

Üçlü Test ile Fetal Down Sendromu Tanısında İlk Sonuçlarımız

Filiz BAL, Akgün YILDIZ, Meral YİRMİBEŞ, Zeki TANER, Roza ESKANDARİ, Sevdâ MENEVŞE *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, ANKARA*

ÖZET

ÜÇLÜ TEST İLE FETAL DOWN SENDROMU TANISINDA İLK SONUÇLARIMIZ

Amaç: Down sendromunun doğum öncesi taranmasında üçlü testin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Çalışmamızda 89'u <35 yaş ve 97'si >35 yaş'da 186 gebeliğin, anne serumlarında AFP, hCG, uE3 düzeyleri anne yaşı ile kombine edilerek Down sendrom riski belirlenmiştir. Down sendromu riski 1:250 sınır değer kabul edilmiştir.

Bulgular: 186 hastanın 55'inde (%29.5) üçlü test sonucu pozitif saptandı, 51 hasta (51/55 olgu % 92.7) amniosentezi kabul etmiştir. İki anöploidi belirlenmiştir. Bu grupta yapılan her 25.5 amniosentezde bir anomali saptanmıştır. **Sonuç:** Üçlü testin major kromozom anomalilerinin belirlenmesinde etkin bir tarama yöntemi olduğu görüşünü bizim bulgularımız da desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, üçlü test.

SUMMARY

DIAGNOSING DOWN SYNDROME BY MULTIPLE MARKER SCREENING AND OUR FIRST RESULTS

Objective: Our purpose was to prospectively evaluate the effectiveness of prenatal screening for Down syndrome by Multiple marker screening.

Method: Alfa fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol were measured in 186 midtrimester serum samples, including 89 from woman <35 years old and 97 from women >35 years old. Down syndrome risks were computed by means of age and all three markers. Further testing was recommended for patients with a risk >250.

Results: Positive screening tests occurred in 55 of 186 (%29.5) patients; 51 of 55 (%92.7) patients accepted amniocentesis. Two aneuploidies were identified (Down syndrome). One abnormality was detected for every 25.5 amniocenteses performed in this group.

Conclusion: Multiple marker screening is proposed as a effective method in identifying the majority of fetal chromosome abnormalities and our results also support this idea.

Key Words: Down syndrome, Triple test

En sık gözlenen kromozomal anomali olan Down sendromu insidansının ileri anne yaşı ile birlikte artması nedeni ile ileri anne yaşı, prenatal sitogenetik tanı için geleneksel bir endikasyon olmuştur. Ancak Down sendromlu bebeklerin % 80'i 35 yaşın altındaki annelerden doğmaktadır (1). 1984 yılında anne serumunda düşük AFP düzeyleri ile fetal Down sendromu arasındaki ilişkinin gösterilmesi genç anne (<35) popülasyonunda Down sendromu tarama protokollerinin oluşturulmasına bir başlangıç olmuştur.

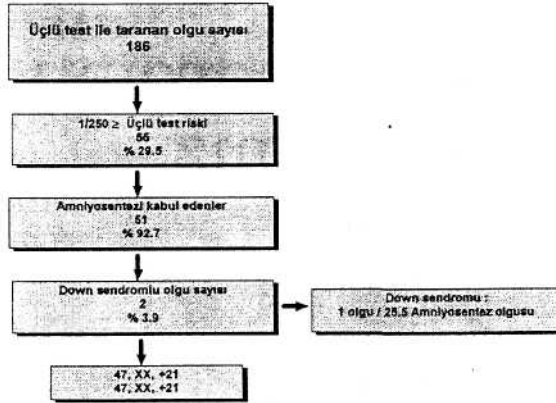
Son yıllarda anne serumunda saptanan AFP, hCG, uE3 seviyeleri anne yaşı ile kombine edilerek tüm gebeliklerde Down sendromunun taranmasında kullanılmaktadır. Üçlü test olarak adlandırılan bu yöntem

ile Down sendromu olgularının yaklaşık % 60'ı belirlenebilmektedir (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, obstetrik polikliniğine antenatal takip için başvuran, gebelik yaşı 16-20. gebelik haftaları arasında değişen toplam 186 gebeyi kapsamaktadır. Gebelik yaşı son adet tarihi dikkate alınarak hesaplanmıştır. En küçük anne yaşı 17, en büyük anne yaşı 44 olup ortalama yaş 33 tür. Tüm yaş grubundaki hastalara üçlü test uygulanmış, 35 yaş altında olup üçlü testte Down sendromu riski yüksek saptanan gebeler ile 35 yaşın üzerinde olan tüm gebelere genetik danışma verilerek amniosentez önerilmiştir.

Parametreler standardize Amerlex-M ikinci trimester kiti ile ölçülmüş ve sayımlar Isodata 100 Gama countur ile yapılmıştır. Her gebelik haftası için üç hormonun maternal serum düzeylerinin median değerleri hesaplanmıştır. Gebelik yaşı, maternal yaş ve ağır-



Şekil 1. Üçlü test ile Down sendromu taramasının sonuçları.

lık, diabet, sigara içimi, aile anamnezi, ultrasonografi ile değerlendirmeler gibi değişkenler ve test sonuçları bilgisayara yüklenmiş ve Robert Macial AFP/SMS plus programı ile Down sendromu riski hesaplanmıştır.

1:250 eşit ve yüksek olan risk değerlerine sahip gebeliklere genetik danışma verilerek amniosentez önerilmiş ve uygulamayı kabul eden gebelerden elde edilen amniotik hücreler kültüre edilmiştir (3). 9-12 gün süren kültür sonunda fetal kromozomlar elde edilerek GTG bantlama ile fetal kromozomlar değerlendirilmiş, her olgudan 20 metafaz incelenip en az 2 karyotip yapılmıştır. Üçlü test ile taranan gebelerin çoğunun antenatal takipleri ve doğumları obstetrik kliniğinde yapılmış ve üçlü test sonucu, risk saptanmayan gebelerin de doğum sonuçları takip edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, anne yaşı en düşük 17 ve en yüksek 44 olan toplam 186 gebeye üçlü test uygulanmış ve Down sendromu riski 1:250'nin üzerinde saptanan 55 gebenin (%29.5) tümün amniosentez önerilmiştir (4 gebe amniosentezi kabul etmemiştir). Anne yaşı 35'in altında olan 27 gebeye (%52.9) ve yaşı 35'in üzerinde olup üçlü test riski yüksek olan 24 gebeye (947) amniosentez yapılmış ve fetal karyotipleme sonunda 2 olguda (2/51, %3.9) fetal Down sendromu saptanmıştır (Şekil 1). Down sendromu olgularından bir tanesinde anne yaşı 30 ve üçlü testte Down sendromu riski 1/48 iken ikinci olguda anne yaşı 39 ve risk 1/90'dır (Tablo 1). Üçlü test ile saptanan Down sendromu riskinin, anne yaşlarına göre dağılımı Şekil 2 D'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Tüm spontan abortusların % 60'ında, ölü doğumların % 6-7'si ve canlı doğanların % 0.5'inde saptanan kromozomal anomaliler insan morbidite ve mortalitesinde önemli bir etiyolojik faktördür (4). Tedavi olanaklarının sınırlı olması ve yaşam sürelerinin kısıtlılığına bağlı olarak, kromozomal hastalıklarla ilgili çalışmalar koruyucu hekimlik alanında yoğunlaşmaktadır. Toplum sağlığı ve koruyucu hekimlik adına büyük önemi olan doğum öncesi tanı çalışmalarında öncelikle kromozomal anomali risk faktörlerinin bilinmesi

Tablo 1. Down Sendromu Olgularının Özeti

Olgu No	Yaş	AFP	hCG	uE3	Down Sendrom Riski
1	30	0.97	3.66	0.70	1/48
2	39	1.4	2.76	1.16	1/90

ve bu faktörlere bağlı olarak fetusun etkilenme olasılığının belirlenmesi gereklidir.

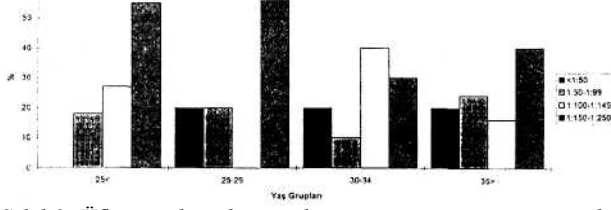
Mayoz sırasında oluşan nondisjunction ihtimalinin 35 yaşın üstündeki annelerde arttığının belirlenmesi ileri anne yaşının, doğum öncesi sitogenetik tanı için geleneksel ve vazgeçilemez bir kriter olmasını sağlamıştır. Amniosentez sonunda işleme bağlı fetal kayıp ihtimali (1/200) bu yaş grubundaki Down sendromu riskine eşit ya da daha az olması nedeni ile amniosentez 35 yaşın üzerindeki tüm gebelere uygulanmaktadır (5).

35 yaşın altındaki anneler için Down sendromu riski işleme bağlı fetal kayıp riskinin altındadır ve bu yaş grubunda eğer sözkonusu gebelik için herhangi bir başka risk faktörü (Fetal anormali ultrasonografi, Down sendromlu bebek öyküsü gibi...) yok ise doğum öncesi tanı önerilmemektedir. Ancak tüm Down sendromlu bebeklerin % 80'i 35 yaşın altındaki annelerden doğmaktadır. Noninvaziv bir tarama yöntemi olan üçlü tarama testi genç anne popülasyonunun kromozomal hastalıklar özellikle Down sendromu için taramasında önemli bir başlangıç olmuştur (6).

Haddow ve ark. 25.207 gebeyi içeren çalışmalarımda her 38 amniosentezde 1 Down sendromu olgusu saptayarak fetal Down sendromu olgularının % 58'ini belirlemişlerdir (2). Cheng ve ark. 7718 gebeyi üçlü test ile taramış, >1:195 sınır değer kabul ettikleri çalışmada Down sendromlu gebeliklerin % 91'i yakalanmıştır (7). Burton ve ark. 8233 örnek incelenmiş, >270 sınır değeri alınmıştır ve her 33 amniosentezde bir anormali bularak bilinen 12 Down olgusunun 10'u saptayabilmişlerdir (6). Oğur ve ark. çalışmasında 35 yaşın üzerinde üçlü test riski pozitif olan 62 olguda 3 anormal fetal karyotip saptanmıştır. Aynı çalışmada 35 yaş altında üçlü test riski yüksek olan 71 olguda 3 anormal fetal karyotip belirlenmiştir (8).

Çalışmamızda üçlü tarama testi uygulanan toplam gebe sayımız literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında son derece kısıtlı olmakla birlikte bu veriler, çok sayıda gebeyi kapsamı planlanan prospektif çalışmanın ilk sonuçlarıdır. 186 gebenin taraması sonunda anne yaşı 35'in altında ve üçlü test riski pozitif 27 gebeye uygulanan amniosentez sonucu 1 Down sendromu (Olgu 1) belirlenmiştir. Bu yaş grubunda üçlü test negatif saptanan gebelerde bugüne kadar bildirilen Down sendromlu bebek doğumu olmamıştır. Anne yaşı >35, üçlü test riski pozitif 24 gebede 1 fetal Down sendromu (Olgu 2) yakalanmıştır.

Wenstrom ve ark.'in, anne yaşı >35 gebelerde fetal anöplöidilerin belirlenmesinde amniosentez ile üçlü testi karşılaştırdıkları çalışmada üçlü tarama testinin 35 yaş üzerindeki gebelerde Down sendromunun % 75'ini, tüm fetal anöplöidilerin ise % 61'ini belirlediğini göstermişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da anne yaşı 35'in üzerinde olan gebelere, üçlü test riski



Şekil 2. Üflü testteki risk seviyelerine göre amniyosentez uygulanan olguların yaşa göre dağılımı.

negatif olsa da amniyosentez önerilmiştir. Bu grupta 1 Down sendromu saptanmıştır bu olgu için üçlü test belirleyici olmuştur (Olgu 2).

Çalışmamızda yapılan her 25.5 amniyosentezde bir Down sendromu olgusu saptanmıştır. Olgu sayımızın kısıtlı olmasına rağmen bu sonuçlar büyük serileri içeren çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagn*, 11:419-25, 1991.
2. Haddow JE, Palomaki GE- Knight GJ, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*; 327: 588-93, 1992.
3. Hoehn H, Bryant EM, Karp LE, Martin GM. Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential. *Pediatr Res*. 8: 746-54, 1974.
4. Emery AEH, Rimoin DL. Nature and incidence of genetic disease. In: Emery AEH, Rimoin DL. *Principles and practice of medical genetics*, vol. 1. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 3, 1990.
5. Pauker SP, Pauker SG. Prenatal diagnosis-why is 35 a magic number? (Editorial). *N Engl J Med*. 330: 1151-2, 1994.
6. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, et al. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet and Gynecol*. 81 (1): 72-76, 1993.
7. Burton BK, Prins GS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol*. 169 (3): 526-530, 1993.
8. Oğur G, Bahçe M, Baser I et al. Fetal karyotype in 270 pregnancies screened for Down syndrome with use of maternal serum markers. *International Down Syndrome Meeting*, 1995.
9. Wenstrom KD, Dcsai R, Owen J, et al. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women >35 years old. *Am J Obstet Gynecol*. 173 (4): 1287-1292, 1995.