

İlk Trimester Fetal Tarama Testleri

FIRST TRIMESTER FETAL SCREENING TESTS

Kemal DİRİBAŞ*, Cemil KAYA*, F. Acar KOÇ**

* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

Özet

Prenatal tanı testlerinden en ideal olanı, anomalili bebeğin mümkün olan en erken dönemde tanıyarak ailenin onayı ile gebeliğin tahliye edilmesini sağlayandır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında fetüsün tahliyesi tıbbi olarak daha zor bir hal almaktadır. Bu nedenle mümkün olduğu kadar erken dönemde güvenilir sonuçlar veren tarama testlerine ihtiyaç vardır. İlk trimester tarama testi, 10-14. gebelik haftaları arasında USG ile fetus baş-popo mesafesi (CRL) ölçüsü 45-80 mm arasında iken yapılır. Eş zamanlı olarak anneden alınan kan örneğinde pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) ve serbest β -hCG değerlerine bakılır. USG ile gebelik haftası belirlenir ve fetal 'Nuchal Translucency (NT)' ölçümleri yapılır. Anne yaşı, gebelik haftası ve annenin daha önce kromozom anomalili çocuk doğurup doğurmadığı bilgileri, NT ölçümü, serbest β -hCG ve PAPP-A kan düzeyi sonuçları ile birlikte değerlendirilir. Bu değerlendirmeye trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi kromozom anomaliler için görülme riskleri hesaplanır. Trizomi 21 de NT ve serbest β -hCG artar, PAPP-A ise azalır. Trizomi 18 ve 13'de NT artar, serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri azalmış olarak bulunur. Turner sendromunda NT artar, serbest β -hCG normal düzeylerde, PAPP-A düzeyleri ise azalmış olarak bulunur. Triploidili fetüslerde genel olarak serbest β -hCG düzeyleri yüksek, PAPP-A düzeyleri ise azalmıştır.

Anahtar Kelimeler: İlk trimester, NT, Serbest β -hCG, PAPP-A

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:186-193

Summary

Ideal prenatal screening test is the one that allows, the recognition of abnormalities of fetus at the earliest time and to terminate the pregnancy with the permission of family. Termination of the fetus with chromosomal anomaly gets quite difficult as the pregnancy progresses. For this reason it is necessary to find out prenatal screening tests that give positive results at earlier weeks of gestation. At 10-14th weeks of pregnancy, nuchal translucency can be measured and pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and free β -hCG values can be determined in maternal serum. Based on these measurements, maternal age, gestational age and whether the mother has delivered a chromosomal malformed baby, should be than considered. By calculations using these parameters, relative risks for trisomy 21, trisomy 18 and trisomy 13 can be assessed. In trisomy 21 NT and free β -hCG values are high, PAPP-A value is found to be low. In trisomy 18 and 13 NT evaluations are high, free β -hCG and PAPP-A values are low. In turner syndrome NT value is high, free β -hCG is normal, PAPP-A levels is low. Generally in triploidies, free β -hCG are high and PAPP-A levels are low.

Key Words: First trimester, Nuchal translucency (NT), Free β -hCG, Pregnancy associated plasma protein A(PAPP-A)

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:186-193

Genetik hastalıklar, dünyada olduğu kadar, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Prenatal tanı testleri için ideal olan anomalisi olan bebeğin mümkün olan en erken dönemde tanınarak ailenin onayı ile gebeliği tahliye etmektir. Bu türden değerlendirmelerin özellikle dışarıdan fark edilebilen hamilelik belirtilerinin ortaya çıkmasından önce tamamlanması ailede psikolojik olarak bir rahatlama sağlamakta ve neticenin pozitif olması durumunda ortaya çıkabilecek bazı sosyal etkilerden ailenin korunmasında önemlidir. Kromozom anomalisi tespit edilmiş bir fetüsün tahliyesi, gebeliğin ilerlemesi ile tıbbi olarak daha zor bir hale gelmekte ve müdahalenin boyutunu büyütmektedir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar erken dönemde

güvenilir sonuçlar veren tarama testlerine ihtiyaç vardır.

Prenatal tanı çalışmaları, korion villus biyopsisi (CVS), amniyotik sıvı (AF) ve kordon kanı materyallerinden ekstre edilen DNA materyali üzerinden yapılır. Moleküller analiz açısından ele alındığı zaman, CVS materyali her zaman daha avantajlıdır. Çünkü DNA ekstraksiyonu sırasında elde edilen materyal oldukça fazladır. 1980'li yılların ikinci yarısından itibaren kullanılmakta olan üçlü tarama testi günümüzde en yaygın olarak kullanılan prenatal tanı testi olma özelliğini halen korumakla birlikte, 1990'lı yılların başından itibaren birinci trimester tarama testleri gün geçtikçe daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

İlk Trimester Tarama Testleri

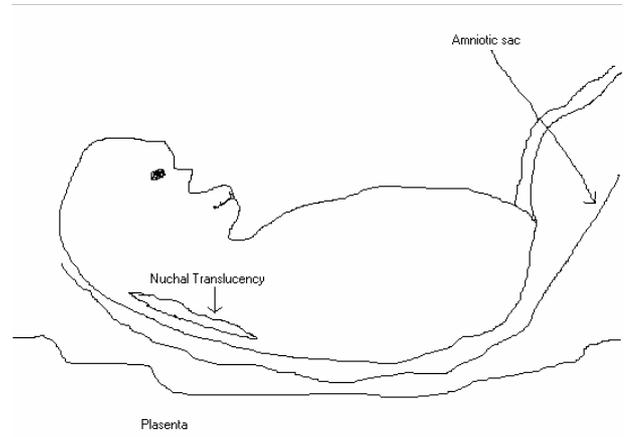
Bu testler; gebeliğin 10-14. haftaları arasında USG ile fetus başpapo mesafesi (CRL) ölçüsü 45-80 mm arasında iken, anneden alınan kan örneğinde “pregnancy associated plasma protein A” (PAPP-A) ve serbest β -hCG ölçümünü kapsayan testlerdir. USG ile fetal CRL ölçülerek gebelik haftası belirlenerek fetal ‘nuchal translucency (NT)’ ölçümleri yapılır. Anne yaşı, gebelik haftası ve annenin daha önce kromozomal anomalili çocuk doğurup doğurmadığı bilgileri, NT ölçümü, serbest β -hCG ve PAPP-A kan düzeyi sonuçları ile birlikte değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi kromozom anomalileri için ayrı ayrı görülme riskleri hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda trizomi 21 sendromunda NT ve serbest β -hCG artar, PAPP-A ise azalmış, trizomi 18 ve 13 sendromlarında NT artmış, serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri ise azalmış olarak saptanmıştır (Tablo 1) (1,2). Turner sendromunda NT artmış, serbest β -hCG normal, PAPP-A’nın ise azaldığı, diğer seks kromozomu anomalilerinde ise iki markerin normale yakın olduğu bildirilmektedir (3). Triploidili fetuslarda ise genel olarak serbest β -hCG düzeyleri yüksek, PAPP-A düzeyleri ise azalmış olarak saptanmıştır(4).

1) Nuchal Translucency (NT):

İlk trimester tarama testinde tanıda en çok yardımcı olan parametre fetal ense kalınlığı(NT) ölçümüdür(5,6). Ense kalınlığındaki artış, ense derisinde oluşan ödemin sonucunda oluşmaktadır. Erken dönemde fetal böbreklerin süzme fonksiyonunu tam olarak yapamaması ve aynı zamanda plasentanın tam olarak fonksiyon görememesi nedeniyle fetüste sıvı yükü artmaktadır. Bu artmış olan sıvı yükü ödeme neden olmaktadır. USG ile ense kalınlığı en kolay 10-13. haftalar arasında ölçülmektedir. Bu haftalardan önce veya sonra ölçüm yapmak oldukça zordur. Ölçümde fetusun boyun bölgesinde omurgalarla deri arasında kalan 1-2 mm kalınlığındaki sıvı dolu boşluğun ölçümü yapılmaktadır. Uygun bir eğitim ve deneyimden sonra bu ölçümü yapmak zor değildir. Bazen fetusun pozisyonu nedeniyle ölçümü yapmak zorlaşabilir. Öncelikle fetusun sagittal kesiti alınır ve CRL ölçümü yapılır. Ölçüm normalde ensenin en kalın yeri olan fetal mandibula düzeyinden yapılmalıdır. Bu ölçümde fetusun derisi ile amniyotik membran net olarak ayrılmalıdır. Ense kalınlığının birkaç ölçümü yapılmalıdır ve bunların ortalaması alınmalıdır. En az 3 ölçüm yapılmalıdır ve tek olarak uygun olmayan değerler ortalamaya katılmamalıdır. Sıvıyı çevreleyen doku sınırlarının iç yüzeylerinden ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm için yeterli dikkat gösterilirse teknik doğru değerlendirme için yeterli bir yöntemdir (Şekil 1). Nicolaidis ve ark. yaptıkları bir çalışmada; 1273 hastadan 25’inde trizomi 21 saptamış bunların %84’ünde NT \geq 3mm, %60’ünde ise NT \geq 4mm üzerinde saptanmıştır(6). Pandaya ise 10-13. gebelik haftasında NT ölçümü \geq 3mm olan 1015 hastadan 194

Tablo 1. Trizomi 21’li gebelerde serum serbest β -hCG, PAPP-A MoM değerleri ile ilgili yapılan çalışmalar

	hasta sayısı	gebelik haftası	serbest β -hCG MOM	PAPP-A MOM
Brambati,1994	13	8-12	1.13	0.31
Brizot, 1995	41	10-13	2.00	0.50
Noble, 1995	61	10-13	2.13	0.42
Krantz, 1996	22	10-13	2.09	0.41
Haddow, 1998	48	9-13	2.08	0.41
Spencer,1997	22	10-13	1.72	0.62
Wheeler, 1998	17	9-12	2.06	0.43



Şekil 1. Ense kalınlığı ölçüm yeri

kişide (%19) anormal karyotip tespit etmiş ve bunlardan 101’inde trizomi 21, 51’inde trizomi 18, 13’ünde trizomi 13 ve 14’ünde ise turner sendromu saptamıştır (5). Ense kalınlığının gebelik ilerledikçe her hafta %17 oranında arttığı saptanmıştır. Ölçüm için sabit bir değer yoktur, çünkü bu yanlış pozitiflik hızını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ense kalınlığı ölçümü 3mm’nin üzerinde olanlarda kromozomal anomali riskinin 10 kat arttığı ve bu riskin NT ölçümü arttıkça daha da arttığı bildirilmiştir (6-8).

Nukal bölgede ikinci trimesterde anormal sıvı birikiminin olduğu kistik higromadan farklı olarak kromozom anomalilerinde ödem oluşumunun patogenezi farklıdır. Kistik higroma juguler lenfatik keselerin anormal genişlemesi sonucunda oluşmaktadır. Bu yapılar oksipitoservikal bölgede septalı kistik yapılar şeklinde ve sıklıkla Turner sendromu ile birliktelik göstermektedir (8). Bronshtein ve ark. 9-15 haftalık kistik higromalı 8 fetüste, hastaları septalı ve septasız olarak iki guruba ayırmış, septasız olanların kromozomal olarak normal ve iyi prognozlu, septalıların ise kromozomal anomalili ve fetal ölümlü ilgili

olduğunu bildirmişlerdir(9). Bu çalışmanın aksine Cullen ve ark. 10-13. gebelik haftasında kistik higroma tanısı konmuş 29 fetüsü değerlendirmişler ve lezyonlarının USG görüntüsüne bakarak prognoz ve kromozomal anomaliler hakkında yorum yapılamayacağını bildirmişlerdir(10). Kromozom anomalili fetüste nukal bölgede subkutan dokuda sıvı akümüasyonu oluşur ve bu hidrops fetalisin erken bulgusu olabilir. Hidrops fetalise yol açan bir çok durum vardır. Bunlardan bazıları trizomiler, kardiovasküler ve pulmoner bozukluklar, iskelet displazileri, konjenital enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklardır (11,12).

Nicolaides ve ark. yaptıkları bir çalışmada ileri anne yaşı, kromozomal anomalili doğum öyküsü, anne endişesi olan 827 hastaya karyotipleme yapmış ve ense kalınlığına bakmışlardır. Ense kalınlığı 3-8mm arasında olan 51 (% 6) hastadan 18 (%35)'inde en sık trizomi 21 olmak üzere kromozomal anomaliler tespit etmişlerdir (11).

Shulman ve ark. normal kromozomlu ve NT ölçümleri 2,5mm'nin üzerinde olan 32 gebeyi doğuma kadar izlemişler ve bir gebede kistik higroma tespit ettiklerini, geri kalan 31 fetüste ise 20. gebelik haftasında NT kalınlığının normale döndüğünü bildirmişlerdir (13). Pandaya ve ark. ise normal kromozomlu ve NT ölçümleri 3-9mm arasında olan 565 bebekte, %4 oranında kalp, diafragma, böbrek ve abdominal duvara ait yapısal defektler saptadıklarını bildirmişlerdir(14).

2) PAPP-A :

Ense kalınlığından sonra en iyi ikinci birinci trimester tarama markeri "pregnancy associated plasma protein-A" (PAPP-A)'dir. PAPP-A plasental kaynaklı bir glikoproteindir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanmakta ve ovulasyondan 33gün sonra maternal kanda tespit edilebilmektedir. Terme kadar artış göstermekte ve 72 saatte bir iki katına çıkmaktadır. Gebelikte oluşan immunsupresyonda rol oynadığı saptanmıştır. Gebeliğin 10-13. haftaları arasında Down sendromlu hastalarda PAPP-A düzeyinin %60 daha az olduğu saptanmıştır. Trizomi 18,13, turner sendromu, triploidilerde azalmış, seks kromozom anomalilerinde ise normale yakın düzeylerde bulunduğu bildirilmektedir (3,4).

3) Beta hCG :

HCG, ilk olarak uterusun desidualize olmuş endometriumuna blastokist implantasyonundan sonra sinsityotrofoblastlardan salgılanan glikoprotein yapısında hormondur. hCG'nin α ve β olmak üzere iki alt ünitesi vardır. α subünitleri tüm glikoproteinler ile aynı yapıdadır. Erken gebelikte sırasıyla hCG, sonra β -hCG ve daha sonrada α -hCG oluşur. α -hCG'nin yarılanma ömrü 6-8 dakika iken β -hCG'nin yarı ömrü 12 saattir. Bu hormon gelişen koryonik villusların trofoblastik hücrelerince üretilmektedir. Erken gebelikte hCG seviyesi her iki günde bir yaklaşık iki kat artmaktadır. Erken gebelikte sonografik bulgular

ile kantitatif serum hCG seviyeleri arasındaki yakın ilişki olduğu saptanmıştır.

Tarama Testlerinin Klinik Kullanımı

a) Triploidi Taraması :

Triploidi ikinci mayoz bölünme sırasında, ikinci polar cismin oositten ayrılmaması yada sekonder oositin aynı anda iki spermium tarafında döllenmesi ile oluşmaktadır. USG bulgularına dayanılarak triploidi iki fenotipe ayrılır. Tip 1'de plasenta genişlemiş ve parsiyel multikistik görünümde, fetus ise iyi gelişmiştir. Tip 2'de ise normal görünüşlü bir plasenta vardır. Fetusta ise ciddi bir asimetrik büyüme geriliği vardır. Bu gerilikten baş etkilenmemiş, sadece vücut etkilenmiştir (15-17).

Plasentanın parsiyel molar değişiklikler gösterdiği ve fetusun iyi geliştiği tip 1'de NT, maternal serum total β -hCG, serbest β -hCG ve AFP düzeylerinde artma, PAPP-A ise azalma olduğu saptanmıştır. Normal görünüşlü plasenta ve ciddi asimetrik büyüme geriliğinin olduğu tip2'de ise NT normal iken serum total ve serbest β -hCG, PAPP-A düzeylerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (18,19). Jacobs ve ark. parsiyel molar plasenta ve artmış maternal serum hCG düzeylerinin olduğu triploidi vakalarında ekstra kromozomun paternal orjinli olduğunu(20), Jauniaux ise düşük maternal serum total hCG ve östriol düzeylerine sahip triploidi vakalarında ekstra kromozomun maternal orjinli olduğunu bildirmiştir (21,22).

İkinci trimesterde USG'de normal görünüşlü bir plasenta ile birlikte ciddi asimetrik büyüme geriliği veya plasentada parsiyel molar değişikliklerin olması triploidinin bir göstergesidir. Plasentadaki molar değişiklikler ikinci trimestere göre birinci trimesterde daha zor saptanmaktadır (20,21). Gebeliğin 10-14. haftaları arasındaki triploidili 18 fetus üzerinde yapılan çalışmada, vakaların %67'sinde NT ölçümü 2,5mm'nin üzerinde, %33'ünde ise plasentada molar değişiklikler ve vakaların %85'inde artmış maternal serum total hCG düzeyi saptanmıştır (21,22). Triploidili 32 fetüsten oluşan başka bir çalışmada ise; vakaların %59'unda NT ölçümleri 2,5 mm'nin üzerinde bulunmuştur(7). 25 triploidili ve 947 kontrol vakasından oluşan başka bir çalışmada 10-14 haftalar arasında triploidili fetüslerde NT ölçümleri 1.89 MoM, maternal serum total ve serbest β -hCG düzeyleri sırasıyla 3,13 MoM ve 4.59 MoM artmış olarak, PAPP-A düzeyi ise azalmış 0.12 MoM olarak bulunmuştur (4,6,7).

İlk trimesterde fetal NT, maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A kullanılarak yapılan kromozomal defekt tarama testleriyle triploidi vakalarının %90'dan fazlasının %0.5 yanlış pozitiflik hızı ile yakalanabildiği bildirilmektedir (4,6,7).

b) Turner Sendromu Taraması :

Seks kromozom anomalileri canlı doğumlarda oldukça sık görülen kromozom anomalileridir. Her 1000 gebe-

likte 2-3 sıklıkla görülürler (3). Turner sendromu vakalarının çoğunda bir X kromozomu eksiktir (45,X0). Olguları %15 kadarında mozaizm görülmektedir. 45,X0'li gebeliklerin çoğu birinci ve ikinci trimesterde düşük ile sonuçlanmaktadır. Turner sendromunun canlı kız yeni doğanlardaki sıklığı 1/2500'dür. Fenotip tipik olarak; kısa boy, ense saç çizgisinin aşağıda olması, yele boyun, cubitis valgus, meme başlarının ayrıık olması ile birlikte kalkan göğüs, işitme kaybı (%50), böbrek anomalileri ve konjenital kalp anomalilerinden oluşmaktadır. Etkilenmiş kadınlar disgenetik overler nedeniyle infertildir. Amenoreleri olan bu hastalarda sekonder seks karakterleri gelişmemektedir. Mental retardasyon nadir olarak görülebilmektedir. Fetal USG bulguları ise; kistik higroma, nonimmün hidrops, böbrek ve kalp anomalileridir. Bu sendromda kalp anomalilerinin %70'ini aort koarktasyonu oluşturmaktadır (23,24).

Turner sendromlu vakalarda artmış fetal NT, serbest β -hCG normal düzeylerde ve PAPP-A ise belirgin olarak azalmaktadır. Spencer ve ark. yaptıkları bir çalışmada turner sendromlu vakalarda medyan fetal NT ölçümünü kontrollere göre belirgin olarak yüksek 4.76 MoM, medyan PAPP-A değerlerini belirgin düşük olduğunu, serbest β -hCG değerlerinin ise kontrol grubuna göre farklı olmadığını bildirmişlerdir 1.11 MoM. Diğer seks kromozom anomalilerinde ise NT 2.07 MoM, PAPP-A 0.88 MoM iken serbest β -hCG düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır(3). Bu tarama testleri ile Turner sendromlu fetusların %90'nı%5 yanlış pozitiflik hızıyla tespit edilebilmektedir (3,25).

c) Trizomi 18 Taraması :

Trizomi 18(Edward sendromu) trizomi 21'den sonra en sık ikinci otozomal trizomidir ve görülme sıklığı 1/3000-1/4000 arasındadır (1). Etkilenmiş fetusların %90'ında en sık ventriküler ve atrial septal defekt olmak üzere konjenital kalp anomalileri görülmektedir. Diğer anomalilerden ise diagrafma hernisi, hidronefroz, at nalı böbrek, trakeaözofajeal fistülle birlikte olan yada olmayan özefagus atrezisi ve omfalosel görülmektedir. Trizomi 18 ile birlikte talipes, artrogripozis ve üst üste binmiş parmaklar (clenched hand) gibi çeşitli ekstremitte anomalileri ve mikrognati, dolikosefali, sisterna magna genişlemesi, koroid pleksus kistleri de görülebilmektedir.

Trizomi 18'de NT ölçümlerinde artma, serbest β -hCG ve PAPP-A düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Tul ve ark. yaptıkları bir çalışmada; 8-13 haftalar arasında olan 323 tekil gebenin 23'ünde trizomi 18 tespit etmişlerdir(1). Hastaların serum örneklerinden retrospektif olarak PAPP-A ve serbest β -hCG çalışılmıştır. Trizomi 18 saptanan gebeliklerde PAPP-A 0.25 MoM ve serbest β -hCG 0.34 MoM olarak bulunmuştur. Bu değerlerin kontrol gurubundan belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (1,24,26).

Tablo 2. İlk trimester tarama testi marker kombinasyonları ve farklı yanlış pozitif tespit hızları kullanılarak trizomi 18'ün yakalanma oranları

Marker kombinasyonu	YPH(%1)	YPH(%0.5)
AY+Serbest β -hCG	%58	%55
AY+PAPP-A	%70	%68
AY+NT	%70	%67
AY+NT+ Serbest β -hCG	%73	%68
AY+NT+PAPP-A	%78	%75
AY+ Serbest β -hCG+PAPP-A	%77	%74
AY+NT+ Serbest β -hCG+PAPP-A	%89	%86

AY:anne yaşı , YPH: yanlış pozitiflik hızı, NT: fetal ense kalınlığı

Trizomi 18 vakalarında, ilk trimesterde NT ölçümlerinin vakaların %75'inde arttığı tespit edilmiştir(25,27).Vakaların %30'unda erken başlamış intrauterin gelişme geriliği ve exomphalos bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda serbest β -hCG ve PAPP-A düzeylerinde ise azalma olduğu görülmüştür(28). Tul ve ark. 10-14. haftalar arasındaki 50 trizomi 18 ve 947 kontrol grubundan oluşan gebelerde yaptıkları çalışmalarında NT, PAPP-A, serbest β -hCG düzeylerini değerlendirmiş ve trizomi 18'li gebelerde serbest β -hCG 0.28 MoM ve PAPP-A 0.21 MoM olarak bulmuş, bu değerlerin daha önceki meta analizlerle benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir (Tablo 2) (1). Bu çalışmada, PAPP-A ve β -hCG düzeyi tek başına kullanıldığında sırayla %68 ve %44 oranında trizomi 18 saptanabilmiştir. Bu değerler birleştirildiğinde %80 oranında ve %5 yanlış pozitiflik oranıyla trizomi 18 tespit edilmiştir. Biagiotti ve ark. tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir. PAPP-A ve serbest β -hCG değerleri birlikte kullanılarak trizomi 18'in %75 oranında saptanabildiği bildirilmektedir (29).

İkinci trimesterde trizomi 18, AFP ve serbest β -hCG kombinasyonu veya AFP-östriol-total hCG kombinasyonu ile %50-60 oranında saptanabilmektedir. Buna karşılık ilk trimester tarama testleriyle çok daha yüksek oranlarda trizomi 18 saptanabilmektedir. Bu saptama oranlarının ikinci trimesterde elde edilenlerden daha değerli olduğu bildirilmiştir(30).

d) Trizomi 13 Taraması :

Trizomi 13 (Patau sendromu) otozomal trizomiler arasında üçüncü sıklıkta görülmektedir ve görülme sıklığı 1/5000'dir. Etkilenmiş fetusların %80'inde en sık ventriküler septal defekt, atrial septal defekt ve dekstrokalardi olmak üzere konjenital kalp anomalileri görülmektedir (7). Trizomi 13'ün birinci trimesterde USG bulguları; artmış NT, haloprosensefali (serebral hemisferin tam olmayan bölünmesi), korpus kollozum agenezisi ve eksomfalusdan oluşmaktadır. Klinik olarak mikrognati, basık alın, yarık dudak ve damak, mikroftalmi gibi kraniyofasiyal anomaliler de yaygındır. Postaksiyel

Tablo 3. İlk trimester tarama test kombinasyonları ve farklı yanlış pozitif tespit hızları kullanılarak trizomi 13 yakalanma oranları

Marker kombinasyonu	YPH (%0.1)	YPH (%0.5)
AY+Serbest β -hCG	%32	%40
AY+PAPP-A	%52	%64
AY+NT	%68	%79
AY+NT+ Serbest β -hCG	%70	%79
AY+NT+PAPP-A	%84	%90
AY+ Serbest β -hCG+PAPP-A	%58	%69
AY+NT+ Serbest β -hCG+PAPP-A	%84	%90

AY:anne yaşı, YPH: yanlış pozitiflik hızı, NT: fetal ense kalınlığı

polidaktili, kamptodaktili ve üst üste binmiş parmaklardır. Ayrıca omfalosel, renal kortikal kistler, hidronefroz ve at nalı böbrek gibi gastrointestinal ve üriner sistem anomalileri ile birlikte olabildiği bildirilmiştir (2).

Trizomi 13'de 10-14. gebelik haftalarında maternal serum serbest β hCG ve PAPP-A'nın azaldığı ve fetal NT'nin ise arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, yapılan bir çok çalışma ile desteklenmiştir. Pandaya ve ark. 9 trizomi 13'lü gebede NT ölçümlerinin arttığını saptamışlardır (5). Sniyers ve ark. trizomi 13'lü gebelerin %72'sinde NT ölçümünü 2,5mm üzerinde tespit etmişlerdir(23). Brizot ve ark. 8 gebede yaptıkları bir çalışmada; serbest β -hCG için 0.3'lük bir medyan MoM değeri olduğunu bildirmişlerdir (32). Benzer şekilde PAPP-A için Brizot ve ark. 0.25'lik median MoM değeri, Brambati ise 0.67'lik median MoM değeri bildirmişlerdir (33). Spencer ve ark. 10-14 haftalık gebeliği olan 42 trizomi 13 ve 947 kontrol gurubu ile yaptıkları çalışmada; maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A düzeylerini belirgin olarak azalmış (0.506 MoM ve 0.248 MoM), fetal NT ölçümlerini ise artmış (2.872 MoM) olarak bulduklarını bildirmişlerdir (2). Bütün bu sonuçlarla anne yaşı göz önünde tutularak bütün değişkenler kombine edildiğinde trizomi 13'ün, %0.5 yanlış pozitiflik hızı ile %90 yada %0.1 yanlış pozitiflik hızı ile %84 oranında yakalanabildiği bildirilmektedir. Bu bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir (Tablo 3) (2).

e) Trizomi 21 Taraması :

Down sendromu görülme sıklığı canlı doğan bebeklerde 1/710 olup, en fazla rastlanan kromozom anomalisidir. Down sendromlu fetuslarda, USG'de ense cilt pilisinde kalınlaşma, kistik higroma, kalp anomalileri, özefagus atrezisi, duodenal atrezi, nonimmun hidrops, diafragma hernisi, kısa femur ve humerus, beşinci el parmağında klinodaktili ve birinci ile ikinci parmaklar arasında ayrıklık görülebilmektedir. Bu bulguların çoğunluğunun 22-24. haftalardan sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Down sendromu için birinci trimester taraması 10-14. haftalar arasında USG ile NT ölçümü, maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri ölçümü ile yapılmaktadır. İlk trimester taramasında normal gebeliklere göre NT ve serbest β -hCG artmış, PAPP-A seviyesinde ise azalma olduğu bildirilmektedir (33-35). Bu parametreler kullanılarak 10-14. haftalarda yapılan taramada %5 hata payı ile %89 oranında trizomi 21 tespit edilebilmektedir (33-39).

Hasta ayırımında en çok yardımcı olan NT ölçümüdür. Nicolaides ve ark. 1273 gebeyi kapsayan bir çalışmada; 25 gebede trizomi 21 tespit etmiş ve bunların %84'ünde NT ölçümünü 3mm'nin üzerinde, %60'ında ise NT ölçümünü 4mm ve üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir (7). Yine Nicolaides, 210 trizomi 21 ve 946 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada üç parametreyi kullanarak %5 yanlış pozitif sonuçla %89 oranında trizomi 21 saptadığını bildirmiştir. Bu bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir (Tablo 4) (6). Trizomi 21'li gebelerde maternal serum serbest β -hCG düzeyleri 2.15 MoM olarak normalden yüksek, PAPP-A düzeyleri ise 0.86 MoM olarak normalden düşük bulunmuştur (37). Brizot, trizomi 21 olan 80 gebe ve 500 kontrol gurubunun bulunduğu çalışmada, anne yaşı, maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG değerleri kombine kullanılırsa, yanlış pozitiflik %5 olarak kabul edilerek trizomi 21'li fetus saptama hızını %60, eğer buna fetal NT ölçümü eklenirse saptama hızının %90'nın üstüne çıktığını bildirmiştir(30). Noble ise NT, maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG değerlerini kombine ederek 5434 gebede 36 tane trisomi 21 tespit etmiş ve testin hassasiyetini %86 olarak bildirmiştir (40). Literatürde verilen bilgilere göre

Tablo 4. İlk trimester tarama testi kombinasyonları ile trizomi 21'in farklı yakalama oranları ile oluşan yanlış pozitiflik oranları

yakalama hızı (%)	Yanlış pozitiflik hızı (%)			
	serbest β -hCG ve PAPP-A	NT ve serbest β -hCG	NT ve PAPP-A	NT, serbest β -hCG ve PAPP-A
90	23.0	12.0	12.0	6.0
85	16.0	7.0	7.0	3.5
80	11.0	5.0	4.0	2.1
75	8.0	3.0	2.7	1.5
70	6.0	2.2	1.5	1.0

β -hCG; β -insan gonadotropin, PAPP-A; gebeliğe bağlı plazma protein-A, NT; ense kalınlığı

maternal serumda analiz edilen bu iki parametre için elde edilen sonuçların maternal yaş ile birlikte kullanılması durumunda 10-14. haftalarda Down sendromlu vakaların %60-75 kadarının belirlenebildiği bildirilmektedir (38-41). USG ile fetüse ait bazı özelliklerin incelenmesi ile gebeliğin 10-14 haftaları arasındaki dönemde Down sendromlu fetüslerin isabetli olarak belirlenme oranını %80'in üzerine yükseltmektedir. NT, femur uzunluğu ve humerus uzunluğu gibi özelliklerin değerlendirildiği ultrasonografik inceleme bu nedenle çok büyük önem taşımakta ve birinci trimester Down sendromu taramasının ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir (38-41).

Birinci trimester Down sendromu taramasında önemli bir sorun ikiz gebeliklerdir. İkiz gebeliklerin görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 13'tür. Son yıllarda infertilite tedavileri nedeniyle bu sıklık artmıştır. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda ikiz gebelik sıklığı 3 kat artmaktadır. İkiz gebeliklerde ilk trimesterde ölçülen markerler hakkında bilgi sınırlıdır. Berry ve ark. 10-14. haftalardaki 50 ikiz gebede yaptıkları çalışmada; maternal serum serbest β -hCG düzeylerini iki kat artmış olarak 1.97 MoM ve Noble ve ark. ise 136 ikiz gebede serbest β hCG düzeyini 1.94 MoM olarak bulmuşlardır (42,43). Brombati ve ark. 35 dikoryonik ve 4 monokoryonik ikiz gebelikte maternal serum serbest β -hCG düzeyini 1.94 MoM ve PAPP-A'yı 1.50 olarak tespit etmişlerdir (44). Noble ve ark. 12 trizomi 21'li ikiz gebede serbest β hCG düzeyini 3.104 MoM ve PAPP-A düzeylerini 0.86 MoM, normal ikizlerde ise sırasıyla 1.94 MoM ve 1.50 MoM olarak saptamışlardır (34). Literatürde Brombati ve arkadaşlarının yayınladığı 3 trizomi 21'li vaka dışında etkilenmiş ikiz gebeliklerin serum markerleri konusunda bilgi yoktur (42).

Anne yaşı ve fetal NT ile tarama yapıldığı takdirde %5 yanlış pozitif hızla, kromozom anomalili fetusların %75'i saptanabilmektedir. Eğer 10-14. gebelik haftasında bu iki parametreye maternal serum serbest- β hCG ve PAPP-A ölçümleri de eklenirse, kromozomal anomalili saptama yüzdesi %90'lara ulaşmaktadır (36,38,45,46). Bu oran üçlü testte %60 olarak kabul edildiğinde, bu tarama tekniğinin daha anlamlı olduğu görülmektedir. Riskli çıkan gebelere genetik danışmanlık verilmeli ve 20-23. gebelik haftalarında 2. düzey ultrasonografileri yaptırılmalıdır. Ayrıca 10-14 gebelik haftasında NT'de artış birçok kromozomal anomalinin, kardiyak anomalilerin ve genetik hastalıkların bir ön bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla kromozomları normal çıkan fetuslara 20-23. gebelik haftaları arasında 2. düzey ultrasonografi ve fetal eko yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalar sonucunda erken dönem amniyosentez önerilmemekle birlikte CVS önerilmektedir. CVS 10. haftadan önce yapılırsa ekstremitte defektleri 1/200-1/1500 arasında değişen sıklıkta oluşabilmektedir. Bu nedenle CVS 11. haftadan sonra uygulanmalıdır. 5.

gebelik haftasında fetal kayıp riski %15, 11. haftada %2 ve 16. haftada ise %1 olmaktadır. CVS uygulaması ile bu oran %1 artış göstermektedir. Erken amniyosentez ile CVS kıyaslandığında erken amniyosentezin daha komplike olduğu bildirilmektedir. Amniyosentez en erken 15. gebelik haftasında yapılmalıdır. Ve %1 oranında düşük riski olduğu bildirilmektedir.

Başlangıçta birinci ve ikinci trimester taramalarından hangisinin daha iyi olduğu konusunda tartışmalar olmuştur. İkinci trimester taramasında, dörtlü testte %5 yanlış pozitifliğe karşı %76 oranında trizomi 21 saptanabilmektedir. Ayrıca ikinci trimesterdeki AFP ölçümü nöral tüp defektlerinin (anensefali ve açık spina bifida) taramasına yardımcı olmaktadır. Bu tarama ilk trimesterde yapılamamaktadır. İlk trimester taramasının en önemli avantajı ise erken tanı ve gebeliğin erken sona erdirilebilmesidir. Erken gebelikte çoğunlukla önerilen suction küretajdır. Bu işlemin prostaglandin indüksiyonuna göre daha az stresli ve daha güvenli olduğu bildirilmektedir. Ayrıca ilk trimester tarama testinin kromozom anomalilerini tespit hızı ikinci trimester tarama testlerine göre daha yüksek oranlardadır. Bütün bu olumlu özelliklerine rağmen, birinci trimesterde uygulanan Down sendromu taraması ile nöral tüp defektlerinin değerlendirilmesinin henüz mümkün olmaması en önemli dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle birinci trimesterdeki bu taramadan sonra ikinci trimesterde, maternal serumda alfa-fetoprotein analizi yapılması önerilmektedir. Birinci ve ikinci trimester taramalarının karşılaştırılmasına yönelik tartışmalar gereksizdir çünkü iki tarama testlerinin birleştirilmesi ile oluşturulan entegre testlerin daha etkili ve güvenli olduğu bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:1035-42.
2. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AWJ, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20: 411-6.
3. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000;20:390-4.
4. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20: 495-500.
5. Pandya PP, Altman D, Brizot ML, Pettersen H and Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1995;5:334-7.
6. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R.J.M., Nicolaides KH. A rapid screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
7. Nicolaides KH, Sebire, N.J., Snijders, R.J.M. Down's syndrome screening with nuchal translucency, *Lancet* 1997;349:438.

8. Pandya, PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:957-62.
9. Bronshtein M, Bar-Hava I, Blumenfeld I, Bejar J, Toder A, Blumenfeld Z. The difference between septated and nonseptated nuchal cystic hygroma in the early second trimester. *Obstet. Gynecol* 1993;81: 683-7.
10. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, et al. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn* 1990;10:643-51.
11. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
12. Trauffer ML, Anderson CE, Johnson A, Heeger S, Morgan P and Wapner R. The natural history of euploid pregnancies with first trimester cystic hygromas. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1279-84.
13. Shulman LP, Emerson DS, Greven good C, Felker RE, Gross SJ, Phillips OP and Elias S. Clinical course and outcome of fetuses with isolated cystic nuchal lesions and normal karyotypes detected in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171, 1278-81.
14. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM and Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;101:782-6.
15. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10 : 356-67.
16. McFadden DE, Kalousek DK. Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy; correlation with parental origin of the extra haploid set. *Am J Med Genet* 1991;38: 535-8.
17. McFadden DE, Kwong LC, Yam IYL, Langlois S. Parental origin of triploidy in human fetuses: evidence for genomic imprinting. *Hum Genet* 1993;92:465-9.
18. Bogart MH, Golbus NS, Sorg ND, Jones OW. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 1989;9:379-84.
19. Oyer CE, Canick JA. Maternal serum hCG levels in triploidy: variability and need to consider molar tissue. *Prenat Diagn* 1992;12: 627-9.
20. Jacobs PA, Szulman AE, Funkhouser J, Matsuura JS, Wilson CC. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann Hum Genet* 1982; 46: 223-31.
21. Jauniaux E, Kadri R, Hustin J. Partial mole and triploidy: screening patients with first trimester spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1996;88: 616-9.
22. Jauniaux E, Brown R, Snijder RJM, Noble P, Nicolaides KH. Early prenatal diagnosis of triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176, 550-4.
23. Snijder RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH, for the fetal medicine foundation first trimester screening group. UK multicenter project on assesment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351: 343-6.
24. Laundon CH, Spencer K, Macri JN, Anderson RW, Buchanan PD. Free β -hCG screening of hydropic and non-hydropic Turner syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16: 853-6.
25. Saller DJ, Canik JA, Schwartz S, Biltzer MG. Multiple marker screening in pregnancies with hydropic and non-hydropic Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1021-4.
26. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free β -hCG as first trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992;339:1480.
27. Scerod C, Sebire NJ, Soares W, Snijder RJM, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:387-90.
28. Spencer K, Malard AS, Coombes EJ, Macri JN. Prenatal screening for trisomy 18 with Free β -hCG as a marker. *BMJ* 1993;307: 1455-8.
29. Biagiotti R, Cariati E, Brizzi L, Capelli G, D'Agata A. Maternal serum screening for trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998;18: 907-13.
30. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. The prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:127-32.
31. Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nikolaides KH. Fetal examphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *J ultrasound Med* 1995;14: 569-74.
32. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1994;84:978-22.
33. Spencer K, Aitken DA, Crossley JA, McCaw G, Berry E, Anderson R, Connor JM, Macri JN. First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free β -hCG, α -FP and pregnancy associated plasma protein. A. *Ann Clin Biochem* 1994;31: 447-54.
34. Bersinger NA, Brizot ML, Jhonson A, Snijders RJM, abbott J, Shneider H, Nicolaides K H. First trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein A and pregnancy specific β 1- glycoprotein in fetal trisomies *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101: 970-4.
35. Wheeler DM, Sinosich MJ. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998;18:537-43.
36. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:811-7.
37. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First trimester Down syndrome screening: free β human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:612-6.
38. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1046-51.
39. Casals E, Fortuny A, Grudzinskas JG, Suzuki Y, Teisner B, Comas C, Sanllehy C, Ojuel J, Borrell A, Soler A, Ballesta AM. First trimester biochemical screening for Down syndrome with the use of PAPP-A, AFP and β -hCG. *Prenat Diagn* 1996;16:405-10.
40. Noble PL, Wallece EM, Snijders RJM, Groome NP, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and free beta hCG concentrations in trisomy 21 pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 in press.
41. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJM, Shenwood 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* 1996;6:390-5.
42. Noble PL, Snijders RJM, Abraha HD, Sherwood RA, Nicolaides KH. Maternal serum free β -hCG at 10 to 14 weeks of gestation in trisomic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:741-3.
43. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Analysis of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta human chorionic gonadotrophin in the first trimester: implications for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15:555-65.

44. Brambati B, Macri JN, Tului L, Hallahan TW, Krantz DA, Elberti E. First trimester fetal aneuploidy screening: maternal serum PAPP-A and free β -hCG. In: Grudzinskas JG, Ward RHD, eds. Screening for down syndrome in the first trimester. London: RCOG Press, 1997;135-47.
45. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1997;17:821-9.

46. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. Prenat Diagn 1998;18:519-21.

Geliş Tarihi: 01.02.2001

Yazışma Adresi : Dr.Kemal DİRİBAŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA