

GATA Obstetrik Populasyonunda Üçlü Tarama Testi Sonuçları

TRIPLE SCREENING TEST RESULTS IN GATA OBSTETRIC POPULATION

İskender BAŞER, Ali ERGÜN, Tansu KÜÇÜK, Saffet DİLEK,
Esat ORHON, Recai PABUÇCU, İnal ÜLGENALP

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

ÖZET

Amaç: Üçlü test parametrelerinin median değerlerini saptamak ve Down sendromu ile nöral tüp defekti taraması yapmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara

Materyal ve Metod: 15-20. gestasyonal haftalarda, 7657 normal, 137'si riskli grupta toplam 902 gebelik çalışmaya alındı. Ölçümler standardize Amerlex-M ikinci trimester kitiyle, sayımlar Iso-Data-100 gammacounter ile yapıldı. Risk hesabı Alpha Software programı kullanılarak bilgisayar ile yapıldı. Riskin 1/250'den yüksek bulunduğu gebelere rutin yöntemle amniosentez yapıldı.

Bulgular: Üçlü parametrenin median değerleri bulundu ve her birine ait eğriler çizildi. Sonuçlar İngiliz normlarına oldukça yakındı. Tarama sırasında iki Down sendromu ve oniki nöral tüp defekti olgusu saptandı ve gebeliklere son verildi.

Sonuç: Kabul ettiğimiz cut-off değerlerinin doğru olduğu ve üçlü testin merkezimizde de tarama testi olarak güvenle yapılabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Üçlü tarama testi, Down sendromu,
Nöral tüp defekti

T Klin Jinekoloj Obst 1995, 5:15-19

Non-invaziv tarama yöntemlerinin amacı geniş bir toplumu tarayıp yüksek riskli gebelikleri saptayarak potansiyel morbidite ve mortalitesi olan invaziv testlerin kullanımını en aza indirmektir, ileri maternal yaş fetal anomali taraması için geleneksel ancak yetersiz bir kriterdir. Çünkü Down sendromlu bebeklerin %80'i 35 yaştan genç kadınlardan doğmaktadır (1). 1988de Down sendromu taramasında kullanılmak üzere mater-

Geliş Tarihi: 20.11.1994

Yazışma Adresi: İskender BAŞER
GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
06018 Etlik-ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5

SUMMARY

Objective: To determine the median values of the parameters of triple screening test and to screen for Down's syndrome and neural tube defects.

Institution: GA TA Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara

Material and Methods: 765 normal and 137 high risk total 902 pregnancies between 15 and 20th gestational weeks were included in this study. Measurements have been done with standardized Amerlex-M midtrimester kit and Iso-Data-100 gammacounter. The risk assessment was carried out with a computer using Alpha Software pack-programme. The pregnant having risk higher than 1/250 have undergone amniocentesis.

Results: We established the median values of the triple screen test parameters and drawn the standart curves for each. Our results were very close to British norms. Two Down's syndrome and twelve neural tube defects were detected and the pregnancies have been terminated.

Conclusion: We concluded that the cut-off levels that we took were correct and triple screening test is reliable in this center, as well.

Key Words: Triple screening test, Down's syndrome,
Neural tube defects

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5:15-19

nal serum alfafetoprotein (MSAFP), koryonik gonadotropin (MShCG) ve serbest estriol (MSUE3) kombine edilerek bir üçlü test oluşturdu (2).

Bu çalışmanın amacı Türk toplumunun heterojen bir alt grubu olan GATA obstetrik populasyonunda üçlü test parametrelerinin median değerlerini saptamak ve Down sendromu ile nöral tüp defekti (NTD) taraması yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 1991-Ağustos 1993 tarihleri arasında GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Antenatal Polikliniği'ne başvuran toplam 902 gebe üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması 25.4±5.8 yıl (17-44)

Tablo 1. Risk grupları
Table 1. Risk groups

| Risk Faktörü | n |
|-----------------------------------|----|
| Yakın akraba evliliği | 39 |
| >35 yaş | 31 |
| Habrtüei abortus | 16 |
| NTD'li doğum anamnezi | 14 |
| Kromozom anomalili doğum anamnezi | 11 |
| Maternal diabet | 9 |
| Kromozom anomalili akraba | 7 |
| Inutero eksitus | 7 |
| Vajinal kanama | 3 |

idi. Bunlardan 7651 (%84.4) risk taşımayan kontrol grubunda idi. Diğer grupta 137 gebe (%15.2) olup risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

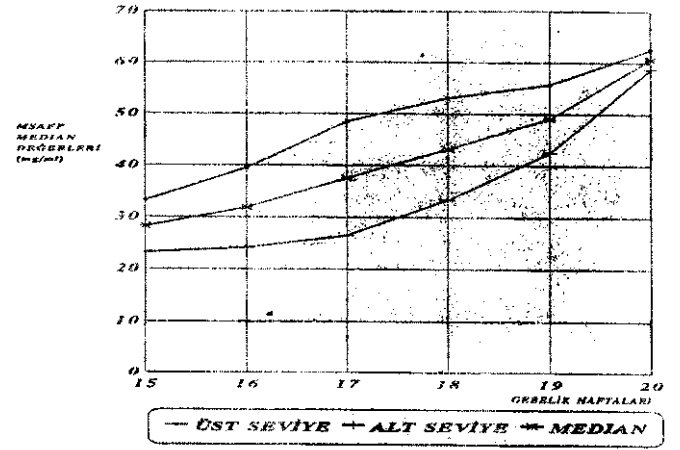
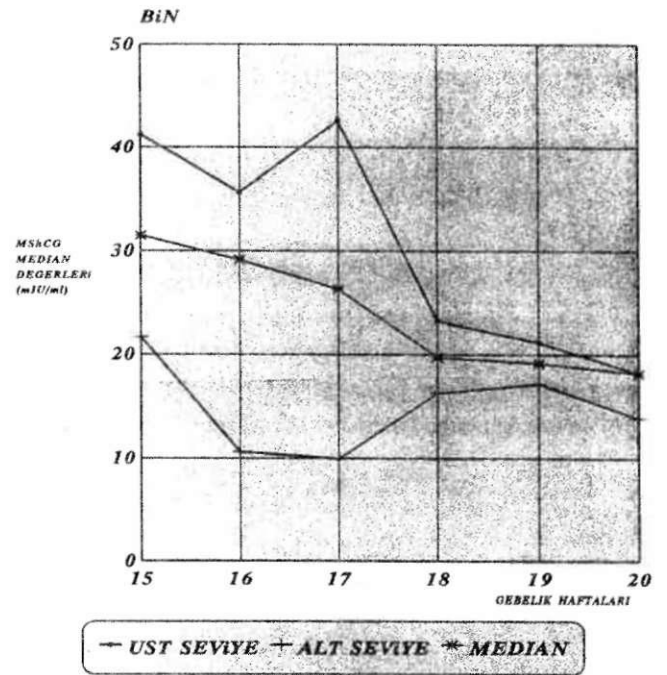
Olguların tümü 15-20. gestasyonal haftada idi. Gestasyonal yaş son adet tarihi gözönüne alınarak hesaplandı. Ultrasonografik yaş 14 günden farklı ise ve önceki ultrasonografilerle uyumluysa bu ölçümler doğru kabul edilip ultrasonografik yaş kullanıldı.

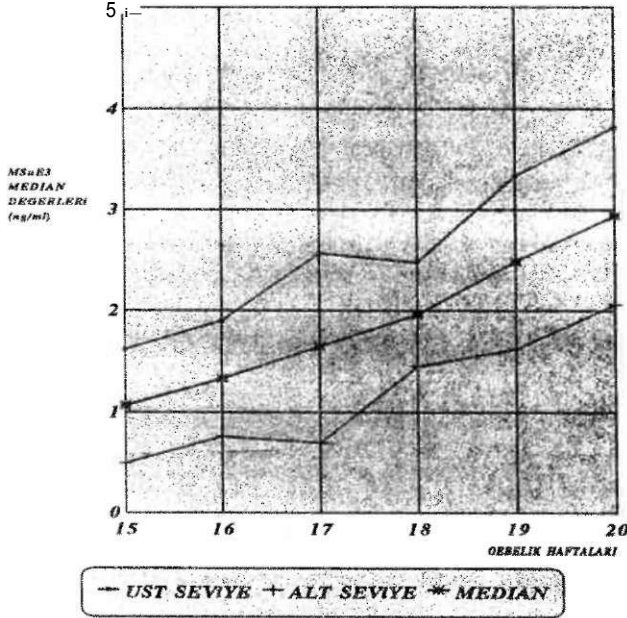
Parametreler standardize Amerlex-M ikinci trimester kiti ile ölçüldü. Sayımlar Iso-Data 100 Gammacounter ile yapıldı. Her gebelik haftasında üç hormonun maternal serum düzeylerinin median değerleri hesaplandı. Gestasyonal yaş, maternal yaş ve kilo, diabet, sigara içimi, aile anamnezi ve ultrasonografik değerlendirmeler gibi değişkenler ve test sonuçları bilgisayara yüklendi ve Aifa Software programı ile Down sendromu risk hesaplandı. Kombine riskin 1/250'den yüksek olduğu durumlarda amniosentez yapılarak kromozomal patoloji arandı, amniotik sıvıda AFP ve asetil kolin ölçüldü. MSAFP değerlerinin 2.5 MoM ya da üzerinde bulunduğu olgularda da ultrasonografi tanımlayıcı değilse amniosentez yapıldı, (i) ASAFP'nin 3 MoM üzerinde olduğu ve ACH(+) ancak ultrasonografide NTD saptanmayan olgular ile ultrasonografide NTD tanısı konan ancak ASAFP'nin 3 MoM altında olduğu ya da ACH (-) negatif gebelikler sonlandırıldı. (ii) MSAFP değeri 2.5 MoM üzerinde, ultrasonografide NTD yok ve amniosentez ile ASAFP 3 MoM altında ve ACH (-) olan gebelikler normal takibe alındı.

Tablo 2. Üçlü parametrenin median değerleri

Table 2. Median values of triple test parameters

| Gest Yaş | n | MSAFP ng/ml | SD | MShCG mIU/ml | SO | MSuE3 ng/ml | SD |
|----------|-----|-------------|------|--------------|---------|-------------|------|
| 15 | 137 | 28.2 | 5.05 | 31460.8 | 9812.7 | 1.06 | 0.56 |
| 16 | 128 | 31.8 | 7.7 | 29113.8 | 12489.5 | 1.33 | 0.57 |
| 17 | 125 | 37.5 | 11.0 | 26282.7 | 16341.1 | 1.65 | 0.95 |
| 18 | 116 | 43.2 | 9.97 | 19760.5 | 3458.0 | 1.96 | 0.51 |
| 19 | 101 | 49.1 | 6.66 | 19166.0 | 1985.0 | 2.48 | 0.86 |
| 20 | 158 | 15.8 | 6.06 | 18198.5 | 4310.0 | 2.94 | 0.88 |

Şekil 1. MSAFP eğrisi
Figure 1. MSAFP curveŞekil 2. MShCG eğrisi
Figure 2. MShCG curve



Şekil 3. MSuE₃ eğrisi
Figure 3. MSuE₃ curve

BULGULAR

Kontrol grubundaki 765 oğunun 15-20. gestasyonel haftalardaki MSAFP, MShCG ve MSuFj median değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu sonuçlar eğrilerle görsel hale getirilmiş ve Şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

15 olgu MSAFP'nin iki kez 2.5 MoM üzerinde çıkması nedeniyle NTD açısından yüksek riskli kabul edilip amniosentez yapıldı. Bunların üçünde ASAFP 3 MoM altında ve ACH (-) olarak saptandı, gebeliklerin devam etmesine karar verildi. Kalan 12 olgunun 6'sında ASAFP 3 MoM üzerinde, 6 olguda ACH (+) idi. Tablo 3'de NTD tanısı alan olguların dökümü verilmiştir. Bu grupta 5 dişi 7 erkek fetus vardı.

Tablo 3. NTD olguları
Table 3. NTD cases

| | GY | MSAFP | MShCG | MSuE ₃ | ASAFP | ACH |
|---|----|-------|-------|-------------------|-------|-----|
| Lomber meningoensefal | 20 | 2.91 | 0.97 | 0.74 | 4.0 | + |
| Lomber meningoensefal | 16 | 2.75 | 1.0 | 0.97 | 3.6 | + |
| Hidroensefal | 20 | 0.66 | 1.29 | 1.32 | 2.0 | - |
| Hidroensefal | 18 | 2.68 | 1.01 | 0.96 | 2.2 | - |
| Hidroensefal+tomber spina bifida | 18 | 3.25 | 1.10 | 0.96 | 2.7 | - |
| Hidroensefal+sakral spina bifida | 20 | 2.05 | 0.64 | 1.08 | 1.2 | - |
| Hidroensefal+sakral spina bifida | 20 | 0.95 | 0.98 | 1.02 | 1.7 | + |
| Occipitoparietal meningoensefal+tomber spina bifida | 20 | 2.56 | 1.06 | 1.22 | 1.4 | - |
| Anensefal | 20 | 4.31 | 0.79 | 0.17 | 10.8 | + |
| Anensefal | 17 | 7.09 | 1.27 | 0.66 | 2.8 | + |
| Anensefal+sakral spina bifida | 18 | 10.7 | 1.84 | 0.26 | 2.4 | - |
| Akrinia+ensefal | 20 | 5.94 | 0.90 | 1.02 | 2.8 | - |

GY-Gestasyonel yaş

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5

Tablo 4. Down sendromu olguları
Table 4. Down's syndrome cases

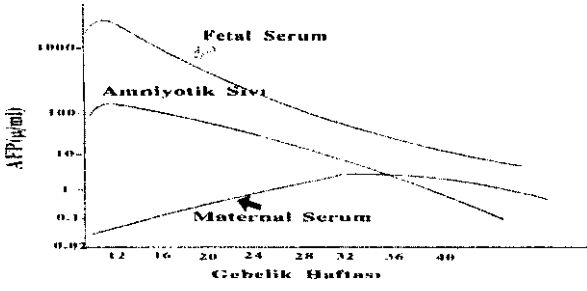
| Gest yaş | MSAFP | MShCG | MSuE ₃ | Risk |
|----------|-------|-------|-------------------|------------|
| Kontrol | 18 | 0.99 | 2.35 | 0.39 1/240 |
| >35 yaş | 18 | 1 | 2.0 | 0.79 1/64 |

902 olgunun 63'ünde (%8) Down sendromu riski 1/250'nin üzerindeydi, tarama (+) olarak değerlendirildiler. Bunların 19'unun gestasyonel yaşı ultrasonografi ile düzeltildikten sonra tarama (-) olarak ayrıldılar. Kalan 54 olgunun ancak 38'si amniosentezi kabul etti. Biri kontrol grubu diğeri ise 35 yaş üstü grupta olan iki olguda amniosentez sonucu Down sendromu olarak raporlandı. Bu iki olgunun bulguları Tablo 4'tedir.

TARTIŞMA

15-20. gestasyonel haftalarda NTD taramasında MSAFP uzun yıllardır kullanılmakta olup, NTD'de yükseldiği bilinmektedir. Bu zaman dilimi dışında MSAFP düzeyi değer taşımamaktadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftalarıyla fetal serum AFP ve amniotik sıvı AFP düzeyleri azalan senteze bağlı olarak giderek düşmekte, buna karşın maternal serum AFP büyüyen difüzyon yüzeyi nedeniyle artmaktadır (Şekil 4). Gebelik ilerledikçe fetal serum, amniotik sıvı ve maternal serum AFP değerleri birbirlerine çok yaklaşmakta ve maternal serum AFP artışının NTD'ni belirleyiciliği azalmaktadır.

Bu çalışmada 15-20. gestasyonel haftalara ait median değerler hesaplandığında Bogard'ın (3) ve VVald'ın (4) serilerindekine yakın değerler elde edildi. Ancak biz Avrupa ve Amerikan toplumlarına ait eğriler yerine kendi oluşturduğumuz eğrileri kullandık. MSAFP'ye ait sensitivite %76.9, spesifite %99, pozitif prediktif değer %83.3, negatif prediktif değer %99 olarak hesapla-



Şekil 4. Gebelik haftalarında AFP değerleri
Figure 4. AFP values in advancing gestational weeks.

nmıştır. Literatüre oldukça yakın olan bu rakamlar cut-off değerlerimizin uygun olduğunun göstergesidir (7).

MSAFP değeri arttıkça NTD riski de artar. MSAFP 2,5-3 MoM iken bu olasılık 1/100 olup, 7 MoM'da 1/4'e çıkmaktadır (5). Ancak, tek bir AFP yüksekliği yeterli değildir, en az iki kez ölçülmeli ve bu yüksekliğe neden olabilecek diğer durumlar ekarte edilmelidir. MSAFP ikinci kez bakıldığında olguların %25-50'sinde normal çıkmaktadır (6). MSAFP 4 MoM üzerinde ve/veya gebelik 19 hafta gibi bir sınırdan ise hemen USG ve amniosentez yapılmalıdır. MSAFP 2.5-3.9 MoM ve/veya gestasyonal yaş 19 haftadan küçük ise AFP ölçümü tekrarlanır, yine 2.5 MoM üstünde çıkarsa amniosentez yapılmalıdır.

Milunsky ve arkadaşları MSAFP'nin 2,5 MoM üzerinde olduğu 35500 olguyu takip etmiş ve bunlardan en çok %22,4'ünde ASAFP'nin yüksek olduğunu, bunların ise %1,8'inin tamamen normal gebelikler olduğunu bildirmiştir (8). Bizim serimizde de MSAFP'nin yüksek olduğu 9 olgunun 3'ünde (%33) ASAFP yüksek bulunmuştur.

Tanıda en güç konulardan biri de MSAFP'nin normal sınırlarının (cut-off) saptanmasıdır. Çünkü normal gebeliklerde bile geniş varyasyonlar olabilmektedir. Bu nedenle, normalin 2.5 standart sapma üzeri üst sınır olarak kabul edilmiştir (9,10).

Canick ve ark. anensefalik gebeliklerde MShCG düzeylerinde orta derecede bir düşüşle birlikte MSuE3 düzeylerinin çok düşük olduğunu saptamışlardır (11). hCG'deki düşüş herhangi bir nedene bağlanamamakla birlikte, uE3'deki aşırı düşüş fetal adrenal involusyonun 20. haftadan önce başlamasıyla açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda da NTD'li olgularda MShCG ve MSUE3 düzeylerinde düşüş saptandı.

1989-1990 yıllarında GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2336 doğum olmuştur. NTD'li bebek oranı 2/1000'dir. Bu rakamlar dünya literatürüne yakındır (12). Ancak ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar NTD'li bebek oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir (13). Prenatal tanı yöntemlerinin uygu-

landığı 1991-1993 yıllarında 4380 doğum olmuştur. Bunların %26'sı takipsiz olgulardır. NTD'li bebek oranı 0.86/1000'dir. Takibe gelen gebelerden 137'si riskli kabul edilmiş ve 3'ünde NTD saptanmıştır (21.8/1000). Risksiz kabul edilen grupta insidans 2.9/1000'dir.

Down sendromlu bebeklerin %80'i 35 yaş altı annelerden doğmaktadır (1). Down sendromu taramasında maternal yaşla birlikte üçlü parametre kriterleri de kullanılmalıdır (14). Üç parametreden belirleyiciliği en fazla olan MShCG'dir, ikinci sırada MSUE3 ve sonra MSAFP gelmektedir. Marme ve ark. da Down sendromlu gebeliklerin %85'inde MShCG'nin median değerlerden yüksek, %74'ünde MSUE3 ve %59'unda MSAFP'nin düşük olduğunu bildirmişlerdir (7).

Özellikle maternal yaşın ileri olduğu olgularda üçlü tarama testi ile Down sendromu olgularının %20.30'unun atlanabileceği unutulmamalıdır. 35 yaş üzerinde amniosentezin mutlak gerekli olduğunu savunan otoriteler vardır (15). Amniosentezin avantajlarından biri de diğer kromozom anomalilerinin de saptanabilmesidir. Bizim serimizde amniosentez önerilen her 27 olgudan birinde, amniosentez yapılan her 18 olgudan birinde Down sendromu saptandı.

Yanlış pozitiflik oranı (gereksiz amniosentez) %5 olarak alınırsa, sadece maternal yaş kullanıldığında Down sendromlarının ancak %30'u, maternal yaşla birlikte üçlü parametre kullanıldığında %61'i yakalanabilmektedir (1,16). Sensitivite ve spesifite seçilen cut-off değerlerine bağlı olarak değişir.

Üçlü test temelde bir tarama testidir ve fetusta Down sendromu ya da NTD olup olmadığını göstermez, sadece riski somutlaştırır. Amniosentez gibi invaziv bir girişim yapılacak hastaları ortaya çıkararak işleme bağlı kayıpları en aza indirir ve mali açıdan da kazanç sağlar.

KAYNAKLAR

1. Cuckle HS, Wald NJ. Screening for Down's syndrome. (In) Lilford RJ (ed): Prenatal Diagnosis and Prognosis. Butterworths, London 1990:67.
2. Wald NJ. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome, results of demonstration project. BMJ 1992; 305:381.
3. Bogard MH, Golbus MS, Sorg ND. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. Prenat Diagn 1989; 9:279.
4. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297:883.
5. Evans MI, Dvorin E, O'Brien JE. Alfa-fetoprotein and biochemical screening (In) Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Appleton-Lange, Connecticut 1992:123.
6. Brock DJ. Screening for neural tube defects. Lancet (i) 1975:745.

7. Marnie LM, Roseanna MW, Nathan S. Sensitivity and specificity of screening for Down's syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol and maternal age. *Obstet Gynecol* 1991; 77:63.
8. Milunsky A. The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. (In) Milunsky A (ed): *Genetik Disorders and Fetus* 2.nd ed, Plenum Press, New York 1986:453.
9. Leighton PC. Levels of AFP in maternal blood as a screening test for neural tube defects. *Lancet* 1975;2; 1012.
10. Brock DJ. The prenatal diagnosis of neural tube defects. *Obstet Gynecol Surv* 1976; 21:32.
11. Jacop AC, George JK, Glenn EP. Second trimester levels of maternal serum unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin in pregnancies affected by fetal anencephaly and spina bifida. *Prenat Diagn* 1990; 10:733.
12. Maori JN. Maternal serum alfa-fetoprotein and prospective screening *Lancet* 1975; 2:719.
13. Nurluoğlu M, Ceylan C, Altuncu N. Nöral tüp defekti insidansı üzerine. *Jinek Obstet* 1991; 5:109.
14. Adams MM, Erickson JD, Layde PM. Down's syndrome: recent trends in the United States *JAMA* 1981; 246:758.
15. Frigoletto FD, Little GA. *Guidelines for perinatal care*. 2nd ed, Washington DC 1988:767.
16. Wald NJ, Cuckle HS. Biochemical screening for Down's syndrome (In) Chapman Grudzinskas, Ghara (eds): *The Embryo, Normal and Abnormal Development and Growth*. Sprin-Verlag, London 1991:251.