



Konu Yazarı

Doç. Dr. Ayşe KAFKASLI

Yazışma adresi

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
MALATYA

Gebelikte Down Sendromu Tanısı için Tarama Testleri ve Güvenilirlikleri

Tarama testleri; sağlam bireyler arasındaki belli bir hastalık veya anomali için yüksek riskli grubu saptamak amacı ile kullanılan testlerdir. Bu nedenle kolay uygulanabilir, güvenilirlikleri yüksek ve maliyetleri düşük olmalıdır. Gebelikte yapılan tarama testlerinin hedefi anomalili fetusları mümkün olduğu kadar erken dönemde saptamak ve aileyi bilgilendirmektir. Günümüzde gelişen teknoloji ve bilgi birikimine paralel olarak fetal anomaliler büyük bir oranda ilk trimesterde belirlenebilmektedir. Tarama testlerinin anomali saptama gücü, test için belirlenen eşik değeri ile ilişkilidir. Eşik değer testinin en düşük yalancı pozitiflik oranı ile en yüksek saptama oranını sağlayan üst sınırdır. Düşük eşik değer testin duyarlılığının yanı sıra yalancı pozitiflik oranını arttırırken, yüksek eşik değerlerde yalancı pozitiflik oranı ve testin duyarlılığı düşer.

Down sendromu canlı doğumlarda en sık rastlanan anöploididir. Görülme oranı 1/1000'dir ve bu oran ilerleyen yaşla artar. Down Sendromu 21 numaralı kromozomun uzun kolunun bir segmentinin veya tümünün 3 tane olması ile karakterizedir. Bu durum ikinci mayoz bölünme sırasında gelişen non-dysjunction (olguların %95'ni oluşturur), translokasyon veya mozaizm sonucu ortaya çıkar. Down Sendromu'nun fenotipi kromozomun distal kısmındaki q21.1, q22.2 ve q22.3 bantları ile belirlenir. Bu bölge etkilenmiş bireylerde yüz anomalileri, kalp etkileri ve mental retardasyondan sorumludur⁽¹⁾.

ANTENATAL DOWN SENDROMU TARAMASI

Tarihçe

İlk kez 1866 yılında Landon Down tarafından tanımlanmış ve 1876 yılında Fraser ve Mitchell tarafından konjenital bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Shuttleworth 1909 yılında Down Sendromunu ile ileri anne yaşı arasındaki ilişkiyi saptamıştır.

Sonraki yıllarda tarama testlerindeki gelişmeler aşağıdaki sırayı izlemiştir^(1,2);

- 1984; Merkatz: düşük MSAFP
- 1988; Wald: Triple test (Total hCG+uE3+AFT)
- 1994; Nicolaides: Nuchal Translucency (NT)
- 1998; Reiner: Quad test (Total hCG+uE3+AFT+ İnhibin-A)

1998; Nicolaides: 1. Trimester Tarama testi (NT+fβhCG+PAPP-A)

1998; Cole: (Maternal idrar hiperglikolizer HCG+maternal idrar β-coreh CG fragman+MSAFP+Anne yaşı)

2002; Nicolaides: NT+Nazal hipoplazi

DOWN SENDROMU RİSKİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Her kadın kromozom defektli bebek doğurma riskine sahiptir. Bu risk bazı faktörlere bağlı olarak kişiye özgüdür. Kişiye özgü riski belirlemede temel 3 faktör vardır. Anne yaşı, gebelik yaşı ve kromozom defekti öyküsünü içeren bu faktörler kişiye özgü "background risk" temel riski oluşturur. Gebeliğin farklı dönemlerinde yapılan tarama testleri ile ortaya çıkan yeni risk faktörleri bu temel risk ile çarpılarak son risk hesaplanır.

ANNE YAŞI

Down Sendromu insidansının ilerleyen anne yaşına paralel olarak arttığının saptanması (Tablo I) ve amniyon sıvısındaki fetal hücrelerde karyotiplemenin yapılabilmesi antenatal Down Sendromu taramasında önemli bir adım atılmasına neden olmuştur. Beşer yıllık aralarla yapılan anne yaşı-Down Sendromu görülme riski belirlemeleri 30-40 yaş grubundaki kadınlarda Down Sendromu riskini 1\880, 35-40 yaş grubundaki kadınlarda ise bu değer 4 kat fazla olduğunu göstermesi üzerine NIH (National Institute of Health), 1979 yılında 35 yaş üzerindeki gebelere amniyosentez önerilmesi gerektiği konusunda bildirge yayınlamıştır. Down Sendrom'lu bebeklerin %70'inin 35 yaşın altındaki annelere ait olmasına rağmen, anne yaşı halen dünyada yaygın olarak kullanılan Down Sendromu tarama testidir. Otuzbeş yaş eşik değer alındığında toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte gebe popülasyonunun %5-%10'u riskli grubu oluşturacaktır ve bu gruba amniyosentez yapılması önerilecektir. Anne yaşı kullanılarak yapılan taramada Down sendromu saptama oranı %30'dur.

Tablo I: Anne yaşına göre Down Sendromu görülme riski

Anne yaşı (yıl)	Gebelik yaşı (hafta)					
	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/544	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/650
33	1/352	1/323	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/192	1/163	1/171	1/189	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/37	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

GEBELİK HAFTASI

Risk anne yaşına bağlı olarak artarken gebelik yaşına bağlı olarak azalır; çünkü etkilenmiş olan fetüslerin %31'i 10. gebelik haftasından terme kadar, %18'i ise 16. gebelik haftasından terme kadar geçen süre içinde kaybedileceklerdir. Benzer ilişki diğer trizomiler ve poliloidilerde de vardır. Örnek olarak; 20 yaşındaki bir kadında Down Sendromu riski 12hf gebe iken 1\1068, 16hf'da 1\1200, 20hf'da 1\1295 ve doğumda 1\1527 iken 45 yaşındaki bir kadında bu değerler sırası ile 1\16, 1\18, 1\19 ve 1\23'tür.

ANÖPLOİDİLİ BEBEK DOĞURMA ÖYKÜSÜ

Trizomili bir bebek doğurmuş annenin bir sonraki gebeliğinde trizomili bebek sahibi olma riski, sadece yaş ölçüt alındığında sahip olduğu riskten daha yüksektir. Trizomi 21'li bebek doğumunun tekrarlama riskinin, 2054 kadında yapılan bir çalışmada, yaşa göre belirlenen riske göre %0.75 oranında arttığı saptanmıştır⁽¹⁾.

DOWN SENDROMU TARAMA TESTLERİ

İkinci trimesterde Trizomi 21 taramasında maternal biyokimyasal belirteçler dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarama testlerinde kullanılan belirteçlerin tümü MOM (multiple of median) değeri ile ifade edilir. MOM değerini belirlemek için; belirtecin normal ve Down Sendromlu gebelerde farklı gebelik haftalarındaki değerleri rutin birimleri kullanılarak saptanır. Sonra bu değerler regresyon analizleri kullanılarak MOM değerine çevrilir.

DÜŞÜK MATERNAL SERUM ALFAFETOPROTEİN (MSAFP) DÜZEYİ

Alfafetoproteinyetusun temel proteindir. Fetal zarlar ve plasenta aracılığı ile maternal kana geçer. Gebelik boyunca düzeyi artar. Down Sendromu'nda MSAFP düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. MSAFP eşik değeri Down Sendromunda 0.75 MOM'dur. Sadece MSAFP kullanıldığında Down Sendromu saptama oranı %20, yalancı pozitiflik oranı ise %5'tir. MSAFP anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde saptama oranı %33, yalancı pozitiflik oranı ise %5.1'e yükselir.

İKİNCİ TRİMESTR ÜÇLÜ TARAMA TESTİ

Halen en yaygın olarak kullanılan Down Sendromu tarama testidir. bu testte kullanılan belirteçler total HCG, unkonjuge E3, MSAFP'dir. Gebeliğin 15-21. haftaları arasında yapılmalıdır.

HCG, sinsityotrofoblastlardan salgılanan bir glikoproteindir. Gebeliğin 60-70. gününe kadar artar, sonra plato çizer. Down Sendromunda kan düzeyi normalin 2 katına çıkar. E3, maternal-plasental-fetal üniteden salgılanır. Gebelik boyunca düzeyi artar. Down Sendromunda kan düzeyi %25 azalır. Down Sendromu saptama oranı HCG için %20, E3, için %30'dur. Tüm trizomilerde bu üç hormonun kan düzeyi değişiklik gösterir (Tablo II).

İkinci trimester biyokimyasal tarama testlerinin Down Sendromunu saptama ve yalancı pozitiflik oranı seçilen eşik değere bağlı olarak değişir (Tablo III). Yaygın olarak kullanılan eşik değer 1/270'dir.

Yalancı pozitiflik oranı %5 ile sabit tutulursa 35 yaşın altındaki gebelerde bu testin Down Sendromu saptama

Tablo II: Kromozom anomalileri ve biyokimyasal belirteçler.

Anomali	hCG	aFP	uE3
Tr 21	Yüksek	Düşük	Düşük
Tr 18	Düşük	Düşük	Düşük
Tr 13	Normal	Hafif yüksek	Normal
Turner	Yüksek	Hafif düşük	Hafif düşük
Diğer Seks Kromozomları	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek	Normal
Triploidi	Düşük/Yüksek	Düşük/Normal/yüksek	

oranı %57-67 olarak bildirilmiştir. Otuz-beş yaşın üzerindeki pozitiflik oranı da %25'ye yaklaşmaktadır. Eşik değerinin üzerindeki sonuçlarda Down Sendromu riski 1/33-1/62 arasında değişmektedir⁽³⁾.

Tablo III: Farklı eşik değerlerde Down Sendromu saptama ve yalancı pozitiflik oranları.

Üçlü Tarama Eşik Değerler	Pozitiflik Oranları	
	Saptama Oranı %	Yalancı Pozitif Oranı %
1/200	57	4.3
1/250	61	5.6
1/300	64	6.8
1/350	67	8.1
1/400	69	9.3

İKİNCİ TRİMESTR DÖRTLÜ TARAMA TESTİ

Biyokimyasal tarama testinin duyarlılığını arttırmak amacı ile farklı belirteçler kombine edilmiştir. En sık kullanılan, üçlü tarama testine İnhibin-A'nın eklenmesidir. İnhibin-A önce korpus luteum sonra plasentadan salgılanır, ikinci trimestrede kan düzeyi değişmez. Down Sendromunda kan düzeyinin 1.3-2.5 MOM değerlerine yükseldiği saptanmıştır. Down Sendromu saptama oranı MSAFP, total HCG, uE3 ve İnhibin-A'dan oluşan dörtlü testle 35 yaşın altındaki gebe popülasyonu için %70'dir⁽⁴⁾.

MATERNAL İDRAR HİPERGLİKOLİZE MSHCG, MATERNAL İDRAR β-CORE HCG FRAGMAN, MSAFP

Down Sendromunda maternal idrarda β-core HCG fragman düzeyi yükselirken, östriol düzeyi düşer. Down

Sendromu taramasında β-core/östriol oranının duyarlılığı %75, yalancı pozitiflik oranı ise %0.5 bulunmuştur. Birçok çalışma ile tek başına maternal idrarda β-core HCG fragman düzeyinin Down Sendromu saptama oranının %5 yalancı pozitiflikte %62 olduğu gösterilmiştir. Maternal idrarda HCG'nin oligosakkaride varyantı olan hiperglikolize HCG (İnvaziv Trofoblast Antijen)'in Down Sendromunda 9.5 MOM değerine yükselmektedir. Tek bir test ile Down Sendromu yakalama oranı %80, testin yalancı pozitiflik oranı ise %5'tir. Maternal İdrar Hiperglikolize HCG, Maternal İdrar β-core HCG Fragmanı, MSAFP anne yaşı ile birlikte değerlendirilince Down Sendromu saptama oranı %5 yalancı pozitiflik oranı ile %94 olarak bildirilmektedir⁽⁵⁾.

İKİNCİ TRİMESTR DOWN SENDROMU ULTRASONOGRAFİ BELİRTEÇLERİ

Minör Belirteçler

Artmış ense ödemi	Artmış iliak kanat açısı
Ekojen kalp odağı	Elde 5. parmak hipoplazisi
Koroid pleksus kisti	İki damarlı umbilikal kord
Artmış barsak ekojenitesi	IUGR
Renal pelvis dilatasyonu	Koryona kaynamamış amniyon
Kısa femur ve humerus	

Major Malformasyonlar

- Kalp Defektleri
- Duodenum Atrezisi
- Omfalolsel
- Hidrocefali
- Kistik Higroma

İkinci trimesterde Down Sendromunda %33 oranında major malformasyon görülmektedir. Yalnız pozitiflik

oranı %1'dir. Ultrasonografide anomali veya belirteç saptanmayan gebede Down Sendromu riski %60-65 düşer. Ultrasonografik belirteçler maternal biyokimyasal belirteçlerle birleştirilerek Down Sendromu saptama oranının %94'e çıktığını bildiren yayınlar vardır^(6,7). Ultrasonografi ile diğer kromozomal anomalileri saptama olanağı da bulunmaktadır.

BİRİNCİ TRİMESTER BİYOKİMYASAL TARAMA TESTLERİ

Birinci trimesterde serbest β HCG ve PAPP-A tarama testi olarak kullanılmaktadır. Pregnancy-associated plasma protein-A sınıtyotrofoblastlar ve desidua tarafından salgılanır. Down Sendromunda kan düzeyleri birinci trimesterde düşük (0.40 MOM), ikinci trimesterde normal bulunduğu için, sadece birinci trimesterde belirteç olarak kullanılabilir. PAPP-A düzeyi ile Down Sendromu saptama oranı %40-45, serbest β HCG (2.5 MOM) ile ise %23'tür. Serbest β HCG ve PAPP-A birlikte %5 yalancı pozitiflik ile %60-65 oranında Down Sendromunu saptamaktadır. Nicholaides ve ark.'larının 1999 yılında Down Sendromlu fetusların kemiklerinin birinci trimesterde ultrasonografide görülmediğini saptamaları üzerine burun kemiği yokluğu belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ense kalınlığı, burun kemiği ile birlikte değerlendirildiğinde %93 oranında Down Sendromu saptanabilmektedir. Ense kalınlığı, burun kemiği, maternal serum serbest β HCG ve PAPP-A %5 yalancı pozitiflik oranı ile Down Sendromunu saptama oranının %97'ye çıkmasını sağlamıştır.

NUCHAL TRANSLUCENCY (NT) (ENSE KALINLIĞI)

Fetusun 11-14. gebelik haftaları arasında (CRL 45-84mm) ense cildinin altında içinde sıvı olan alanın kalınlığının ölçülmesi Down Sendromu taramasında 1994 yılından itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Ense kalınlığı gebelik haftasına paralel olarak artar. Down Sendromlu fetuslarda bu kalınlığının gebelik yaşına göre 95 persentilin üzerinde olduğu saptanmıştır. Artan kalınlıkla birlikte Down Sendromu dışındaki kromozom anomalileri ve konjenital kalp anomalileri, diafragma hernisi gibi kromozom dışı anomali görülme oranı artar.

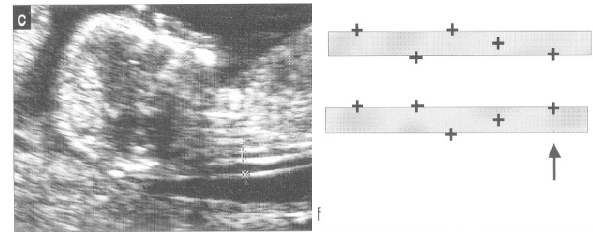
Ense kalınlığı, anne yaşı ve gebelik haftası ile birlikte değerlendirilip 1/300 eşik değeri alındığı zaman Down Sendromu saptama oranı %77, testin yalancı pozitiflik oranı ise %5'tir.

ENSE KALINLIĞI ÖLÇÜLÜRKEN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN KURALLAR

- * CRL: 45mm-84mm, (11 hafta 0 günden 13 hafta 6 güne kadar)
- * Fetusun baş ve gövdesini içeren iyi bir sagittal plan yakalanmalı
- * Deri-amniyon sınırı iyi ayırt edilmeli
- * Fetus nötral pozisyonda olmalı
- * En az iki ölçüm yapılmalı, en yüksek ölçüm dikkate alınmalı
- * İşaretler maksimum saydamlığı ölçecek şekilde yerleştirilmeli
- * Cine-loop (video) özelliği olan bir ultrasonografi cihazı kullanılmalı

Ense kalınlığının anne yaşı maternal serum serbest β HCG ve PAPP-A düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi Down Sendromu saptama oranını %5 yalancı pozitiflikle %90'e yükseltmiştir.

Şekil 1: Ense kalınlığı ve doğru ölçümü



TARAMA TESTLERİ TEKRAR EDİLMELİ MİDİR?

Birinci trimester tarama testi ile Down Sendromlu fetusların %90'ı yakalanabilmektedir. İkinci trimesterde tarama testinin yapılması geride kalan %10'undan en iyi olasılıkla ancak %6'sının belirlenmesini sağlayacak, diğer taraftan testin yalancı pozitiflik oranı %10'a çıkacaktır. Tarama testlerinin aynı trimesterde tekrarlanması duyarlılıklarını arttırmaz.

SONUÇ

Down Sendromu ilk trimesterde ense kalınlığı ve burun kemiğinin maternal biyokimyasal belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi sonucu yüksek yakalama oranı ile tanınabilmekte ve erken gebelik döneminde aile bilgilendirilip istekleri doğrultusunda gebelik daha az psikolojik travma ile sonlandırılabilir.

KAYNAKLAR

1. M. Jenkins T, J Wapner R, Chapter 18 Prenatal Diagnosis of Congenital Disorder. Maternal Fetal Medicine Principles and Practice Fifth Edition 2004;235-280.
2. Nicolaides K. H, Sebire N. J, Snijders J. M, Nuchal Translucency and chromosomal defects. The 11-14 Week Scan The Diagnosis of fetal abnormalities 1999;3-65.
3. Yaron Y, Cherry M, Kramer R. L, O'Brien J. E, Hallak M, Johnson M. P, Evans M. I, Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1999;181:968-974.
4. A. Cole L, Sahahabi S, A. Oz Utku, O. Bahado-Singh R, J. Mahoney M. Hyperglycosylated Human Chorionic gonadotropin (Invasive Trophoblast Antigen) Immunoassay: A New Basis for Gestational Down Syndrome Screening. Clinical Chemistry 1999;45(12): 2109-1219.
5. O. Bahado-Singh R, oz U, Kovancı E, Çermik D, Flores D, Copel J. Mahoney M, Cole L, New Triple Screen Test for Down Syndrome: Combined Urine Analytes and Serum AFP. J. Matern.-Fetal Med.: 1998;7:111-114.
6. Bahado-Singh R. O, OZ. A.U, Gömez K, Copel H. J, Baumgarten a, Mahoney M. J, Combined Ultrasound biometry, serum markers and age for down syndrome risk estimation Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:199-204.
7. A. Been Py M. kaminsky L, Ying J, F. Borgida A, F. X Egan, Combined Second-Trimester Biochemical and Ultrasound Screening For Down Syndrome. obstet Gynecol: 2002;100:1168-1176.