

Birinci Trimester Tarama Programı Kromozomal Anomalileri Tanımda Ne Kadar Etkindir?

HOW EFFECTIVE IS FIRST TRIMESTER SCREENING PROGRAM TO DETECT CHROMOSOMAL ABNORMALITIES?

Zehra Neşe KAVAK*, Adil Hakan İLHAN**, Tanju PEKİN***,
Hüsni GÖKASLAN***, Arzu UZUNER****, Aycan UKUDEEVA**

* Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Araş.Gör.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
*** Yrd.Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
**** Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, İSTANBUL

Özet

Amaç: 11-14 hafta erken tarama testinin trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalileri saptamadaki başarısını araştırmak ve bu testin duyarlılık ve özgüllüğünü hesaplamak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Fetal – Maternal Tıp Ünitesi.

Materyal ve Metod: Temmuz 2000 ile Nisan 2002 tarihleri arasında erken tarama testi uygulanan 453 gebe çalışmaya alındı. Tüm hastaların son adet tarihine göre gestasyon haftası 11-13hafta6gün arasında iken nukal saydamlık ölçümü ve anne serum biokimyası (serbest β -HCG ve PAPP-A düzeyleri) ile riskleri belirlendi. Riski yüksek olanlara (>1:300) 16-18. gebelik haftalarında amniyosentez yapıldı. Hastalar doğum sonuna kadar takip edildiler ve veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 29.07 ± 4.57 yıl (18-40 yıl arasında) idi. 453 hastadan 18'ine invazif test (amniyosentez) yapıldı ve bir trizomi 21 (Down sendromu), bir de Robertsonian translokasyonu (45 XX rob(13;15)pat.) tespit edildi. Erken tarama testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %96, doğruluk oranı %96, yalancı negatiflik oranı %0, yalancı pozitiflik oranı %3.5, pozitif test sonucunun olasılık oranı 25, pozitif prediktif değer %11 ve negatif prediktif değer %100 olarak bulundu.

Sonuç: 11-14 hafta erken tarama testi yüksek sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları ile kromozomal anomali riskini belirlemede kullanılabilecek güvenli bir test olup düşük yalancı pozitiflik oranları ile de daha az girişimsel testle daha fazla anomalili fetus saptamamıza imkan vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nukal saydamlık, Serum biokimyası,
Trizomi 21

T Klin Jineköl Obst 2003, 13:113-116

Summary

Objective: The aim of this study is to calculate the sensitivity and specificity of the first trimester screening programme for the detection of trisomy 21 and other chromosomal abnormalities.

Setting: Marmara University Hospital Department of Obstetrics and Gynecology, Fetal – Maternal Unit.

Materials and Method: 453 pregnancies with the gestational age of 11-13weeks6days have been enrolled into the study between July 2000 and April 2002. According to the nuchal translucency measurements and maternal free β -HCG and PAPP-A levels, risks of each patient have been calculated and for those with a high calculated risk (>1:300) amniocentesis have been performed. All the pregnancies have been followed till birth. The data have been analyzed retrospectively.

Results: The mean age of the patients enrolled in the study was 29.07 ± 4.57 years (with the range of 18-40 years). Of the 453 pregnancies 18 had a high calculated risk (>1:300). Amniocentesis is performed for those 18 patients and one trizomy 21 (Down's syndrome) and one Robertsonian translocation (45 XX rob(13;15)pat.) have been identified. Sensitivity, specificity, accuracy, false negative ratio, false positive ratio, positive predictive and negative predictive values for the first trimester screening programme were calculated to be 100%, 96%, %96, %0, %3.5, 11% and 100% respectively.

Conclusion: First trimester screening programme which incorporates maternal age, nuchal translucency and maternal biochemistry (free β -HCG and PAPP-A) has a high sensitivity, specificity and accuracy to detect chromosomal abnormalities and with the low false positive ratio it saves us from unnecessary invasive tests and abortions of normal fetuses as a result of these tests.

Key Words: Nuchal translucency, Maternal biochemistry,
Trisomy 21

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:113-116

Yaşları ne olursa olsun tüm kadınlar fiziksel veya mental özürli bebek doğurma riski ile az da olsa karşı karşıyadırlar. Bu durum bazen Down Sendromu gibi bir kromozomal anomaliye bağlıdır. Bebeğin kromozomal bir anomalisinin olup olmadığının kesin olarak bilinebilmesi ise ancak koryon villus örnekleme (KVS) veya

amniyosentez gibi girişimsel bir işlem ile olabilmektedir. Ancak bu tip girişimsel testlerin de yaklaşık %1 civarında bir bebek kayıp oranları mevcuttur (1). Bu durum da kromozomal anomali için riskli olan gebeliklerin tarama yöntemleri ile seçilmesi ve bu seçilen vakalara girişimsel tanıl testlerin uygulanmasını gerekli kılmıştır.

1970'lerde Shuttleworth'un trizomi 21 ile ileri anne yaşı arasındaki ilişkiyi gözlemlemesi sonucu ilk tarama metodu ortaya çıkmış oldu (2). Önceleri, prenatal tanının en az 40 yaşında olan tüm gebelere uygulanması görüşü benimsendi. Amniyosentez uygulamaları yaygınlaşıp, daha güvenilir hale geldikten sonra yüksek riskli grup 35 yaş ve üzerini içine alacak şekilde yeniden tanımlandı ki bu da tüm gebe populasyonun yaklaşık %5'ini oluşturuyordu (3). Ancak zaman içinde özellikle gelişmiş ülkelerde gebelik yaşı arttığından sadece yaş kriteri risk belirlemede kullanıldığında riskli grup tüm gebeliklerin artık %10'unu oluşturmaya başladı. Bu da hem daha fazla maliyet hem de amniyosentez komplikasyonu olarak daha fazla normal fetüsün kaybına neden olunması demektir. Bu nedenle oluşan yeni bir tarama testi arayışı 1980'lerde anne yaşına ek olarak anne kanındaki bazı fetoplazental maddelerin konsantrasyonlarını da dikkate alan üçlü testin geliştirilmesi ile sonuçlandı. 16. gebelik haftasında anne kanındaki α -fetoprotein, estriol ve β -HCG düzeyleri normal ve trizomi 21'li fetüsler arasında farklılık göstermektedir ve bu maddelerin kombinasyonu ile yüksek riskli grup belirlenebilmektedir. Bu test sadece anne yaşına göre daha etkili bir test olup %5 invazif test oranına karşılık %60 trizomi 21'li fetüsü tespit edebilmektedir (3). Takiben 1990'larda anne yaşı ve 11-14. haftalar arası ölçülen fetal nukal kalınlığın %5 invazif test oranına karşılık %75 trizomi 21'i tespit edebildiği gösterildi (3-7).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde fetal boynun arkasında oluşan sıvı birikimi nukal ödem olarak adlandırılmakta ve bu fetüslerin de yaklaşık üçte birinde kromozomal anomaliler izlenmektedir. Nukal ödem ayrıca fetal kardiovasküler ve pulmoner defektler, iskelet displazileri, konjenital enfeksiyonlar ve metabolik veya hematolojik rahatsızlıklarda da izlenmektedir. (1) Gebeliğin ilk trimesterinde ise nukal saydamlık terimi kullanılmaktadır. Pekçok vakada gebeliğin ikinci trimesterinde bu kalınlık kaybolmakla birlikte olguların bir kısmında genel hidrops ile birlikte veya tek başına nukal ödem yada kistik higroma olarak devam edebilir. Fetüsün nukal saydamlığı, crown-rump length (CRL) arttıkça arttığından nukal saydamlık değerlendirilirken fetüsün gestasyon yaşı da değerlendirmeye alınmalıdır. 100.000 gebeliğin incelendiği bir çalışmada 11. gebelik haftasında ortalama 1.2 mm olan nukal saydamlık 13. gebelik haftasında ortalama 1.9 mm'ye yükselmiştir (4).

10-14. gebelik haftaları arasında anne yaşı ve fetal nukal saydamlığın trizomi 21 taramasında kombine olarak kullanıldığı The Fetal Medicine Foundation Multicenter Project'te trizomi 21 dışında 325 kromozomal anomalili fetüs tespit edilmiştir (4). Bu vakaların 229 (%70.5)'unda nukal saydamlık CRL'ye göre normalin 95. persentilinden fazla idi.

Gebeliğin ilk trimesterinde trizomi 21'li olgularda, anne kanında serbest β -HCG konsantrasyonları daha fazla ve PAPP-A konsantrasyonları ise daha azdır. Normalde 10. gestasyon haftasından itibaren anne kanında serbest β -HCG düzeyi azalırken, trizomi 21'li olgularda serbest β -HCG düzeyi artmaktadır (8,9). Anne kanında PAPP-A düzeyi ise, ilerleyen gestasyonel yaş ile birlikte normalde artarken, trizomi 21 olgularında azalır (8-10).

Bu çalışmada, 11-14 hafta erken tarama testinin trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalileri saptamadaki başarısını araştırmak ve bu testin duyarlılığını, özgüllüğünü, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları ile pozitif ve negatif prediktif değerlerini hesaplamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fetal – Maternal Tıp Ünitesinde Temmuz 2000 ile Nisan 2002 tarihleri arasında erken tarama testi uygulanan 453 hasta alındı. Tüm hastalara son adet tarihine göre gestasyon haftası 11-13 hafta 6 gün arasında transabdominal ultrasonografi ile CRL ölçülerek gebelik yaşı tayini yapıldı ve uygun pozisyonda bu konuda eğitim almış ve sertifikalı uzman tarafından nukal saydamlık ölçümü yapıldı. Aynı anda fetüsün kraniumu, spinal kolu, kalbi, intraabdominal organları ve ekstremiteleri anomaliler açısından ultrasonografik olarak tarandı. Aynı gün hastaların serumlarında serbest β -HCG ve PAPP-A düzeyleri Johnson&Johnson kiti kullanılarak ölçüldü. Takiben King's College Harris Birthright Research Center'dan sertifikalı olarak aldığımız software programına hastanın yaşı, kilosu, sigara içip içmediği, son adet tarihi, ultrasonografik olarak elde edilen CRL, nukal saydamlık ve anomaliler tarama sonuçları ile kan biokimya değerleri (serbest β -HCG ve PAPP-A) girilerek hesaplanmış riskleri belirlendi. Eğer hastanın hesaplanmış riski 1:300'den yüksek ise yada ultrasonografik olarak belirgin bir anomaliler tespit edilmiş ise hastaya 16-18. gebelik haftalarında amniyosentez önerildi. Amniyosentez önerilen tüm gebeler bu öneriyi kabul ederken amniyosentez öncesi hem anne hem de baba adaylarına amniyosentez onay formu doldurtularak imzalatıldı.

Takiben hastalar doğuma kadar takip edildi ve doğumda anomaliler varlığı, doğum şekli, doğum kilosu, erken neonatal dönemde oluşan komplikasyonlar kaydedildi. Eğer hastanın doğumu başka bir merkezde gerçekleşmişse bu bilgilere telefonla ulaşıldı. Tüm veriler bilgisayar programına kaydedildi ve bu çalışmada retrospektif olarak incelendi.

Veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek 11-14 hafta erken tarama testinin sensitivite (duyarlılık), spesifisite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değerleri,

doğruluk (accuracy), yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları ile pozitif test sonucunun olasılık oranı hesaplandı.

Bulgular

Hastanemiz Fetal - Maternal Tıp Ünitesinde Temmuz 2000 ile Nisan 2002 tarihleri arasında 453 hastaya 11-14 hafta erken tarama testi uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 29.07 ± 4.57 yıl (18-40 yıl arasında) idi. Bu hastalardan 18 (%3.97) tanesinin riski yüksek gelmesi üzerine (>1:300), bu 18 gebeye 16-18. haftalar arasında amniyosentez yapıldı. 453 hastadan 18'ine invazif test yapılmış oldu ki bu da %3.97'lik bir invazif test oranı vermektedir. Amniyosentez yapılan bu 18 gebeden birinde trizomi 21 (Down sendromu), birinde de Robertsonian translokasyonu (45 XX rob(13;15)pat.) tespit edildi. Gebelik sonuna kadar tüm gebeler takip edildi ve 11-14 hafta erken tarama test sonuçları normal olarak bulunan hiçbir fetüste postpartum anomali izlenmedi. Yapılan amniyosentez sonucunda kromozom anomalisi tespit edilen iki aile de, gerekli genetik danışmayı aldıktan sonra gebeliklerinin sonlandırılmasına karar verdiler. Bu kararları doğrultusunda, her iki gebelikte 18-19. haftalar arasında vaginal cytotec uygulanarak sonlandırıldı.

Bu sonuçlar istatistiksel olarak incelendiğinde erken tarama testinin duyarlılığı %100 olarak bulunurken yani hasta olan hiçbir gebelik test tarafından atlanmazken, özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur. Elimizdeki veriler incelendiğinde testin doğruluk oranı yani testin toplam doğru tanı koyma oranı %96, yalancı negatiflik oranı %0 ve yalancı pozitiflik oranı da %3.5 olarak bulunmuştur. Pozitif test sonucunun olasılık oranı yani testin sonuç yargısı ile gerçek patolojik durum arasındaki bağlantıya bakıldığında, bu değer 25 olarak bulunmuştur. Pozitif test sonucunun olasılık oranı sonsuza yaklaştıkça bu testin sonucu ile gerçek durum arası bağlantının iyi olduğu söylenebilir. Araştırmamızda 11-14 hafta erken tarama testi için bulunan pozitif test sonucu olasılık oranı bir tarama testi için oldukça başarılıdır. 11-14 hafta erken tarama testi için pozitif prediktif değer %11 ve negatif prediktif değer %100 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

Tartışma

Normalde iki kopya halinde bulunması gereken 21. kromozomun uzun kolunun tamamının veya bir segmentinin üç kopya halinde bulunması Down sendromu (trizomi 21) oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum nondisjunktion (%95 olguda görüldüğü şekilde), translokasyon veya mozaizm nedeniyle oluşabilir (11). Tarihsel sırasıyla, Down sendromu taraması için önce ileri anne yaşı, daha sonra üçlü test ve en son olarak da gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılan ilk trimester tarama testleri kullanılmış ve bu testlerde yüksek riskli olarak belirlenen gruplara girişimsel test önerilmesi yoluna gidilmiştir.

Tablo 1. 11-14 hafta erken tarama testinin kromozomal anomalileri tespit etme başarı oranları

Sensitivite (duyarlılık)	% 100
Spesifisite (özgüllük)	% 96
Doğruluk (accuracy)	% 96
Yalancı Negatiflik Oranı	% 0
Yalancı Pozitiflik Oranı	% 3.5
Pozitif Prediktif Değer	% 11
Negatif Prediktif Değer	% 100
Pozitif Test Sonucu Olasılık Oranı	25

Trizomi 21'de ortalama nukal saydamlık CRL'ye göre normalin 2.0 mm üstündedir, bu CRL'ye göre normalden fazlalık trizomi 18 için 4.0 mm, trizomi 13 için 2.5 mm, triploidi için 1.5 mm ve Turner Sendromu için 7 mm olarak bulunmuştur (10,12-14).

Sadece anne yaşı ve serbest β -HCG düzeyi; sadece anne yaşı ve PAPP-A düzeyi; sadece anne yaşı ve nukal saydamlık ve sadece anne yaşı, PAPP-A ve β -HCG düzeyleri kullanıldığında trisomi 21'i tespit edebilme oranları sırasıyla %46, %48, %73 ve %67'dir. Oysa bu üçünün birlikte kullanıldığı, 11-14. hafta arası ultrasonografi ile anomali taraması ve nukal saydamlık ölçümü ve anne serum biokimyası (β -HCG ve PAPP-A) %5'lik invazif test oranına karşılık %90 trizomi 21'li fetüsü tanıyabilmektedir (3,5-7,11). Bizim çalışmamızda ise %3.97'lik invazif test ve %3.5'luk yalancı pozitiflik oranlarına karşılık %100 duyarlılık ve %96 özgüllük ile kromozomal anomalili fetüsler tespit edilebilmiştir. Spencer'in 12000 gebede ilk trimester tarama programının doğruluğunu araştırdığı yayında hesaplanan risk ile Down sendromu prevalansı arasında çok sıkı bir ilişki bulunmuş ve 0.99 civarında bir doğruluk oranı bildirilmiştir, ki bizim çalışmamızda elde edilen 0.96 (% 96) değeri ile paralellik göstermektedir (3). Schuchter ve ark.'larının 4939 gebede yaptıkları çalışmada ise %5 yalancı pozitiflik oranlarına karşılık Down sendromunun için yüksek saptama oranları bildirilmektedir (15). Ancak bizim çalışmamızda daha düşük bir yalancı pozitiflik ve daha yüksek saptama oranlarının tespit edilmiş olmasının vaka sayısının azlığına bağlı olduğunu ve vaka sayısı arttıkça bu rakamların literatürde belirtilen şekilde %5 invazif test ile yalancı pozitifliğe ve %90 tanısallığa yaklaşacağını düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışma sonuçları literatürle uyumlu olup, sonuç olarak şu an için 11-14 hafta erken tarama testinin yüksek sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları ile kromozomal anomali riskini belirlemede etkili olarak kullanılabileceğini ve düşük yalancı pozitiflik ile de daha az girişimsel test ve daha az sağlam fetüs kaybı ile daha yüksek oranda anomalili fetüsleri saptamamıza imkan verebileceğini düşünmekteyiz. Ancak özellikle ülkemiz için daha fazla kontrollü randomize prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Nicolaides MH, Azar G, Snijders RJM, et al. Fetal nuchal edema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:123-31.
2. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909; 2: 661-5.
3. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002; 22(3): 244-6).
4. Snijders RJM, Noble P, Sebire NJ, et al. Multicentre project on assessment of risk trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343-6.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338:955-61.
6. Spencer K, Souter V, Tul N, et al. A screening programme for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231-7.
7. de Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, et al. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat Diagn* 1999; 19:458-62.
8. Öztürk M, Milunsky A, Branbati B, et al. Abnormal maternal levels of HCG subunits in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1990; 36:480-3.
9. Spencer K, Macri JN, Ditken DA, et al. Free beta HCG a first trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339:1480.
10. Sherrod C, Sebire NJ, Soares W, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:101-3.
11. Kypros H, Nicolaides, Neil J. Sebire & Rosalinda J.M. Snijders. The 11-14-week scan. In: *Nuchal translucency and chromosomal defects*. 1999: 6-7.
12. Snijders RJM, Sebire NJ, Nayar R, et al. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1999; 86:205-107.
13. Sebire NJ, Snijders RI, Brown R, et al. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998; 18:581-4.
14. Jauniaux E, Brown R, Snijders RJM, et al. Early prenatal diagnosis of triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:550-4.
15. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, et al. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22(3):211-5.

Geliş Tarihi: 05.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Adil Hakan İLHAN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
İSTANBUL
ahakanilhan@yahoo.com