



## Üçlü Tarama Testi ile Nöral Tüp Defekti ve Down Sendromu Riskinin Değerlendirilmesi\*

### Evaluation of Neural Tube Defect and Down Syndrome Risk by Triple Test

Fatma Nur ÇAKMAK<sup>1</sup>Arzu (Bilgin) KAPUAĞASI<sup>1</sup>Zehra AYCAN<sup>1</sup>Özlem PATA<sup>3</sup>Ömer KANDEMİR<sup>3</sup>İsmail DÖLEN<sup>3</sup>Ali HABERAL<sup>3</sup>Emine TOKALI<sup>2</sup>Pınar ERGÜL<sup>1</sup>Hatice ILGIN<sup>4</sup>Didem ALIEFENDİOĞLU<sup>1</sup>Tevfik BİLGİN<sup>5</sup>

#### Özet

Tarama testlerinin koruyucu hekimlikteki önemi çok büyüktür. Bu çalışma üçlü tarama testi ile, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla 14-22. gebelik haftaları arasındaki 1644 gebe kadın üçlü tarama testine tabi tutulmuştur. Altı fetüste Down sendromu, bir fetüste Edward's sendromu ve bir fetüste Patau sendromu tesbit edilmiştir. Bu test ile aynı zamanda nöral tüp defekti bulunan 7 fetüs belirlenmiş ve ultrasonografi ile teyid edilmiştir. Bu çalışmada, üçlü tarama testi için sensitivite %75, spesifite %91.1, pozitif prediktif değeri %4, negatif prediktif değeri %99.8 bulunmuştur.

#### Abstract

Screening studies are very important for preventive medicine. The aim of our study is to detect high risk pregnancies at the Social Security Ankara Maternity Hospital. For this purpose, 1644 pregnant women at the 14th-22nd weeks of gestational age received a triple test screen. Six fetuses were detected by this test to have Down's syndrome, one with Edward's syndrome and one with Patau syndrome. This test also detected seven fetuses with NTDs, confirmed by ultrasonography. The parameters found in this study were as follows: sensitivity 75%, specificity 91.1%, positive predictive value 4%, and negative predictive value 99.8%.

#### GİRİŞ

Fetal anomaliler çoğunlukla düşükle sonuçlansa da doğum şansı bulan kromozomal anomali bebeklerin aileleri üzerindeki maddi ve manevi yükü prenatal tarama testlerinin toplumlarda kabul görmesine neden olmuştur.

Üçlü tarama test uygulaması ile öncelikle Down Sendromu ve Nöral Tüp Defekti (NTD) taraması amaçlandığı halde, bunlara ek olarak başta trizomi 18 olmak üzere, başka bazı genetik hastalıkların ve malformasyonların da belirlenmesine olanak sağlayabileceğine dair çeşitli yayınlar mevcuttur.

Bu testin rutin prenatal tanı yöntemleri arasına girmesi ile amniosentez endikasyonlarının, daha güvenilir bir şekilde konma şansına sahip olduğu ve gereksiz bir çok amniosentez uygulamasından kaçınıldığı bir gerçektir.

NTD'nin prenatal tanısında noninvaziv tarama yöntemlerinin kullanılması ile hem geniş bir toplumun ekonomik olarak taranması sağlanmakta, hem de morbidite ve mortalitesi yüksek olan invaziv testlerin kullanımı azaltılmaktadır. Özellikle açık NTD'nin taramasında maternal serumda alfa-fetoprotein (MSAFP), 1987'den bu yana birçok ülkede erken tanı amacıyla rutin olarak kullanılmaktadır

\* Bu çalışma, 1997 yılında DPT-SSK Genel Md., 1998-1999 yıllarında DPT-Sağlık Bakanlığı AÇS Genel Müdürlüğü - SSK Genel Müdürlüğü tarafından 97K120010 no.lu proje ile ve Düzen Laboratuvarlar Grubu tarafından desteklenmiştir. 1. Prenatal Tanı İve Neonatolojide yenilikler, 8-9 Nisan 1999, Ankara ve 7. Ulusal Perinatoloji Kongresinde, 2-6 Mayıs 1999, Antalya'da sunulmuştur.

1 SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

2 Düzen Laboratuvarlar Grubu

3 SSK Ankara Kadın Doğum Hastanesi

4 AÜTF Genetik Bölümü

(1,2). Ayrıca AFP'nin içinde bulunduğu, human kor-yonik gonadotropin (hCG) ve serbest östriolü de (uE3) kapsayan üçlü test (triple test), yaygın olarak Down Sendromu gibi kromozom anomalilerinin prenatal tanısında kullanılmaktadır. Bununla birlikte, NTD'nin antenatal tanısında da geçerli olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (3,4).

Bu çalışmada, ülkemiz için de önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan NTD ve Down Sendromunun prenatal tanısında üçlü tarama testinin geçerliliğini saptamak amaçlanmıştır.

### MATERYAL VE METOD

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ne 01.03.1996 - 01.04.1998 tarihleri arasında başvuran 14-22 gebelik haftasındaki 1644 gebe çalışma kapsamına alınmıştır. Söz konusu olguların gebelik yaşı son adet tarihleri, son adet tarihine göre gebelik haftaları, ultrasonografiye göre gestasyonel haftaları, maternal sistemik hastalık, ailede genetik hastalık olup olmadığı ve daha önceki gebelik öyküleri bilgi formlarına alınmıştır. Ayrıca her kadından 5 ml. venöz kan örneği alınarak bu örneklerden aynı gün içinde laboratuvarında üçlü tarama testi (triple test) çalışılmıştır. Bu testte maternal serum AFP, uE3 ve hCG seviyeleri tespit edilerek, her bir belirteç için o gebelik haftasındaki MoM değerleri ayrı ayrı saptanmıştır. Alınan kan örnekleri "Amerlex-M 2. Trimester hCG, u E3 ve AFP RIA" kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Annenin yaş, vücut ağırlığı, gebelik yaşı, diabeti, sigara kullanımı gibi değişkenler bilgisayara yüklenmiş ve "Robert Macial AFP Prenatal Interpretive Software, USA" programı ile değerlendirilmiştir. AFP 2.5 MoM üzerinde bulunan olguların testleri, gebelik haftası 20'nin altında ise tekrarlanmıştır. Ardarda iki defa AFP 2.5 MoM üzerinde, üçlü tarama testinde riski 1/270'in üzerinde ve/veya yaşı 35'in üzerinde olan her gebe tekrar ayrıntılı ultrasonografi yapıp genetik bölümüne gönderilerek, olguya genetik ile koordine olarak karyotip çalışması önerilmiş ve prenatal invaziv tanı yöntemlerinin riskleri ailelere açıkça anlatılmıştır. Tekrarlayan test sonucu ve ultrasonografileri normal olan gebeler rutin takibe alınmıştır. Karyotip çalışmasını kabul eden olgulara 20. Gebelik haftası altında amniosentez, 20. Gebelik haftası üstünde ise kordosentez yapılmış ve materyal genetik bölümüne karyotipleme amacıyla gönderilmiştir.

Risk grubu normal olan veya olmayan tüm olgular

doğum sırasında ve doğumdan sonra aranarak, fetal anomali yönünden araştırılmış ve testin güvenilirliği ortaya konmaya çalışılmıştır.

Karyotipleme ve/veya ultrasonografi sonucunda anomali saptanan olgulara 24. gebelik haftası öncesinde, gebeliğin sonlandırılması önerilmiştir

### BULGULAR

Çalışmada riski pozitif olan gebe sayısının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Gebelerin gebelik haftasına göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Yaş Grupları	Riski (+) Olan Gebe Sayısı
20 Yaşın Altı	1
20-24	29
25-29	29
30-34	29
35 Yaş ve Üzeri	63
Toplam	151

Tablo 2

Gebelik Haftası	Gebe Sayısı
15 Haftanın Altı	12
15-16	226
16-17	444
17-18	397
18-19	281
19-20	124
20 ve Üzeri	120

Tablo 3'de riski pozitif olan gebelerin vücut ağırlıklarına göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 3

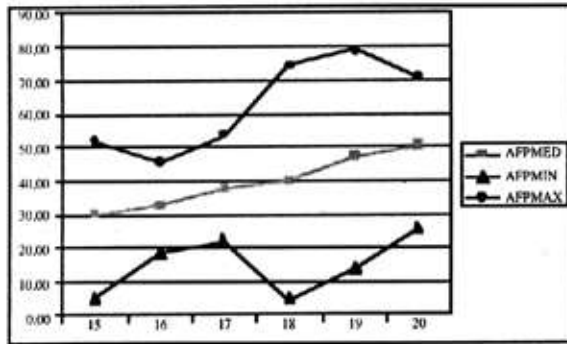
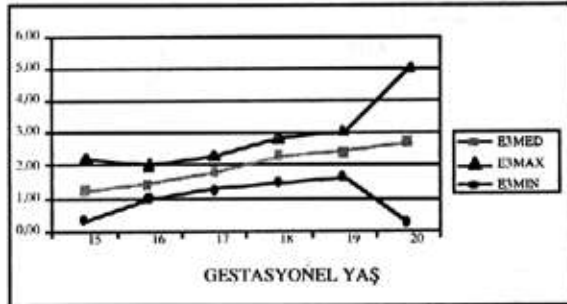
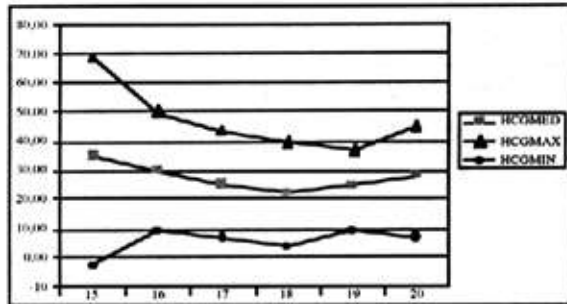
Vücut Ağırlığı	Riski (+) Olan Gebe Sayısı
50 Kg Altı	11
50-54	12
55-59	43
60-64	30
65-69	25
70-74	12
75 Kg ve Üzeri	18

Anamnezi riskli görülen grup Tablo 4'de verilmiştir. İncelenen kadınların 50'sinde (%3) anomalili doğum öyküsü saptanmıştır.

**Tablo 4:** Risk gruplarının dağılımı

Risk Grupları	N
Yakın akraba evliliği	160
35 yaş	240
Daha önce anomali doğum öyküsü	50
İlaç kullanımı (Epdantoin, Mollasin)	20
Toplam	470

Olguların gebelik haftasına göre MSAFP, MShCG, MSuE3'ün o haftadaki median değerleri ile ilişkisi Şekil 1-2-3'de gösterilmiştir.

**Şekil 1:** MSAFP Eğrisi**Şekil 2:** MSuE3 Eğrisi**Şekil 3:** MShCG Eğrisi

Anomaliyle sonuçlanan 28 gebe saptanmıştır. Bunların 5'i multipl konjenital anomali, 6'sı abortus, 8'i Down Sendromu, 7'si nöral tüp defekti (NTD), 1'i Edward Sendromu, 1'i Patau Sendromudur. Bunların yanısıra 1 tane de intrauterin ölüm saptanmıştır.

AFP değeri 2.5 ve üzeri olan 27 hasta, NTD açısından riskli kabul edilip, bunlara ultrasonografi uygulanmıştır. USG ile tespit edilen 7 NTD'li hastanın 3'ünde AFP değeri 2.5 ve üzerinde (1 anensefali, 1 sol ventrikülomegali, 1 spina bifida), 4'ünde AFP değeri 2.5 altında (4 hidrosefali) gerçekleşmiştir. Bu NTD'lerinin 2'si spontan abortusla, 5'i istemli küretajla sonuçlanmıştır.

**Tablo 5:** AFP değerine göre nöral tüp defekti açısından sonuçlar

	Tüm Grup	< 35 Yaş	≥ 35 Yaş
Toplam	1644	1404 (%85.3)	240 (%14.7)
AFP'si 2.5 ve üzeri	27 (%1.6)	21 (%1.4)	6 (%2.5)
NTD	7 (%26)	5 (%24)	2 (%33)

NTD açısından riskli (AFP > 2.5 MoM) bulunan toplam 27 gebe %1.6'lık bir orana karşılık gelmektedir. Bu oran 35 yaş altında %1.4, 35 yaş ve üstünde %2.5 olarak bulunmuştur. Toplam 7 adet NTD anomali teşhis edilmiş olup tüm riskli gruba göre %26, 35 yaş altı riskli gruba göre %24, 35 yaş ve üstü riskli gruba göre ise %33 oranı tespit edilmiştir.

NTD'li 7 gebemizden ikisi açık NTD olduğu için tesbiti, kapalı olan 5 NTD'ne göre daha kolay olmuştur. MSAFP artışı kapalı NTD'lerinde saptanamamıştır.

NTD insidansı; toplam 7 gebelikte görüldüğünden, 7/1644 (4.2/1000) olarak bulunmuştur. 35 yaş altında 5/1404 (3.5/1000), 35 yaş ve üstünde ise 2/240 (8.3/1000) olarak hesaplanmıştır.

35 yaşından itibaren Down Sendromu riski süratle arttığından, bu konuda başka çalışmalarda olduğu gibi 35 yaş sınır olarak kabul edilmiş. 35 yaş altındaki kadınlar (n=1404) ile 35 yaş ve üzerindeki (n=240) iki ayrı grup halinde Tablo 6'da gösterilmiştir. Aynı tabloda, ayrıca riskli (+) olgular ile, üçlü tarama testi 1/270 ve üstü olan patolojik olgular verilmiştir.

**Tablo 6:** Olguların yaş ve gebelik haftasına göre dağılımı

	Tüm Grup	< 35 Yaş	≥ 35 Yaş
Olgu Sayısı	1644	1404 (%85.4)	240 (%14.6)
Yaş Ortalaması	27.57	25.85	37.62
Gebelik Haftası	17.66	17.7	17.45
Risk (+) Olgular Sayı	151 (%9.1)	88 (%6.2)	63 (%26.2)
Yaş Ortalaması		27.2	39.47

Tablo 6'da görüldüğü üzere, toplam 1644 gebenin 151'inde üçlü tarama testi 1/270 oranında ve yüksek düzeyde gerçekleşmiş ve Down Sendromu açısından risk (+) olarak rapor edilmiştir. Riskli gruptan 35 yaşın altında olan hasta sayısı 88 olup, yaş ortalaması 27.2'dir; 35 yaş ve üzerindeki hasta sayısı ise 63'dür ve yaş ortalaması 39.47 olarak saptanmıştır. Risk (+) kabul edilen 151 gebeden 6'sında Down Sendromu, 1'inde multipl konjenital anomali ve 1'inde de NTD görülmüştür. Down Sendromu riski (+) olarak saptanan 6 hastadan 3'ü amniosentezi reddetmiş ve Down Sendromlu bebek sahibi olmuşlardır. 2 Down Sendromlu gebe ise test ile tespit edilememiştir. Diğer yandan 3 gebelik amniosentez sonucuyla sonlandırılmıştır.

35 yaş altı 1404 gebenin 88'i Down Sendromu açısından riskli olarak rapor edilmiş ve bunların 3'ünde Down Sendromu saptanmıştır. Riski (-) olarak değerlendirilen 1316 gebelikten biri de yine Down Sendromlu olarak doğmuştur.

35 yaş ve üstü 240 gebeden 63'ünün riski (+) olarak belirlenmiş ve bu gruptan 3 gebelikte Down Sendromu teşhis edilmiştir. Riski (-) olarak bildirilen 177 gebelikten 1'inde ise Down Sendromu saptanmıştır.

Down Sendromu insidansı, toplam olarak 8 gebelikte görüldüğünden, 8/1644 (4.8/1000) olarak bulunmuştur. 35 yaş altında 4/1404 (2.8/1000), 35 yaş ve üstünde ise 4/240 (16.6/1000) olarak hesaplanmıştır.

Tüm grupta, 151 gebe riski çıkmış ve oranı %9.1 (151/1644) olarak bulunmuştur. 35 yaş altında bu oran %6.2 (88/1404) civarında iken, 35 yaş ve üzerinde %26 (63/240) gibi yüksek bir değere ulaşmıştır.

Down Sendromu açısından tespit oranımız tüm

grupta %75 olarak gerçekleşmiş, 35 yaş alt ve üstünde tesbit oranı aynı bulunmuştur.

Down Sendromun açısından yanlış (+)'lik, tüm grupta %8.8, 35 yaş altında ise %6 olarak hesaplanmıştır. Bütün çalışmalarda olduğu gibi, 35 yaş ve üzerindeki grupta değer %25.4 oranına ulaşmıştır.

**Tablo 8:** Üçlü tarama testinin elde edilen sonuçlara göre sensitivite, spesifite, (+) ve (-) prediktivite oranları

	<35 Yaş	≥35 Yaş	Tüm Olgular İçin
Sensitivite	75	75	75
Spesifite	94	74.5	91.1
Pozitif Prediktivite	3.4	4.7	4
Negatif Prediktivite	99.9	99.4	99.8

Tablo 8'de gebelerin, elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, tüm yaş, 35 yaş altı ve 35 yaş üstü gruplarına göre sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri verilmiştir. Buna göre tüm yaş grubundan üçlü tarama testinin sensitivitesi %75, spesifitesi %91.1, (+) prediktivitesi %4 ve (-) prediktivitesi %99.8 olarak bulunmuştur. 35 yaş altı grubunda ise sensitivitesi %75, spesifitesi %94, (+) prediktivitesi %3.4, (-) prediktivitesi %99.9 olarak hesaplanmıştır. Son olarak 35 yaş ve üstü grubunda sensitivite %75, spesifite %74.5, (+) prediktivite %4.7 ve (-) prediktivitesi %99.4'dür.

1 gebede Edward, 1 gebede Patau sendromu saptanmış olup, her ikisinde de daha önceden anomalili doğum öyküsü vardır. Ayrıca bunların üçlü tarama testlerinde AFP, hCG, uE3 düzeyleri çok düşüktür. Bu nedenlerle amniosentez yapılmış, her ikisi karyotip sonucuna göre, ailenin isteği üzerine terapötik abortusla sonuçlandırılmıştır.

**Tablo 7:** Üçlü tarama testi sonuçlarının Down Sendromu açısından özeti.

	Tüm Grup	< 35 Yaş	35 Yaş
Toplam Taramalar	1644	1404	240
Toplam Down Sendromlu	8 (4.8/1000)	4 (2.8/1000)	4 (16.6/1000)
Üçlü Tarama Testi = 1/270	151	88	63
Test(+)	151/1644 (%9)	88/1404 (%6.2)	63/240 (%26)
Belirlenen Down Sendromu Tespit Oranı	6 6/8 (%75)	3 3/4 (%75)	3 3 / 4 (%75)
Yalancı (+)'lik Oranı	145 145/1636 (%8.8)	85 85/1400 (%6)	60 60/236 (%25.4)





Üçlü tarama testi risk oranının, tüm anomaliler için değerleri aşağıdaki gibidir.

Triple Test			
	> 1/270	<1/270	Toplam
Anomali var	9	13	22
Anomali yok	142	1480	1622
	151	1493	1644

Sensitivite: %40.9

Spesifite: %91.2

(+) Prediktivite: %5.9

(-) Prediktivite: %99.1'dir.

### TARTIŞMA

Koruyucu hekimlik, çağdaş tıbbın temel amaçlarındandır. Bu tarama testleri de, ucuz ve kolay uygulanmaları nedeniyle koruyucu hekimlikte önemli yer alır.

Maternal serumdan yapılan tarama testleri prenatal tanıya daha ucuz ve kolay ulaşabilmek için gerekli olan bir ihtiyaçtan doğmuştur. Özellikle Down Sendromu, NTD gibi hem aileyi ve hem de hekimlerle birlikte tüm toplumu ilgilendiren bir konuda titiz davranılması gerekmektedir. Amaç en erken ve en kolay yoldan aileyi bu konuda aydınlatmak ve gerekeni yapmaktır.

NTD'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hem çevresel hem de genetik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Multifaktöriyel olduğu ise bugün için en çok kabul gören görüştür. NTD'de poligenik kalıtım modeli benimsenmektedir.

Gebelik öncesi annenin vücut ağırlığı ile NTD arası ilişki araştırılmış ve ağırlık arttıkça NTD'li çocuk doğurma riskinin de arttığı bildirilmiştir. Özellikle 80 kg üzerindeki kadınların riskli grup olduğu ve artan kilo ile riskin de giderek artacağı söylenmiştir (5,6). Çalışmamızda araştırma kapsamına alınan kadınların %44'ünün gebelik öncesi vücut ağırlıkları 51-60 kg arasında tespit edilmiştir. NTD saptanan 2 gebenin ise gebelik öncesi ağırlığı 70 kg üzerinde, 5 gebenin ağırlığı 70 kg altında bulunmuştur.

NTD'li veya Down Sendromlu gebelerimizin hiçbirinde akrabalık, anomalili doğum öyküsü ve ilaç kullanımı saptanmamıştır. Yalnız Edward ve Patau Sendromlu 2 gebemizde daha önceden anomalili doğum öyküsü saptanmıştır.

NTD taramasında, gebeliğin 16-20 haftaları arasında bakılan MSAFP yaygın olarak kullanılmaktadır. Bundan sonraki haftalarda, MSAFP değer taşımamaktadır. Hatta ideal olarak 16-18 gebelik haftalarında bakılması önerilmektedir. Çünkü ilerleyen gebelik haftaları ile fetal serum AFP ve amniotik sıvıdaki AFP düzeyleri arasında senteze bağlı olarak giderek düşmekte, buna karşın MSAFP; artan difüzyon düzeyi nedeniyle giderek artmaktadır. Bu nedenle de ilerleyen gebelik haftalarında açık NTD bulunmadığı durumlarda da yüksek çıkarak yanlışlığa neden olabilir (1,7). Bizim çalışmamızda, 14-22 gebelik haftaları arasında triple test yapılmıştır. Gebelik haftası tayinleri ultrasonografik yaşa göre (BPD ölçümüyle) belirlenmiştir. Birçok çalışmada da gebelik yaşını tespit etmede BPD ölçümüyle ultrasonografik gebelik yaşı tespit etmenin, son adet tarihi dikkate alınarak tespit edilen gebelik yaşına göre daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (3,8,9).

Maternal serumda tarama testleri ve USG gibi noninvasiv yöntemlerin amacı morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların prenatal tanısındaki riskleri belirleyerek; amniosentez-kordosentez gibi tanı koydurucu, ancak invaziv yöntemlerin kullanılmasının en aza indirilmesidir. MSAFP ile şüphelenilen gebelerde ise tekrar USG yapıldığında sensitivitesi %100 çıkmıştır (10).

Diğer birçok çalışmada da MSAFP ile taranarak, şüpheli vakalara yapılan USG'nin daha duyarlı olduğu gösterilmiş ve tarama testinden sonra USG önerilmiştir. Kapalı spina bifidalarında ise lezyon kapalı olduğundan ASAFP ve MSAFP yükselemeyeceği düşünülürse USG daha fazla yardımcı olabilir.

MSAFP tarama testinde günümüzde kabul edilen üst sınır 2-2.5 MoM'dur. Bizim çalışmamızda da MSAFP 2.5 ve üzeri olup dolayısıyla NTD riski olan tüm gebelere ultrasonografik inceleme yapılmıştır. Gebelere yapılan USG, NTD açısından tanımlayıcı bulunmuştur. Çalışmada USG'nin sensitivite ve spesifitesi, nöral tüp defektlerinin tanısında %100 olarak saptanmıştır. USG'de 4 hidrosefali, 1 spina bifida, 1 ventrikülomegali, 1 anensefali saptanmıştır. Bunlardan 2'sinde spontan abortus gelişmiş, 5'inde gebelik sonlandırılmıştır. 7 NTD'nin 5 tanesi (%71.4'ü) 35 yaş altındaki, 2'si 35 yaş ve üzerinde (%28.6) saptanmıştır.

AFP, 2.5 veya üzerinde olan 27 hastadan; 2'sinin multipl konjenital anomali, 3 tanesinin de NTD ile neticelendiği görülmüştür.

Literatürde MSAFP'ye ait sensitivite %76.9, spesifite %99, pozitif prediktivite %83.3, negatif prediktivite %99 olarak saptanmıştır (3). Çalışmamızda alınan sonuçlara göre testin MSAFP'ye ait hassasiyeti (sensitivitesi) %42.8, seçiciliği (spesifite) %98.5, testin pozitif prediktive değeri %11, negatif prediktive değeri de %99.7 olarak bulunmuştur. Sensitivitenin düşük çıkması, 5 vakamızın kapalı NTD olmasıyla açıklanabilir. Bu 5 vakanın 4'ünde AFP değeri 2.5 MoM'un altında saptanmıştır. Testin spesifite ve negatif prediktive değerleri ise literatürle uyumlu bulunmuştur (3,11). Sonuçta bu testin NTD olmayan vakaların saptanmasında daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda NTD olmamasına rağmen, MSAFP'nin yüksek olduğu gebeliklerde intrauterin gelişme geriliği, abortus, intrauterin eksitus veya diğer anomalilerin yüksek olduğu bildirilmektedir (1,12). İkinci trimester MSAFP yüksekliğinin kötü perinatal sonucun habercisi olabileceği ileri sürülmektedir (13). Bizim çalışmamızda da MSAFP düzeyi yüksek olan 2 gebelik multipl konjenital anomali ile sonuçlanmıştır.

MSAFP'nin ortalama %80 oranında NTD riskini belirlediği bilindiğine göre, %20 yanılma payı olabileceği söylenebilir. Ayrıca genellikle kapalı NTD'de hidrosefali ve ventrikülomegali oluşmaktadır. Kapalı spina bifida olgularında MSAFP yükselememektedir. Nitekim bu vakalarımızda da muhtemelen kapalı spina bifida olduğundan, MSAFP artışı tespit edilememiştir.

Down Sendromu açısından yalnız 35 yaş ve üzerini riskli kabul ederek, diğer genç gebelere herhangi bir girişimde bulunmamak, doğru bir yaklaşım değildir, çünkü özellikle %70-75 arasında Down Sendromlu gebeliklerin; 35 yaş altında olduğu bilindiğine göre, bu grubu ihmal edip, diğer gruba amniyosentez önermek, hekimin sorumluluğundadır. Üçlü tarama testinin rutin prenatal tanıda kullanılmasıyla 35 yaş altındaki gebelere de Down Sendromu riski hakkında bir fikir verilmiş ancak, bununla beraber birçok an-

nede gereksiz yere tedirgin edilmiştir. Testin tespit oranı artıp, yanlış (+)'lik oranı azaldıkça, bu sorun bir miktar hafifleyebilecektir.

Bu konuda literatürde yeralan son çalışmalar tarih sırasına göre değerlendirildiğinde, tespit oranının 35 yaş ve üzeri için %71 ile %100 arasında, tüm yaş grupları için ise %48 ile %90 arasında değiştiği görülmektedir (14-15). Down Sendromu yönünden riski yüksek olarak rapor edilen vakaların oranı ise en fazla %6.6, en az % 3.2'dir. Bu yayınlar, belirtilen parametreler yönünden aralarında mukayese edilirken, en önemli farkın kabul edilen risk sınırı (cutoff değeri) olduğu göze çarpmaktadır. Cheng (16) ve Haddow (17) sırasıyla 1/195 ve 1/190'i kullanırken, diğerleri sınırı 1/250 olarak kullanılmaktadır. Haddow ve Wald değerlendirmede üçlü tarama testinden elde edilen neticeleri doğrudan kullanmamış, neticesi riskli olanların gebelik haftası ve fetüsün canlılığı USG incelemesi ile kontrol ederek, gebelik haftası uyumlu bulunmayanlarda, USG ile belirlenen gebelik haftasına göre yeniden değerlendirme yapmış ve bu verileri kullanmıştır.

Bizim çalışmamızda 8 Down Sendromlu vakamızın 6'sı tarama testi riskli olan gruptan çıkmış ve böylece tespit oranımız, vakamız az olmasına karşın %75 olarak bulunmuştur. Bu değer daha önceki çalışmalarda elde edilen değerlerle uyumludur. Yine aynı şekilde yalancı (+)'lik oranımız %8.8 olarak bulunmuş ve literatüre göre bir miktar yüksek çıkmıştır. 35 yaş altındaki gebelerde ise çalışmamızda tespit ve yanlış (+)'lik oranı sırasıyla %75 ve %6 olarak hesaplanmış ve bu değerler Burton ve arkadaşlarının (14) bulmuş oldukları değerlere yakın çıkmıştır (%83, %5.8). 35 yaş ve üzerindeki grupta ise 3 Down Sendromu vakamız olduğu için tespit oranımız %75 olarak çıkmıştır. Yanlış (+)'lik oranı ise yaşla birlikte olması gereken artışı göstermiş ve %25.4 olarak bulunmuştur. Diğer birçok çalışmada 25 yaş altında bu oran %2 bulunurken, 30 yaşında %5'e, 35 yaşında %13'e ve 40 yaşında %41'e yükselen bir yanlış (+)'lik oranı vermektedir.

Çalışmamızda, tarama testi sonucunda riski yüksek (+) çıkan ve yaşı 35'in üzerinde olan tüm gebelere amniyosentez önerilmiş, ancak 102 hastamız bu girişimi kabul etmiştir. Reddeden 102 hastamız



mümkün olduğu kadar sık kontrollere çağrılarak takip edilmiştir. Amniyosentez işlemini kabul oranımız, tüm yaş grubunda %33.3 olarak bulunmuştur. Bu oran yurtdışında yapılan çalışmalarda minimum %69 ve maksimum %89 olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeni, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumuyla farklı bir hasta grubuna sahip olmamızla açıklanabilir.

Down Sendromu ile birlikte fenotipik anomaliler olacağı için, etkilenen gebeliklerde USG'nin faydalı olacağı tartışılmaz. Seri olarak yapılacak USG ölçümleri, Down Sendromu teşhisini kolaylaştıracaktır.

BPD'nin kullanılması testin hassasiyetini arttırmakla beraber, AFP kullanılarak yapılan NTD risk ölçümlerinde ultrasonografik gestasyon yaşı tayinlerinin kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle spina bifida teşhis edilmişse BPD'nin daha küçük bir ölçüm verebileceği 1980 yılında Wald ve arkadaşları tarafından bildirilmektedir. Femur ölçümünün, Down Sendromlu bebeklerde daha düşük çıkması nedeniyle, gebelik haftası tayininde bunun çok fazla kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Diğer bir yayında üçlü tarama testinin trizomi 18 teşhisinde de kullanılabileceği söylenmiştir (18). Triploidi durumlarında da E3 ve hCG'nin daha küçük seviyelerde ölçüldüğü, missed abortuslarda ise AFP değerinin yüksek, E3 değerinin daha düşük çıkabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızdaki Edward ve Patau Sendromlarının, üçlü tarama değerleri düşük çıkmıştır.

## SONUÇ

Üçlü tarama testinin; Down Sendromu, NTD ve diğer anomalilerin prenatal tanısında, çok önemli bir basamak olduğu ve faydasının her geçen gün arttığı bir gerçektir. Ancak, sadece üçlü tarama testine bağlı kalarak, anomali gibi önemli bir konuda karar vermek doğru değildir. Riski belirledikten sonra, aileye bunun amniyosentez ile açığa kavuşturulması gerektiği anlatılmalı ve test (+)'liğinin %100 anomalili gebelik anlamına gelmediği izah edilmelidir. Bunun yanında USG'nin hala ehil ellerde, en önemli diagnostik araç olduğu ve hiçbir komplikasyonun olmayışı nedeniyle, alternatif olduğu söylenebilir. Testi riskli

çıkmayan gebeye ise korkulacak birşey olmadığını belirterek onu tamamen rahatlatılmak ise doğru değildir. Az da olsa hala bir riskin mevcut olduğu anlatılmalı ve rutin kontrollere gelmesi tavsiye edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Creasy and Resnik (1994). Maternal Fetal Medicine Principles and Practice. In: Simpson JL, Elias S: Prenatal diagnosis of genetic disorders. 6:61-88
2. Spencer K, Macri JN, Anderson RW, Aitken DA, Berry E, Crossley JA, Wood PJ, Coombes EJ, Stroud M, Worthington DJ, Doran J, Barbour H, Witmnot R. (1993). Dual analyte immunoassay in neural tube defect and Down's syndrome screening: Results of a multicenter clinical trial. *Ann Clin Biochem* 30:394-401.
3. Başer İ, Ergun A, Küçük T, Dilek S, Orhan E, Papuççu R, Ülgenalp İ. (1995). GATA Obstetrik popülasyonunda üçlü tarama testi sonuçları: Türkiye Klin. Jinekoloj. 5:15-19.
4. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE and Haddow JE. (1990). Second trimester levels of maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin in pregnancies affected by fetal anencephaly and open spina bifida. *Prenat Diag.* 10:733-37.
5. Shaw GM, Velice EM, Schaffer D. (1996). Risk of neural tube defect in affected pregnancies among obese women *JAMA (US)* 10:275(14):1093-6.
6. Werlen MM; Louik C; Shapiro S. (1996). Mitchell AA.: Stone Epidemiology Unit, Boston University school of public health, Brookline, MA 02146, USA Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects *JAMA (US)* 275(14) 1089-92.
7. Aydın K. (1992). Prenatal Tanı ve Tedavi (içinde): Şentürk L, Hekim N.: Prenatal tanıda noninvaziv yöntemler. 5:41-51.
8. Denise M, Main MD and Michael T., Mennuti MD. (1986). Neural tube defects: Issues in prenatal diagnosis and counselling. *J of Am Coll of Obstet Gynecol.* 67:1-15.
9. Haddow JE. (1990) Prenatal Screening for open neural tube defects down's syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatal.* 14:488-495.
10. Chan A, Robertson EF, Haan EA, Ranieri E, Keane RJ. (1995). The Sensitivity of Ultrasound and serum alpha fetoprotein in population. Based antenatal screening for neural tube defects. South Australia 1986-1991. *Br J Obstet Gynecol.* 102(5):270-6.
11. Marnie LM, Roseanna MW, Nathan S: Sensitivity and specificity of screening for Down's syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated oestriol and maternal age. *Obstet Gynecol* 1991;77:63-65.
12. Katz UL, Chersheir NC, Cefalo RC. (1990). Unexplained elevations of maternal serum alpha fetoprotein *Obstet Gynecol Survey.* 45:719-723.
13. Gross SJ, Phillips OP, Shulman LP, Bright NL, Dungan JS, Simpson JL and Elias S. (1994). Adverse perinatal outcome in patients screen. Positive for neural tube de-



- fects and fetal Down's syndrome. *Prenatal Diag.* 14: 609-13.
14. Burton BK, Prins PS, Verp MS. (1993). A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum AFP, hCG, uE3. *Am J of Obstetrics and Gynecology.* 169,526-530.
  15. Wald NJ, Kennard A, Densen JW, et al. (1987). Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration for Down's syndrome. *Br J Obstetrics and Gynecology.* 94,274-76.
  16. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, et al. (1993). A prospective evaluation of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum AFP, hCG, uE3. *Obstetrics and Gynecology;* 81 (1): 72-76.
  17. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. (1992). Prenatal screening for Down syndrome with use of maternal serum makers. *N Engl J Med;* 327:588.
  18. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, et al. (1992). Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using AFP, uE3 and hCG. *Prenatal Diag.* 12,925-30.