

Otuzbeş yaş altı kadınlarda pozitif üçlü test sonuçları ve kromozom anomalileri

Cüneyt E. TANER (*), Seda ÖZKİRİŞÇİ (*), Gülizar YEŞİLKAYA-ERSOY (*), Ferda ÖZKINAY (**), Cem BÜYÜKTOSUN (*), Aytaç İMREN (*)

ÖZET

Üçlü test fetal Down sendromu olgularını saptamada önemli bir değere sahiptir. Bu çalışmada 35 yaş altı kadınlarda kromozom anomalileri ile üçlü test sonuçları araştırıldı.

Trizomi 21 için eşik değeri 1/270 alındığında 201 pozitif testi olan gebe ve trizomi 18 için eşik değerini 1/100 alındığında 12 pozitif testi olan gebe saptandı. Tüm olgulara amniosentez uygulandı. Trizomi 21 için pozitif teste sahip olgular içinde 2 fetal Down sendromu ve 4 normal kromozomal aberasyon saptandı. Trizomi 18 için pozitif teste sahip hastalardan ise sadece birinde fetal Turner sendromu mevcuttu.

Sonuç olarak, daha düşük eşik değerleri kullanılarak gereksiz amniosentezlerin azaltılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Amniosentez, triple test, kromozom anomalileri

SUMMARY

Triple screening test for chromosomal abnormalities in women less than 35 years of age

Triple screening test has a significant predictive value for detection of fetal Down's Syndrome cases. In this study we evaluated the results of triple screening test for chromosomal abnormalities in women less than 35 years of age.

We had 201 screen positive women for trisomy 21 at a cut off level 1/270 and 12 screen positive cases for trisomy 18 at a cut off level 1/100. Amniocentesis were performed for all. In cases with positive screen for trisomy 21 we detected two cases of fetal Down's syndrome and 4 cases with normal chromosomal aberrations. In cases with with positive screen for trisomy 18 we detected a case with fetal Turner's Syndrome.

We concluded that by using a lower cut off level for detecting fetal Down's Syndrome cases unnecessary amniocentesis might be decreased.

Key words: Amniocentesis, triple test, chromosomal abnormalities

Düşük maternal alfa fetoprotein düzeyleri ile artmış trizomi 21 riski arasında birliktelik tarif edildiğinden beri, maternal serum tarama testi kromozom anomalileri için major prenatal tarama olarak kabul edilmektedir (1). Daha sonraki yıllarda maternal serum konjuge olmayan östriol ve korionik gonadotropin düzeyleri ile trizomi 21 ve diğer kromozomal anomaliler arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (2-4). Wald ve ark., bu üç parametreyi anne yaşı ile kombine ederek Down sendromlu gebeliklerin % 67'sinde potansiyel olarak saptanabileceğini ileri sürmüşlerdir (2). Pek çok çalışma, Down sendromlu gebelikleri tespit etmek için bu üç biyokimyasal belirteçin ve anne yaşının kombinasyonunun tarama testi olarak kullanılabilirliğini söylemektedir (5-8).

Bu çalışmada, 35 yaşın altındaki kadınlarda kromozomal anomalilerini tespit etmek için pozitif üçlü tarama testi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubumuz 14 ve 21 haftalar arasındaki diyabetik olmayan 213 tek fetüslü gebeden oluşmaktaydı. 35 yaş üstü gebeler için rutin olarak amniosentez önerdiğimiz için, çalışma grubumuzdaki tüm gebeler 35 yaş altındaydı. Bütün olgular üçlü tarama testindeki patolojik sonuçlar nedeniyle kliniğimize gönderilmişti ve her birine amniosentez yapıldı.

Hasta bilgileri; doğum tarihi, diyabetik durum, son adet tarihi olarak alındı. US ile gestasyonel yaş tespit edildi. Gestasyonel yaş US ile 14 gün veya daha fazla bir farklılık göstermezse

son adet tarihinin ilk gününden hesaplandı. Farklılık var ise US ölçüsü kullanıldı. Serum taramasından önce US ile tespit edilen fetal anomalili gebeler çalışma popülasyonundan çıkarıldı.

Üç parametrenin biyokimyasal analizi ticari kullanımda olan radyoimmünassay kitleri ile gerçekleştirildi. AFP, HCG, uE3 sonuçları MOM (multipl of the medians) değeri olarak ifade edildi. İkinci trimester riski 1/270 veya daha yüksek olanlar trizomi 21 için pozitif test olarak kabul edildi. Trizomi 18 için 1/100 ve nöral tüp defektleri için 1/1000 değerleri pozitif tarama olarak kabul edildi. Trizomi 21 ve trizomi 18 için pozitif taramalı 213 gebeye fetal karyotiplenme için amniosentez yapıldı. Karyotip analizi Gentan (özel genetik laboratuvarı) ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi genetik laboratuvarında yapıldı.

BULGULAR

Çalışma popülasyonunu tarama testi (+) olan 213 olgu oluşturdu. Bu olguların 201'inde trizomi 21 için, 12'si ise trizomi 18 için pozitif tarama testine sahipti. Ortalama anne yaşı 27.4 idi. Gruptaki anne yaşı ve gestasyonel yaş dağılımı Tablo 1'dedir.

İkinci trimester Down sendromu için 1/260 eşik değeri 201 pozitif sonuçlu olguda mevcuttu. Eşik değeri 1/195 olarak alındığında pozitif test sonuçlu olgu sayısı 148 idi. Yine eşik değeri 1/120 olarak alındığında pozitif tarama testli olgu sayısı 81 olmaktadır. Down sendromu riski pozitif olan 201 olgu içinde Tablo 2'de izlendiği şekilde iki Down sendromlu fetus mevcut idi. Tarama testi pozitif olan gebelerde ek olarak klinik olarak normal aberasyonlu dört olgu saptandı (Tablo 3).

Trizomi 18 için pozitif teste sahip olan olgularda 1/100 eşik değerine sahip 12 olgu mevcuttu. Bu olguların kar-

Tablo 1. Maternal yaş ve gestasyonel yaş dağılımı.

Maternal yaş (yıl)	n	Gestasyonel yaş (hafta)	n
15-19	6	14-16	84
20-24	46	17-19	118
25-29	89	20-21	11
30-34	72		

Tablo 2. Fetal Down sendromlu olguların üçlü test sonuçları.

Yaş	Gestasyonel yaş	MSFAP (MOM)	uE3 (MOM)	hCG (MOM)	Yaş risk	Test risk	Karyotip
22	17	0.95	0.56	2.74	1/1070	1/39	47XY+21
32	16	0.93	0.59	1.88	1/560	1/163	47XX+21

Tablo 3. Normal kromozomal aberasyonlu olguların dağılımı.

Yaş	Test risk	Karyotip	
27	1/154	46XXt(8:10)(p21;q22)	Denovo resiprokal translokasyon
33	1/165	46XY(inv q)(p11;q12)	Normal varyans
26	1/265	46XX 13ph+	Normal varyans
32	1/63	46XX 15ph+	Normal varyans

yotip analizinde sadece bir adet sendromlu fetus tespit edildi. Bu olguda anne yaşı 29 olup test sonuçları AFP:0,92 MoM, uE3:0.39 MoM, hCG:0, 18 MoM şeklinde idi. Trizomi riski 1/10 olarak saptanmıştı.

Çalışma grubunda amniosenteze bağlı komplikasyon gözlenmedi. Tarama testi trizomi 21 ve trizomi 18 için pozitif olan 213 olguya ek olarak eşik değeri 1/1000 olan nöral tüp defekti için testi pozitif olan 5 olgu daha mevcuttu. Bu olguların hepside ultrasonografik ve karyotipik olarak normaldi.

TARTIŞMA

Otuzbeş yaş ve üstündeki kadınların Down sendromlu bebeğe sahip olma riski artmıştır; ancak trizomi 21'li çocukların % 80'i 35 yaş altı kadınlar tarafından doğurulmaktadır. Bu nedenle, bu düşük risk grubunda Down sendromu için etkili bir prenatal tarama testi gerekli görülmektedir.

Wald ve ark. (2) anne serum AFP, uE3, hCG kullanarak tüm yaş gruplarındaki kadınlarda % 5 yanlış pozitiflik oranı ile birlikte % 67 saptama oranı belirlemişlerdir. Saptama ve yanlış pozitiflik oranı taranan popülasyonun yaş dağılımından ve kullanılan risk eşik değerinden etkilenmektedir (9). Kellner ve ark., çalışmalarında % 83 gibi yüksek bir risk oranı belirlemişlerdir, ancak olguları yaşlı popülasyondan oluşmuş ve risk eşik değeri daha düşük olarak verilmiştir (10). Bizim çalışmamızda tüm tarama testi pozitif olan kadınlar 35 yaş altında idi ve 201 amniosentez sonucunda iki adet Down sendromu tespit edildi. Üçlü tarama testi sonuçlarını inceleyen

benzer bir çalışmada, Down sendromu için 7718 ikinci trimester gebe taramasında pozitif test sonucu olan gebe sayısı 461 olup, 319 gebeye amniosentez yapılmıştır (11). Down sendromundan etkilenen 22 gebenin 20'si doğru olarak saptanmıştır. Bu çalışmada gözlenen yüksek tespit oranı 1/195 olarak seçilen eşik değerine bağlı olabilir. Bu çalışmanın yazarları, üç analiz parametresine ek olarak anne yaşının kullanılması ile testin tespit başarısının arttığı sonucuna varmışlardır. Yazarlar aynı zamanda, değişik yaş gruplarında üçlü testin performansını araştırmışlar ve 30 yaş altındaki kadınlarda üçlü test ile 6 Down sendromlu olgunun 4'ünü tespit etmişlerdir. Yapılan her 17 amniosentez için bir Down sendromu olgusu bulunmuştur. Anne yaşıyla birlikte pozitif tarama testi ve amniosentez oranı da artmaktadır.

Bazı çalışmalarda da ikinci trimester Down sendromu riski için farklı eşik değerlerinde üçlü testin başarısı değerlendirilmiştir. Bazı yazarlar yalancı pozitiflik oranını 1/100 eşik değeri için % 3, 1/195 için % 6 ve 1/290 için %10 olarak tespit etmişlerdir (11).

Otuzbeş yaş üzerindeki kadınlarda Down sendromu dışında diğer fetal anomali riskleri de artmıştır (12). Ayrıca, Down sendromu için geliştirilen üçlü tarama testi diğer kromozomal anomalileri de tespit edebilir. Fetal trizomi 18'de hCG düşüktür ve bizim çalışmamızda pozitif trizomi 18 tarama testi ile saptadığımız 12 olgumuzun karyotip analizleri sonucu bir olgu dışında normal olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; fetal Down sendromunu tespit etmek için daha düşük eşik değeri kullanımı, gereksiz amniosentez

sayısını azaltılabilir diyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macn JN, Johnson WE: An association between low maternal serum a-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148:886-94, 1984.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densen JW, et al: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. Br Med J 297:883-7, 1988.
3. Crossey JA, Aitken DA, Connor JM: Prenatal screening for chromosome abnormalities using maternal serum chorionic gonadotropin, alpha fetoprotein and age. Prenatal Diagn 11:83-101, 1991.
4. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ: Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. Br J Obstet Gynecol 95:330-3, 1988.
5. Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Arends J, Svenstrup B, Tabor A: Maternal serum markers in screening for Down syndrome. Clin Genet 37:35-43, 1990.
6. Heyl PS, Miller W, Canick JA: Maternal serum screening for aneuploid pregnancy by alpha fetoprotein, hCG and unconjugated estriol. Obstet Gynecol 76:1025-31, 1990.
7. Bogart MH, Jones OW, Felder RA, et al: Prospective evaluation at maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3428 pregnancies. Am J Obstet Gynecol 165:663-7, 1991.
8. Mac Donald ML, Wagner RM, Slotnick RN: Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha fetoprotein, hCG, unconjugated estriol and maternal age. Obstet Gynecol 77:63-8, 1991.
9. Reynolds TM, Nix AB, Dunstan FD, Dawson AJ: Age specific detection and false positive rates: an aid to counseling in Down syndrome risk screening. Obstet Gynecol 81:447-50, 1993.
10. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Never 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.
11. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams AM, Lieppman RE, Hickok DE: A prospective evaluation on of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha fetoprotein, hCG and unconjugated estriol. Obstet Gynecol 81:72-7, 1993.
12. Hook EG, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosome abnormality rates at amniocentesis and in live born infants. N Eng J Med 249:2034-5, 1983.