Eylül University School of Medicine (DEUSM).

Methods: 1571 patients which first trimester screening tests were performed in our clinic have been evaluated retrospectively between 2005 January and 2006 March. Patients which have early onset missing fetuses (before 20. pregnancy weeks) and late onset missing fetuses (after 20. pregnancy weeks), patients which we did not perform amniocentesis and patients which we could not reach were removed from the study. Inside total 910 patients, which arising cut-off degree 1/300 for biochemical markers and combined test, whether amniocentesis results performed were determined respectively. Sensitivities, specificities, positive predictive values and negative predictive values were calculated and it has been tried to find out reliability and efficiency of first

Halil Gürsoy PALA
Erata Kadın Hastalıkları ve
Doğum-Perinatoloji Merkezi
İZMİR

trimester screening test in DEUSM.

Results: Sensitivity was 75%, specificity was 87.6%, positive predictive value was 2.6% and negative predictive value was 99.8% for biochemical markers in first trimester screening test. Sensitivity was 100%, specificity was 92%, positive predictive value was 4% and negative predictive value was 100% for combined test.

Conclusion: Adding NT to first trimester screening test made distinctive reduction in invasive attempts rates. It is clear that effective laboratory assessment with correct NT measurement is very efficient in discrimination between DS diagnosis and normal pregnancies.

Key words: Pregnancy Trimester, First, Nuchal Translucency Measurement, Down Syndrome

Down Sendromu (DS) riski anne yaşı ile birlikte artış göstermektedir. Bu risk gebelik haftasının ilerlemesi ile azalmaktadır; çünkü ilerleyen gebelik haftası ile DS'li bebeklerde normal bebeklere göre anne karnında ölüm daha çok görülmektedir. Son 20 yılda Down Sendromu taramasına serum belirteçlerinin ve fetal ultrasonografi incelemesinin eklenmesi nedeni ile anne yaşına ve gebelik haftasına özgü risk değerinin hesaplanması gereği doğmuştur.

1992 yılında ense kalınlık ölçümü (Nuchal Translucency - NT), Nicolaides tarafından tanımlandıktan sonra yapılan birçok çalışma, artmış NT değerinin DS ve diğer birçok kromozomal anormalliğin belirlenmesinde ve taramasında kullanılabilereği gösterilmiştir (1,2). NT, anne yaşı ile kombine edildiğinde %75'lere varan tanı oranlarına, yaklaşık %5 yanlış pozitiflik "False Positive Rate" (FPR) ile ulaşılabilmektedir (3-5). Ayrıca, gebeliğin ilk üç ayında anne kanındaki düşük gebelik-ilişkili plazma protein-A (pregnancy-associated plasma protein-A) [PAPP-A] ve yüksek serbest β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) düzeyleri ile DS arasında ilişki bulunmaktadır (6-9). Bu biyokimyasal değerlendirme ile anne yaşı kombine edildiğinde %60 civarında tanı oranları, %5 FPR ile elde edildiği gözlenmiştir (10,11). Ultrasonografi ve biyokimyasal belirteçler kombine edildiğinde ise testin etkinliği %80-90 olarak hesaplanmaktadır (12,13).

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (DEÜTF) ilk üç ay tarama testinin etkinliğini saptamak amacı ile düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2005 ve 15 Mayıs 2006 tarihleri arasında DEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Polikliniđi'ne başvurup, ilk üç ay testi yaptıran

1571 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Erken dönem gebelik kaybı olan [<20 hafta] (n:14), amniosentez yaptırmayan (n:34), geç dönem gebelik kaybı olan [>20 hafta] (n:6) ve ulaşılamayan (n:607) hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kalan 910 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo I).

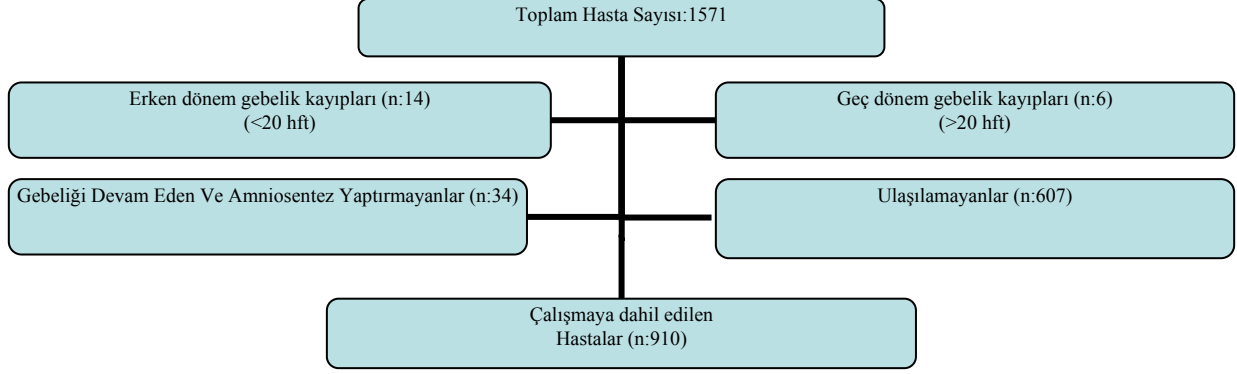
DEÜTF Biyokimya Laboratuvarı'nda ilk üç ay testi biyokimyasal belirteçleri (PAPP-A, β -hCG) ve kombine riski (NT ve Biokimyasal Belirteçler) ayrı ayrı hesaplanan bu 910 hastadan cut-off değer 1/300 alındığında yüksek ve düşük riskli çıkanlar ayrı ayrı gruplandırıldı.

Oluşturulan grupların gebelik ve yapılmışsa amniosentez sonuçlarına, yapılmamışsa da doğum sonrası sonuçlarına ulaşıldıktan sonra sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanarak ilk üç ay testinin DEÜTF'de güvenilirliği ve etkinliği saptanmaya çalışıldı.

BULGULAR

İlk üç ay testi biyokimyasal belirteçleri bakılan 910 hastalardan cut-off değer yüksek riskli çıkan hastalar arasında 3 kişide anormal amniosentez sonucu (trizomi 21) saptandı. Biyokimyasal değerleri cut-off 1/300'den düşük saptanan hastalardan 1 tanesinde kromozom anormalliği (trizomi 21) saptandı. Sensitivite %75, spesifite %87,6, pozitif prediktif değer %2,6, negatif prediktif değer % 99,8 olarak bulundu (Tablo II).

Kombine riski hesaplanan 910 hasta incelendiğinde 3 hastada anormal amniosentez sonucuna (trizomi 21) ulaşıldı (Tablo III). Risk değeri normal çıkan hastalardan hiçbirinde kromozom anormalliği saptanmadı. Sensitivite %100, spesifite %92, pozitif prediktif değer %4, negatif prediktif değer %100 olarak bulundu.

Tablo I. DEÜTF’nde ilk üç ay testi yaptıran ve çalışma kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen hastalar**Tablo II.** İlk üç ay testinde biyokimyasal riski (cut-off 1/300) yüksek olan hastalarla normal olan hastaların karşılaştırılması

		Amniosentez veya doğum sonrası kromozom anomalisi	
		Anormal sonuçlu hasta sayısı	Normal sonuçlu hasta sayısı
İlk üç ay testi sonucu	Yüksek riskli hastalar	3	112
	Risk değeri normal hastalar	1	794

İlk Üç Ay Testi Biokimyasal Belirteçler için hesaplanan; Sensitivite %75, spesifite %87,6, pozitif prediktif değer %2,6, negatif prediktif değer %99,8

Tablo III. İlk üç ay testinde kombine riski (cut-off 1/300) yüksek olan hastalarla normal olan hastaların karşılaştırılması

		Amniosentez veya doğum sonrası kromozom anomalisi	
		Anormal sonuçlu hasta sayısı	Normal sonuçlu hasta sayısı
İlk üç ay testi sonucu	Yüksek riskli hastalar	3	72
	Risk değeri normal hastalar	0	835

İlk Üç Ay Testi Kombine Risk (NT ve Biokimyasal Belirteçler) için hesaplanan; Sensitivite %100, spesifite %92, pozitif prediktif değer %4, negatif prediktif değer %100

TARTIŞMA

Bugün gebeliğin 8-14. haftaları arasında bakılan biyokimyasal belirteçler (PAPP-A, β -hCG) ile %70 oranında DS tanısı, %5 FPR ile konabilmektedir (14). 10-14. gebelik haftalarında bakılan fetal NT, normal

gebelikleri kromozom anomalili bir fetusla birlikte olan gebeliklerden ayırt etmekte çok etkindir (4-15). 11-13. gebelik haftalarında biyokimyasal belirteçler ve Ultrasonografi ile NT ölçümü kombine edildiğinde DS'lu fetusların %90'dan fazlasına tanı konabilmektedir (16) (FPR %7).

Tarama testlerinin bir diğer amacının da invaziv girişim oranını azaltmak olduğunu unutmamak gerekir. Koryon villus örnekleme ve amniosenteze bağlı gebelik kaybı oranları çeşitli kaynaklarda değişmekle beraber yaklaşık %1 civarındadır. İkili teste NT ölçümünün eklenmesi invaziv girişim oranında belirgin olarak azalmaya yol açmıştır. Bizim çalışmamızda da tarama testine NT ölçümü eklendiğinde DS açısından riskli çıkan ve invaziv girişim önerilmesi gereken hasta sayısı belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (Biyokimyasal teste göre riskli hasta sayısı: 115, kombine teste göre riskli hasta sayısı: 75).

Yapılan birçok çalışmada gebe kadınların kromozomal anomali taramalarının ikinci üç ay yerine ilk üç ayda yapılmasını tercih ettikleri belirlenmiştir. NT ölçümünün kullanıma girmesi ile ikinci üç ay testine göre ilk üç ay testi ile hem daha erken hem de daha doğru risk değerlerine ulaşmak mümkün olmuştur.

Yaptığımız çalışmada ilk üç ay testinde DS için cut-off 1/300 alındığında biyokimyasal testte spesifite %87,6, sensitivite %75 olarak; kombine testte spesifite %92, sensitivite %100 olarak saptadık. Oluşturduğumuz çalışma grubu içerisinde ulaştığımız spesifite ve sensitivite değerleri yapılan diğer birçok çalışmaya yakın oranda çıkmıştır.

Bir diğer önemli nokta, NT ölçümü ve ultrasonografi bulguları ile diğer major kromozom anomalilerinin %80'inin saptanabilmesidir (17). Etkin bir laboratuvar değerlendirme ile doğru NT ölçümünün DS tanısında ve normal gebelikleri ayırmadaki etkinliği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867–869.
2. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 15–19.
3. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, et al. The implementation of first-trimester scanning at 10–13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 20–25.
4. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343–346.
5. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18: 133–137.
6. Hurley PA, Ward RHT, Teisner B, Iles RK, Lucas M, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993; 13: 903–908.
7. Muller F, Cuckle H, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A levels are depressed in women with fetal Down syndrome in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1993; 13: 633–636.
8. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339:1480.
9. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 390–395.
10. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1227–1240.
11. Krantz DA, Macri JN, Buchanan PD, M. First trimester Down syndrome screening: free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 612–616.
12. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy – the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19: 360–363.
13. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's

- syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 821–829.
14. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19: 505–512.
 15. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13: 231–237.
 16. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1271–1275.
 17. Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:227-233.