



DOWN SENDROMU TARAMA TESTİ (1. TRİMESTER)

Diğer adları: İkili tarama testi, İkili test.

Kullanım amacı: Fetüste Down sendromu ve trizomi 18 bulunma olasılığının ve bu hastalıklar için ileri inceleme yaptıırma ihtiyacının bulunup bulunmadığının belirlenmesi amacıyla kullanılır.

Genel bilgiler:

- Genel olarak ikinci trimestirdeki prenatal taramanın 16–18. haftalar arasında uygulanması tavsiye edildiği halde, mevcut risk değerlendirme programları 15–20 ve hatta daha ileri haftalar için de risk hesaplaması yapabilme olanağı vermektedir. Tarama sonucunun pozitif çıkması halinde yapılacak işlemlerin de ilave vakit gerektirmesi ve ilerleyen haftalarda karar verme sürecinin daha da zor hale gelmesi, birinci trimestirde uygulanabilecek tarama testlerinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.
- Birinci trimestirde uygulanan tarama testinde, maternal serum örneğinden yapılan free β -hCG ve PAPP-A (**P**regnancy **A**ssociated **P**lasma **P**rotein-**A**) ölçümlerine ek olarak ultrasonografik inceleme ile yapılan fetüsün ense saydamlık ölçüm sonucu da kullanılır. Normal gebelerle karşılaştırıldığında, Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerin serumundan 11–14. haftalar arasında yapılan analizlerde, PAPP-A (**P**regnancy **A**ssociated **P**lasma **P**rotein-**A**) konsantrasyonu düşük, free β -hCG konsantrasyonu ise yüksek bulunur.
- Birinci trimestir tarama testinin maternal serumda ölçülen parametrelerinden hCG ile ilgili genel bilgiler için Bk. DOWN SENDROMU TARAMA TESTİ (2. TRİMESTER). Birinci trimestir Down sendromu tarama testi kapsamında, intakt hCG şeklinde kullanıldığında, tek başına belirleme gücü 11. haftada çok düşük (%5) olduğu halde, 13. haftada makul bir seviyeye (%41) yükselir. Bu dönemde, serbest β hCG alt ünitesi şeklinde kullanıldığında belirleme gücünün daha yüksek olduğu görülmektedir. Serbest β -hCG'nin tek başına, Down sendromlu fetüsleri belirleme oranı 10. haftada %19, 13. haftada %44'tür. Serum free β hCG konsantrasyonu, birinci trimestir Down sendromu tarama testi kapsamında kullanıldığı dönem boyunca, yani 11–14. Haftalar arasında lineer bir düşüş gösterir.
- Diğer maternal serum parametresi olan **PAPP-A**, çinko bağlayan, büyük molekül ağırlığına sahip, tetramer yapısında bir glikoproteindir. İlk kez 1974 yılında gebelerin serumundan izole edildiğinden gebelikle ilişkili plazma protein-A olarak adlandırılmıştır. Başlangıçta plasenta kaynaklı, homotetramer yapılı bir protein olduğunun düşünölmüş olmasına rağmen



men, daha sonra yapılan araştırmalar, gerçek PAPP-A molekülünün homodimer yapısına sahip olduğunu ve yine dimer yapısındaki eozinofil major bazik proteinin proformu (proMBP) ile kovalent bağlı olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. Her iki protein de plasentada ancak farklı hücrelerde sentez edilir. RT-PCR tekniği kullanılarak yapılan araştırmalar, PAPP-A ve proMBP mRNA'larının plasenta ile karşılaştırıldığında, çok daha düşük miktarlarda olmakla birlikte, çeşitli başka dokularda da bulunduğunu göstermiştir. Osteoblastlar, kemik iliğinin stromal hücreleri, overlerin granuloza hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri, PAPP-A retimi yapan diğer hücreler olarak sayılabilir. PAPP-A, proteolitik aktiviteye sahip bir metalloproteinazdır. İnsülin Like Growth Faktör'lerin (IGF) biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için serbest hale geçebilmelerini sağlamak üzere bağlı buldukları IGFBP'lerden ayrılmaları gerekir. PAPP-A, IGF-I ve II ile bağlanan IGFBP-4'n parçalanmasını sağlayarak, İnsülin Like Growth Faktör'lerin aktif hale gelmelerini sağlar. Klinik uygulamada PAPP-A lmnn en önemli kullanım alanı birinci trimestrde Down sendromu taraması olmakla birlikte, bunun dışındaki fetal anomalilerde de düşük bulunabildiği, intrauterin gelişme geriliği, düşük ve erken doğum gibi komplikasyonlarla karşı karşıya kalan gebelerde de düşük seviyede bulunabildiği gösterilmiştir. Gebelikle ilgili bu kullanım alanları dışında, PAPP-A lmnn koroner kalp hastalığı olan kişilerde miyokardial hasarın değerlendirilmesi amacıyla kullanım potansiyeli taşıdığı da düşünülmektedir.

Serum PAPP-A konsantrasyonu gebelik sırasında birinci trimestrde sratlı bir artış gösterir. Mevcut araştırmalardan birinde, gebeliğin 9. haftasında 402,5 mIU/L olan PAPP-A medyan konsantrasyonunun 13. haftada 4034 mIU/L'ye yükseldiği belirlenmiştir. Gebelik haftasına göre değişiklik göstermekle birlikte, Down sendromlu fet taşıyan gebelerde PAPP-A için ortalama MoM değerinin genellikle 0,5'ten düşük bulunduğu görülmektedir. Gebeliliğin 11. haftasında tek başına Down sendromunu belirleme oranı %58 olduğu halde, 13. haftada yaklaşık yarı yarıya dşeerek %27'ye iner.

Birinci trimestrde Down sendromu taraması amacıyla kullanılabilircek en uygun maternal serum parametrelerinin PAPP-A ve free beta-hCG olduğu bildirilmektedir. Çeşitli araştırmalar, bu kombinasyon ile %5'lik yalancı pozitiflik oranıyla, Down sendromu vaklarının %60-68 arasında değişen kısmının belirlenebileceğini göstermiştir.

- Diğer yandan, **ense saydamlığı** (nuchal translucency) olarak adlandırılan, fetüsün servikal omurgası ile cilt altı arasındaki mesafenin de Down



sendromlu fetüslerde arttığı ve yalnızca bu ölçüm neticesine dayanılarak Down sendromu vakalarının %60'a yakın kısmının %5 yalancı pozitiflik oranı ile belirlenebileceği bildirilmiştir. Yalnızca Down sendromuna spesifik bir bulgu olmamakla birlikte, bu bilgi bize ense saydamlık ölçümünün Down sendromu taramasında tek başına en yüksek belirleme gücüne sahip parametre olduğunu göstermektedir. Ultrasonografi bulgularının ve kan analiz neticelerinin, Down sendromu riskinin araştırılması amacıyla, tek başlarına arzu edilen performans düzeyine ulaşamaması nedeniyle bu iki grup bulgunun bir arada kullanılması denenmiştir. Wald ve Hackshaw isimli araştırmacıların 1997 yılında yayınladıkları araştırmanın sonuçları, birinci trimestrde ultrasonografik inceleme ve biyokimya bulgularının beraberce kullanılması halinde Down sendromu taramasında %85 belirleme oranına ulaşılabileceğini ve yalancı pozitiflik oranının ise yine %5 civarında kalacağını göstermiştir.

- **İkiz gebeliklerde** testin performansının daha düşük olabileceği dikkate alınmalıdır. İkiz gebeliklerin yaklaşık üçte birinin monozigotik, üçte ikisinin dizigotik olduğu dikkate alınarak yapılan teorik hesaplamalar, ikiz gebeliklerde Down sendromlu bebek doğurma riskinin %67 daha yüksek olabileceğini düşündürse de, mevcut yayınlar gerçek yaşamda oranın bu kadar yüksek olmadığını göstermektedir. Yayınlardan birinde bu oranın tekiz gebeliklere göre yalnızca %20 oranında yüksek olduğu bildirilirken, bir başka yayında ise anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir. Bu durum, her biri düşük riskini artıran iki özellik olan Down sendromu ve ikiz gebeliğin bir araya gelmesinin, canlı doğum olasılığını azaltması ile izah edilmektedir. Monozigotik ikiz gebeliklerde her iki fetüs de etkilendiği halde, dizigotik ikiz gebeliklerde yalnızca bir fetüs etkilenmektedir. Yalnızca bir fetüsün Down sendromlu olup, diğerinin normal olması, testin performansını belirgin derecede azaltmaktadır. Bütün bu sorunlar nedeniyle ikiz gebelikler için yapılan Down sendromu riski hesaplaması sonucu "yaklaşık risk" veya "psödorisk" olarak adlandırılmakta ve neticenin rapor edilmesi sırasında bu ifadelerin kullanılması önerilmektedir. İkiz gebelikler için yapılan değerlendirmenin zayıf yönleri göz önüne alınırsa, üçüz hatta dördüz gebelikler için yapılacak değerlendirmelerin çok daha az güvenilir olacağı açıktır. Bazı değerlendirme programları, birinci trimestrde uygulanan prenatal tarama testi için değerlendirme raporu düzenlenmesine izin vermemektedir.
- Çalışma hamileliğin 11. haftasının başlangıcı ile 13. haftasının sonu arasında yapılabilir. Yapılan risk hesabını etkilediği için aşağıdaki bilgilerin doğru bir şekilde alınması çok büyük önem taşır.



- Gebenin doğum tarihi,
- Vücut ağırlığı,
- Son adet tarihi,
- Son yapılan ultrasonografik incelemenin tarihi,
- Son yapılan ultrasonografik incelemede belirlenen CRL değeri ve buna göre hesaplanan gebelik haftası,
- Nuchal translucency (NT) değeri
- Fetüs sayısı,
- Normal gebelik veya IVF gebeliği olduğu
- Sigara içilip içilmediği

Test sonucunun yorumu:

- Down sendromu ile ilgili olarak yapılan risk değerlendirmesinde hesaplanan risk oranının 1/250'den düşük olması halinde taramanın sonucu negatif, bu oranın 1/250'den yüksek olması halinde ise sonuç pozitif olarak değerlendirilir. Trizomi 18 ile ilişkili olarak yapılan risk değerlendirmesinde ise karar verdiren risk oranı 1/100 olarak kabul edilir. Test sonucu yorumlanırken, öncelikle gebelik haftası, anne yaşı, vücut ağırlığı, hamileliğin gerçekleşme şekli gibi rapor hazırlanırken dikkate alınan bütün bilgilerin doğruluğu teyit edilmelidir.
- Literatür bilgileri, PAPP-A ve free β -hCG parametrelerin anne kanındaki ölçüm neticelerine dayanılarak yapılan değerlendirmelerde, Down sendromlu fetüslerin %60–70 kadarının belirlenebildiğini göstermektedir. Bu iki parametreye ek olarak yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik inceleme ile ölçümü yapılan ense saydamlığı (nuchal translucency) parametresinin de değerlendirmeye dahil edilmesi, Down sendromlu fetüsleri belirleme oranı %85'e varan oldukça iyi bir düzeye yükseltmektedir. Yalancı pozitif sonuç verme oranının ise %5–10 arasında değiştiği bildirilmektedir. Anne yaşı ilerledikçe testin hem doğru belirleme oranı hem de yalancı pozitiflik oranı artmaktadır. Test ile ilişkili performans parametrelerinin de gösterdiği gibi sonucun negatif bulunması fetüste defekt bulunmadığının kesin kanıtı değildir. Aynı şekilde bütün tarama testlerinde olduğu gibi, pozitif sonuç da taranan hastalıklardan birinin bulunduğu kanıtı olarak kabul edilemez. Down sendromu ve Trizomi 18 için kesin teşhis yalnızca karyotip analizi ile konulabilir.

Numune: Analiz için kırmızı veya sarı kapaklı tüpe alınan kan örneğinden ayrılan serum kullanılır. En az 500 μ L serum örneği gönderilmelidir. Numunenin nuchal translucency ölçümünün yapıldığı gün alınması gereklidir.

Çalışma yöntemi: ECLIA



Referans aralığı: Hesaplanan riskin 1/250 ve üzerinde olması, gebeliğin trizomi 21 açısından riskli olduğunu gösterir. Trizomi 18 ile ilişkili olarak yapılan risk değerlendirmesinde ise karar verdiren risk oranı 1/100 olarak kabul edilir.