

İkinci Trimester Anne Serumunda Alfa-Fetoprotein, Koryonik Gonadotropin ve Ankonjuge Östriol Düzeylerinin Down Sendromu Taramasında Etkinliği*

Lütfü S ÖNDEROĞLU, Ayşel KABUKÇU, Dilek AKTAŞ, M.Ali KAŞİFOĞLU, Sevim BALCI, Eflatun GÖKŞİN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

ÖZET

İKİNCİ TRİMESTER ANNE SERUMUNDA ALFA-FETOPROTEİN, KORYONİK GONADOTROPIN VE ANKONJUGE ÖSTRİOL DÜZEYLERİNİN DOWN SENDROMU TARAMASINDA ETKİNLİĞİ

Amaç: Bu çalışmada gebeliğin ikinci trimesterinde, anne serumunda alfa-fetoprotein, insan koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol bakılmasının Down sendromu ve diğer kromozomal anomalilerin saptanmasındaki etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Metod: Nisan 1992 ile Nisan 1995 tarihleri arasında obstetrik polikliniğimizde takip edilmiş olan 1200 gebeye, gebeliklerinin 15-20. haftaları arasında üçlü tarama testi uygulandı. Anne serumunda AFP, hCG ve uE3 bakıldı; kompüterize yöntemle bu üç parametre ve yaşa göre Down sendromu riskleri hesaplandı. Trizomi 21 riski 1/250'den yüksek olan olgulara genetik konsültasyonu ve amniyosentez önerildi. 35 yaş ve daha büyük olan gebelere amniyosentez önerildi, bunlardan invazif girişimi kabul etmeyen olgulara üçlü test yapıldı. Bu 1200 olgudan bölümümüzde doğurmuş olan 610 tanesinin anne ve bebek dosyalarına ulaşıldı ve çalışmaya alındılar.

Bulgular: Çalışma grubumuzda tarama testi pozitif olgu oranı % 15.7 (96) olup bunlardan 63 (% 10.3) gebeye amniyosentez yapılmıştır. Bir olguda trizomi 21 ve iki olguda da diğer kromozomal anomaliler (5p delesyonu, 1-5 translokasyonu) saptanmıştır. Bir kromozomal anomali yakalayabilmek için 21 amniyosentez yapmak gerekmiştir. Bir gebe tarama testi pozitif olduğu halde amniyosentezi reddetmiş ve doğum sonrası bebekte Trizomi 21 saptanmıştır.

Sonuç: Bu kısıtlı ve yüksek riskli gebelerden oluşan seride üçlü tarama testi Down sendromlu ve diğer kromozomal anomalili olguların çoğunun saptanmasında yararlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Üçlü tarama testi, Down sendromu, Kromozomal anomali.

SUMMARY

PRENATAL SCREENING FOR DOWN SYNDROME WITH USE OF SECOND TRIMESTER MATERNAL SERUM ALPHA-FETOPROTEIN, HUMAN CHORIONIA GONADOTROPIN, AND UNCONJUGATED ESTRIOL

Objective: Our purpose was to evaluate the effectiveness of prenatal screening with alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol as a screen for Down syndrome, and other chromosomal abnormalities.

Method: From April 1992 to April 1995, 1200 pregnant women were offered multiple marker screening between 15-20 weeks gestation. Triple marker screening consisted of AFP, hCG, uE3 in conjunction with maternal age. Down syndrome risk were computed by means of age and all three markers. Patients with a risk higher than 1/250 were recommended genetic counseling and amniocentesis. Women > 35 years old first offered amniocentesis. If they refused amniocentesis, they were offered the screening test. We obtained medical records of 610 women and their babies which were delivered our obstetrics clinics.

Results: In this study group screen positive rate was 15.7%, (96 women), amniocentesis was offered to 63 (10.3%) women. One case of fetal Down syndrome and two cases of other chromosomal abnormalities. (5p deletion, 1-5 translocation) were detected. One chromosomal abnormality was detected for every 21 amniocentesis performed in this group.

Conclusion: Multiple marker screening is effective in identifying the majority of fetal Down syndrome and other chromosome abnormalities.

Key Words: Triple marker, Down's syndrome screening, Chromosomal abnormalities.

1980'li yılların ortasına kadar Down sendromu riski için tek tarama testi anne yaşı olup 35 yaş ve üzerindeki gebeliklerde Down sendromunu saptayabilmek için amniyosentez veya koryonik villus

aspirasyonu önerilmekteydi. Ancak bilindiği gibi Down sendromlu bebeklerin sadece % 20-25'i 35 yaş ve üzerindeki gebeliklerden doğarken % 80'i 35 yaş altındaki gebeliklerden doğmaktadır (1). Dolayısıyla bu grup gebelerin taranmasında etkin bir teste gereksinim duyulmaktadır.

1984 yılında Merkatz anne serumunda alfa-fetoprotein (AFP) seviyesinin düşük olan gebelerde

*5. Ulusal Perinatoloji Kongresi (16-19 Nisan 1996, Ankara)'nde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Ayşel Kabukçu, AGE Blokları, 4. Sokak, No: 38/8 06793, Eryaman-Ankara

Tablo 1. Down Sendromu Tarama Testinin Sonuçları

Sonuçlar	Toplam	35 yaş altı	35 yaş ve üstü
Toplam taraman	610	462	148
Riskli bulunan	96 (% 15.7)	53 (% 11)	43 (% 29)
Amniyosentez	63 (% 10.3)	32 (% 6.9)	31 (% 20.9)
Down sendromu	2	2	0
Diğer kromozom ano.	3	2	1

Trizomi 21 riskinin arttığını göstermiştir (2). Bu gelişmeden sonra 35 yaşın altındaki gebelere yönelik tarama yöntemleri yaygınlaşmıştır. Anne yaşı ile serum AFP değeri kombine edilerek değerlendirme yapıldığında 35 yaşın altındaki kadınlarda Down sendromunu saptama oranı % 25-33 olurken, yalancı pozitiflik oranı % 5 civarında bulunmaktadır (3).

1987 yılında Bogard ve arkadaşları Down sendromlu gebelerde human chorionic gonadotrophin (hCG) düzeyinin normal gebelere oranla 2-2.5 kat artmış olduğunu bildirmişlerdir (4). Wald ve arkadaşları 77 Down sendromlu fetus taşıyan gebenin ikinci trimester hCG değerini retrospektif olarak değerlendirmiş ve anne yaşı ile hCG değerlerinin kombine edilmesi halinde Down sendromlu bebeklerin % 60'ının saptanabileceğini ve yalancı pozitiflik oranının % 6.7 olduğunu bildirmişlerdir (5).

1988 yılında Canick ve arkadaşları Down sendromlu gebeliklerde anne serumunda östriol seviyesinin de AFP gibi normal gebeliklere göre düşük olduğunu göstermişlerdir (6). 1988 yılında Wald ve arkadaşları anne serumundaki AFP, hCG ve ankonjuge östriolün değerlerini anne yaşı ile kombine ederek Down sendromu taraması yapmış ve Down sendromlu gebeliğin saptanma oranını % 67, yalancı pozitiflik oranını % 7.2 olarak bildirmişlerdir (5).

Bu üç biyokimyasal parametre ile anne yaşının kombine edilerek Down sendromu taraması yapılmasıyla ilgili birçok yeni çalışma mevcuttur. Biz de son üç yılda kendi popülasyonumuzda üçlü test ile yapılan Down sendromu taraması sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 1992 ile Nisan 1995 tarihleri arasında obstetrik polikliniğimize başvuran diyabetik olmayan ve tekil gebeliği olan 35 yaşından küçük gebelere, gebeliklerinin 15-20'nci haftaları arasında üçlü test taraması önerildi. 35 yaş ve üzerindeki hastalara invazif tanısal girişimler (Chorionic villus sampling, amniyosentez) önerildi. Bu grupta olup invazif girişimi kabul etmeyen hastalara üçlü test önerildi. Hastaların doğum tarihleri, kiloları, diyabetik olup olmadıkları ve son adet tarihleri öğrenildi. Tüm hastaların test yapıldıkları

Tablo 2. Down Sendromlu Olguların Triple Test Bulguları

Olgu	Yaş	AFP (MOM)	hCG (MOM)	uE3 (MOM)	Risk: yaş /test)
1	28	0.74	3.99	0.61	1/720, 1/10
2	31	0.75	1.4	0.64	1/650, 1/215

rı dönemdeki gestasyonel yaşları birinci trimesterde yapılan ultrasonografi bulgularından hesaplandı.

Tüm hastaların serumları Düzen Laboratuvarı Kavaklıdere Ankara'ya gönderildi. AFP, hCG ve unconjuge estriolün analizi radioimmunoassay kitleri ile yapıldı. Kodak firmasının kitleri kullanıldı. Her 3 parametrenin hem mutlak değerleri hem de MoM değerleri saptandı. Multiples of median (MoM) değerleri düzen laboratuvarlarında değerlendirilmiş olan tüm gebelerin median değerlerinden hesaplandı. Bu üç MoM değeri ve hastanın yaşından AFP Prenatal Interpretive Software Programı (Robert Macial Associates, Inc. 810 Massachusetts Avenue Post office Box 212) ile ikinci trimester Down sendromu riski hesaplandı. İkinci trimester Down sendromu riski 1/250 ve üzerinde olanlar tarama pozitif kabul edildi. Tarama pozitif olanlara genetik konsültasyonu ve ilgili bölümce endikasyon verildiğinde amniyosentez önerildi. Bu olguların fetal karyotipleri, fetal anomalilerinin olup olmadığı, ultrasonografi bulguları ve gebelik sonuçları, doğum kayıtları ve hasta dosyalarından değerlendirildi. Tarama negatif olan gruptan doğan bebeklerin bulguları da bebek dosyalarından öğrenildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde 1200 gebeye üçlü test taraması uygulandı. Ancak bu olgulardan 610 tanesinin anne ve bebek dosyalarına ulaşıp gebeliğin sonucu ve bebeğin durumu saptanabildi. Ulaşılamayan gruptaki hastaların bir kısmı hastanemiz dışında doğum yapmıştı, bir kısmının da doğum ve bebekle ilgili bilgilerine sahip olamadığımız için değerlendirmeye almadık. Hastaların yaşları 16 ile 44 arasında, ortalama yaş 30.3 median yaş 30 idi. Gebelerin % 24'ü 35 yaş ve üzerinde idi.

Tablo 1'de Down sendromu tarama testi sonuçları gösterilmiştir. 96 (% 15.7) gebede tarama testi sonucu pozitif bulunmuştur. 35 yaş üzerindeki 148 gebenin 43'ünde (% 29) tarama testi pozitif iken 35 yaş altındaki 462 gebenin 53'ünde (% 11) tarama testi pozitif bulunmuştur.

35 yaşından büyük tüm gebelere amniyosentez önerilmiştir. Tarama testi pozitif olan 43 gebenin 31'ine (% 75) amniyosentez yapılmıştır. 35 yaşındaki küçük, tarama testi pozitif olan 53 gebenin 32'si (% 60) amniyosentezi kabul etmiştir.

Tarama testi pozitif olan gebelerden iki olguda Down sendromu saptandı. Bu iki olgunun tarama testi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci olguda amniyosentez ile Trisomy 21 gösterildi ve gebelik terapötik abortus ile sonlandırıldı. İkinci olgu

Tablo 3. Diğer Kromozomal Anomalili Olguların Triple Test Bulguları

Olgu	Yaş	AFP (MOM)	hCG (MOM)	uE3 (MOM)	Risk: yaş /test)
Trisomy 13	27	2.38	0.97	2.23	1/1800, 1/3500
5p delesyonu	25	0.39	1.44	0.40	1/890, 1/80
1-5 translok.	41	1.5	1.88	0.89	1/78, 1/108

amniyosentezi reddetti. Bu olguda "doğumdan sonra bebekte down sendromu olduğu" anlaşıldı. Tarama testi negatif olan gebelerde Down sendromuna rastlanmadı.

Down sendromu riski 1/250'den yüksek olan grupta 2 olguda diğer kromozomal anomaliler (5p delesyonu-Cri de chat sendromu ve 1-5 translokasyonu) saptanmıştır. Down sendromu taraması riski yüksek olmayan bir olguda da Trisomy 13 saptanmıştır. Bu olguların tarama testi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tarama testi pozitif olan gebelerin birinde Dandy Walker malformasyonu saptandı ve gebelik termine edildi. Tarama testi negatif olan grupta bir olguda Dandy Walker, bir olguda ensafalosel, bir olguda Siy sendromu, bir olguda Arnold Chiari malformasyonu ve bir olguda da gastrozşizis saptandı. Bu anomalili olguların tarama testi sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar serum AFP, hCG ve estriol düzeylerinin anne yaşı ile kombine edilerek Down sendromu taramasında kullanılmasının güvenilirliğini işaret etmektedir. Çalışılan hasta grubunda 1 Down sendromu saptayabilmek için 63 amniyosentez, herhangi bir kromozomal anomali saptayabilmek için 21 amniyosentez yapılmış olduğu görülmektedir. Bu gebe popülasyonundaki her iki Down sendromlu olgunun, üçlü test taraması pozitif bulunmuştur. Tablo 1'te görüldüğü gibi her iki olgunun teste göre riski bizim eşik değerimiz olan 1/250'den yüksektir. Literatürde bir Down sendromu yakalayabilmek için 17-58 amniyosentez yapılması gerektiği bildirilmektedir (7-11). Bu çalışmanın önemli bir kısıtlayıcı faktörü hasta sayısının azlığıdır. Literatürde tarama testi pozitifliği % 3-10 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 15.7 olarak bulunmuştur (7-11). Bizim kliniğimizin riskli gebeliklerin refere edildiği bir merkez olması ve gebelerin yaş ortalamasının yüksek oluşu hem tarama testi pozitif olguların yüksek oranda görülmesine hem de anomalili fetüs sayısının yüksek olmasına neden olmuştur.

Bu çalışmaya 35 yaşından büyük gebeler de dahil edilmiştir. Bu hastalara öncelikle amniyosentez önerilmiştir. Amniyosentezi kabul etmeyen hastalara tarama testi önerilmiştir. Tarama testinin pozitif olması ileri yaş gebelerin amniyosentezi daha kolay kabul etmesini sağlamıştır. Bazı hastalar tarama testi pozitif olduğu halde amniyosentezi kabul etmemişlerdir. Kliniğimizin aynı zamanda bir infertilite ve IVF merkezi olması, ileri yaşta ve belki de tek gebelik şansını yakalayabilmek için gebe popülasyonunun yüksek olması nedeni ile amniyosentez oranı etkilenmiş olabilir.

Bu çalışmada tüm Trisomy 21 olguları ve 1-5 translokasyon dışındaki diğer kromozomal anomaliler 35 yaşından küçük gebelerde saptanmıştır. Sadece yaş kriterine göre tanılabilir test yapılmış olsa idi 35 yaşın-

Tablo 4. Yapısal Anomalili Olguların Triple Test Bulguları

Olgu	Yaş	AFP (MoM)	hCG (MoM)	uE3 (MoM)	Risk: yaşı, teste göre
Dandy Walker-1	28	1.1	2.09	0.35	1/720, 1/134
Dandy Walker-2	24	1.2	2.53	0.89	1/940, 1/452
Sly sendromu	33	1.2	2.19	0.89	1/450, 1/296
Ensafalosel	16	1.4	2.55	0.63	1/1230, 1/315
Arnold Chiari	23	2.6	0.53	0.75	1/1000, 1/50.000
Gastrozşizis	23	3.7	0.15	0.33	1/1000, 1/99.000

dan küçük gebelerdeki 4 tane kromozomal anomali saptanamayacaktı. Down sendromlu bebeklerin sadece % 20-25 i 35 yaş ve üzerindeki annelerden % 80'i 35 yaşından küçük annelerden doğmaktadır. Çalışmamızın bulguları sadece 35 yaşından büyük gebelere amniyosentez yapılmasının Down sendromunu ve diğer kromozomal anomalileri saptamadaki yetersizliğini göstermektedir. Bu nedenle 35 yaşından küçük gebelerin de araştırılması gereklidir. Tarama testi bu gruptaki tüm kromozomal anomalili gebelikleri saptayabilmektedir. Bu nedenle 35 yaşından küçük gebelerde tarama testinin Down sendromunu belirlemede güvenilir bir test olduğu düşünülmüştür.

Kellner ve arkadaşları 35 yaşından büyük 886 gebeye tarama testi uygulamışlar ve tarama testi pozitif olan 186 olguda 4 tane Down sendromlu ve tarama testi negatif olan 700 olguda 1 tane Down sendromlu vaka saptamışlardır (7). Bu veriler amniyosentezi reddeden yaşlı gebe grubunda tarama testinin Down sendromu riski rölatif yüksek olan gebeleri belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda "35 yaşından büyük gebe sayısı az olduğu için tarama testinin bu gruptaki başarısını belirlemek mümkün olmamıştır. Ancak başlangıçta amniyosentezi reddetmiş olan 148 ileri yaş gebenin 31'i test sonrasında amniyosentezi seçmişlerdir.

Literatürde tarama testi pozitif olan 35 yaşından küçük kadınların % 75'inin 35 yaşından büyük kadınların % 25'inin amniyosentezi seçtikleri bildirilmektedir (12). İleri yaş gebelere tarama testi yapıldığında teste göre riskin yaşa göre riskten daha yüksek çıkması bu kadınların amniyosentez kararına varmalarını kolaylaştırmaktadır. Amniyosentez oranının bu şekilde yüksek riskli grupta artması da Down sendromlu gebeliklerin yakalanma şansını artırmaktadır.

Çalışma grubumuzda Down sendromu tarama testi riski normal olan ancak AFP ve uE3 yüksekliği olan bir olguda trisomy 13 saptanmıştır. Burton ve arkadaşlarının çalışmasında da iki olgularında trisomy 13 saptandığı ve bunların Down sendromu tarama testi riskinin normal olduğu bildirilmektedir (8).

Down sendromu tarama testi riski 1/80 olan bir olgumuzda 5p delesyonu (Cri de chat sendromu) ve riski 1/105 olan bir olgumuzda da 1-5 translokasyonu saptandı. 5p delesyonu saptanan olgunun gebeliği termine edildi, 1-5 translokasyon vakasında genetik bölümünün önerisi doğrultusunda gebeliğin devamına karar verildi, 32. haftada fetus intrauterin eksitus oldu. Bu olguların AFP ve uE3 değeri normalden düşük, hCG değeri yüksektir. Literatürde bu olgularda

üçlü test taramasının sonuçları ile ilgili yeterli bilgi bulunamamıştır.

Yapısal anomalisi olan olgulardan gastroşizis ve Arnold Chiari malformasyonu olanların AFP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sly sendromu, Dandy Walker malformasyonu ve ensefalosel saptanan 4 olgunun hCG düzeyleri yüksek bulunmuştur.

SONUÇ

Gebe popülasyonumuzda, üçlü tarama testi Down sendromlu gebeliklerin tamamını ve diğer kromozomal anomalilerin çoğunu saptayabilmiştir. Ayrıca 35 yaşından büyük gebelerin amniyosentezi seçmelerinde ve bu grup içindeki anomali riski daha yüksek olan grubu belirlemede faydalı olmaktadır. Ancak test; yeterli sitogenetik alt yapısı olan merkezlere ihtiyacı, ekonomik yükü ve hastaların test sonucuna bağlı anksietesini artırmaktadır. Daha etkin ve gebeliğin birinci trimesterinde uygulanabilecek yeni biyokimyasal testler ve ultrasonografik testlerle ilgili çalışmalar devam etmekte olup ileride daha etkin yöntemler geliştirileceği umuduyla bugün için eldeki yöntemin bilinçli kullanılması halinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

NOT: Down sendromu üçlü test taramasını gerçekleştiren ve çalışmamıza destek olan Düzen Laboratuvarı'na ve kurucusu Sayın Prof. Dr. Lahya Laleli'ye katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Down sendromu tarama programı TÜBİTAK tarafından kısmen desteklenmektedir, Ankara (TAG-1007),

KAYNAKLAR

1. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down syndrome in Wessex. *Prenat Diagn*, 11: 419-25, 1991.
2. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 148: 886-94, 1984.
3. DiMaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM, Saal HM, Mahoney MJ. Screening for fetal Down syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl J Med*, 317: 342-6, 1987.
4. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*, 7: 623-30, 1987.
5. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ*, 297: 883-7, 1988.
6. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Ixw second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 95: 330-3, 1988.
7. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H, Lipper S. The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 172: 831-6, 1995.
8. Burton BK, Prins GS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated oestriol. *Am J Obstet Gynecol*, 169: 526-30, 1993.
9. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated oestriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol*, 80: 353-8, 1992.
10. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkinen A, Canick JA, Sailer DN, Bowers GB. Prenatal screening for Down syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*, 327: 588-93, 1992.
11. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickock DE. A prospective evaluation of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated oestriol. *Obstet Gynecol*, 81: 72-7, 1993.
12. Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A, Heringa MP. The influence of serum screening on the amniocentesis rate in women of advanced maternal age. *Prenat Diagn*, 14: 199-202, 1994.