

# Gebelikte Anöploidi Taraması: İkinci Üçayda Biyokimyasal Tarama

*Dr. Atıl Yüksel*  
*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi*  
*TMFTP Derneği*

# Tarama Testlerinin Özellikleri

- Aranan hastalık ciddi olmalıdır.
- Nadir olmamalıdır.
- Hastalığın önlemi ya da tedavisi olmalıdır.
- Test gebe ve eşi tarafından tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- Test ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalıdır.
- Testin kabul edilebilir düzeyde sensitivitesi olmalıdır.
- Testin pozitifliği durumunda ne yapılacağı bilinmelidir.

# Fetal Hastalıklara Yönelik Tarama testlerinde;

- Test gebe tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
  - Test hakkında ön danışma verilmeli, gebenin ve eşinin onayı alınmalıdır.
    - Hatalı pozitiflikler ve hatalı negatiflikler,
    - İnvazif girişimler ve riskleri,
    - Girişim sonrası tanı koyulması durumunda nelerin yapılabileceği,
    - Maliyet

# İkinci Üçay MSAFP Taraması

- MSAFP taraması 1970 li yıllarda başlamıştır.
- Spina bifida ve anensefali sıklığı İngiltere ve Gallerde tarama öncesi 4/1000 lerden, tarama sonrası 3/10.000 lere inmiştir.

15-20 haftalarda: 16-18. haftalar tercih edilmelidir.

EŞİK MSAFP DÜZEYİ  $>2.5$  MoM (2.0 MoM)

## MSAFP TARAMASININ HEDEFİ

Açık NTD

(2.5 MoM ile, %3-5 YPH ile,

açık SB da %80, anensefalide %90)

Batın duvarı defektleri (gastroşizis: %98, omfalosel: %70)

DİĞER ULTRASON BULGULARI

GEBELİĞİN AKİBETİ



Açık NTD (cilt yok)

Anensefalilerin tümü  
Spina bifidaların %80 i  
Sefalosellerin %18 i

Kapalı NTD lerde AS ve MS-AFP normaldir

# Down Sendromu Tarama Testleri

Maternal yaş

Üçlü test

Dörtlü test

Maternal yaş + NT

Maternal yaş + 11-14 serum tarama

Kombine test

İki aşamalı kombine test

Entegre test

Serum entegre test

Ardışık ("sequential") tarama

"Contingent" tarama

cfDNA ile NIPS

# İkinci Üçay Biyokimyasal Tarama

## Maternal yaş ve biyokimya

15-20 haftalarda

Trizomi 21

Trizomi 18

MSAFP:	0.75 MoM	0.65 MoM
hCG:	2.06 MoM	0.32 MoM
$\beta$ hCG:	2.20 MoM	0.33 MoM
uE <sub>3</sub> :	0.72 MoM	0.42 MoM
İnhibin A:	1.92 MoM	0.87 MoM

YPH  
5%

AY - AFP - hCG

59%

AY - AFP - hCG - uE<sub>3</sub>

63%

AY - AFP -  $\beta$ -hCG

63%

AY - AFP -  $\beta$ -hCG - uE<sub>3</sub>

67%

AY - AFP -  $\beta$ -hCG - uE<sub>3</sub> - IA

72%

Cuckle 2001

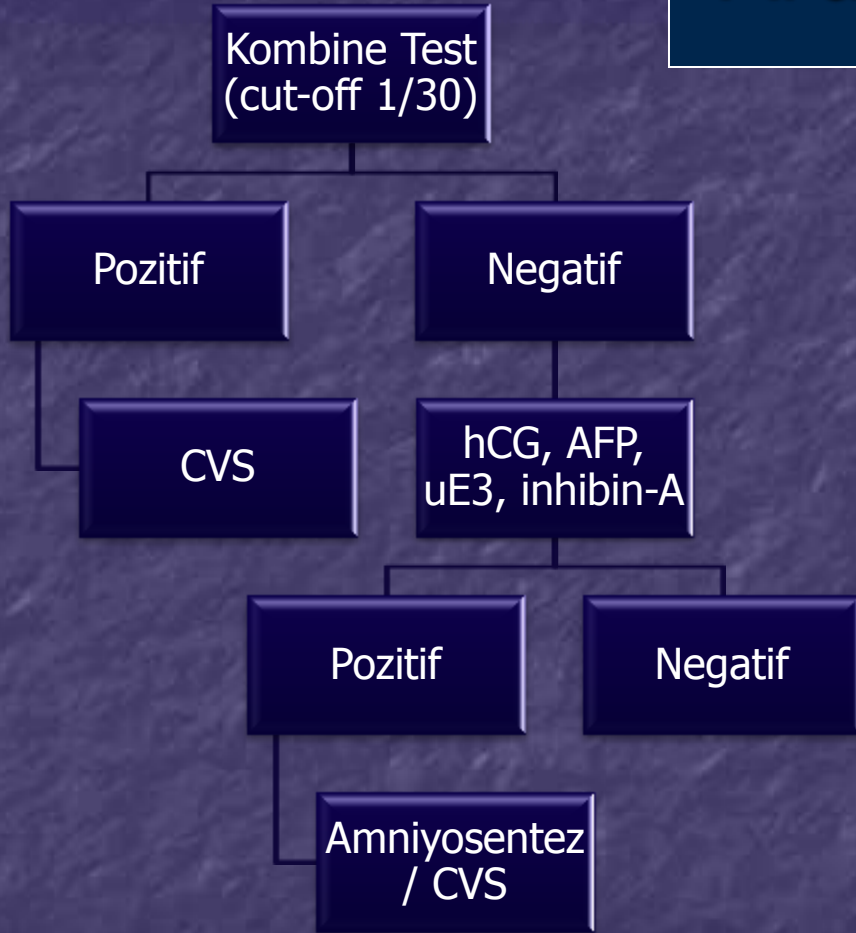
# Entegre Test / Serum ET

11-13 haftada; PAPP-A , NT Ölçümü

15-20 haftada; hCG, AFP, uE3, inhibin-A

SONUÇ İKİNCİ ÖRNEKTEN SONRA  
ALINIR.

# Ardışık (sequential) Test



**Table 3** A comparison of screening performance of a sequential strategy as compared to the first trimester combined test and the full integrated test.

Test	False positive rate, %	Detection rate, %
		At 2.0% FPR
	At 84.3% DR	
First trimester combined	6.0	74.5
Sequential	2.0	84.3
Full integrated	1.2	87.4

DR, detection rate; FPR, false positive rate. Data from Palomaki et al. (9).

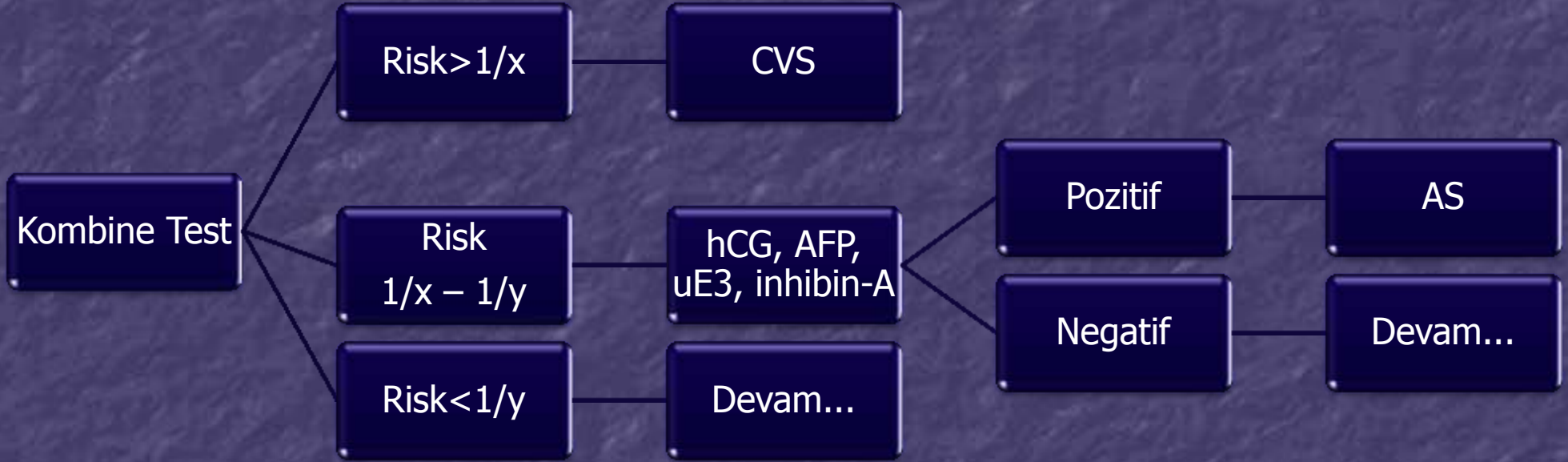
Yüksek yalancı pozitiflik oranını azaltmak için. kombine testin cut-off limiti yüksekte tutulmalıdır. %1 vakada pozitif test sonucu ile CVS yapılır. DS lu fetusların %60 ı ilk %1 lik gruptan, kalan %25-30 u entegre sonucu pozitif çıkan %1-2 lik ikinci gruptan elde edilir.

# Bağımsız Ardışık Test

~~Önce Kombine Test~~

~~Sonra Dörtlü Tarama Testi~~

# Contingent Tarama



Erken tanı avantajı getirir.  
Biraz karmaşıktır ve beş risk grubu vardır.  
Birinci basamakta yüksek risk grubu %1, düşük riski grup %75 civarında olacak şekilde modellenir. Orta risk grubu %25 olguyu oluşturur.  
Klinik pratikteki kullanımını yeterince irdelenmemiştir.

# SURUSS Çalışması, Wald NJ ve ark., 2003

(25 Merkezli, 47 053 tekil gebelik, 101 DS)

Test (all include maternal age)	Measurements	FPR for 85% DR (%)	95% confidence interval (%)
Integrated test	NT and PAPP-A at 10 completed weeks AFP, uE <sub>3</sub> , free $\beta$ -hCG and inhibin-A at 14–20 completed weeks	1.2 (1.3 <sup>a</sup> )	1.0 to 1.4 (1.2–1.4 <sup>a</sup> )
Serum integrated test	Integrated test without NT. PAPP-A at 10 completed weeks	2.7 (4.9 <sup>a</sup> )	2.4 to 3.0 (4.4–5.4 <sup>a</sup> )
Combined test	NT, free $\beta$ -hCG and PAPP-A at 10 completed weeks	6.1 (6.0 <sup>a</sup> )	5.6 to 6.5 (5.5 to 6.5 <sup>a</sup> )
Quadruple test	AFP, uE <sub>3</sub> , free $\beta$ -hCG, inhibin-A at 14–20 completed weeks	6.2	5.8 to 6.6
Triple test	AFP, uE <sub>3</sub> , free $\beta$ -hCG at 14–20 completed weeks	9.3	8.8 to 9.8
Double test	AFP and free $\beta$ -hCG at 14–20 completed weeks	13.1	12.5 to 13.7
NT measurement	NT at 12–13 completed weeks	20.0	18.6 to 21.4

<sup>a</sup> NT and/or serum measurements at 12 completed weeks of pregnancy

# FASTER Çalışması, 2005

- 1999-2002 arasında
  - 38167 gebe
  - 117 DS
  - 15 ABD merkezinde
- 
- NT ölçülememe oranı %7
  - Septalı kistik higromalar dahil değil

Test	DR (%5 FPR ile)
Kombine-11 hf	%87
Kombine-12 hf	%85
Kombine-13 hf	%82
Dörtlü test	%81
“Sequential”	%95
Serum entegre	%88
Entegre	%96

# SURUSS VE FASTER

Table 1 Screening performance (detection rate at a fixed 1% or 5% false positive rate) for the most common tests.

	SURUSS		FASTER	
	Detection rate, %		Detection rate, %	
	At 1% FPR	At 5% FPR	At 1% FPR	At 5% FPR
First trimester combined test	72	86	72	85
Second trimester triple test	56	77	45	69
Second trimester quad test	64	83	60	81
Serum integrated test	73	87	70	86
Full integrated test	86	94	87	95

Data from SURUSS (1) and FASTER (2), two large studies that were designed to compare screening markers across the first and second trimester in the same women. FPR, false positive rate.

- Gebeliğin başında başvuran ve test sonucu için ikinci üçaya kadar bekleyebilecek bir gebede **"tam entegre test"**,
- Erken sonuç almayı tercih eden bir gebede **"ilk üçay kombine testi"**,
- İlk üçayda başvuramayan bir gebede **"dörtlü tarama testi"**,
- KVB imkanı olmayan bir gebede **"dörtlü tarama testi"**,
- NT ölçümü yapılamayacaksa, **"serum entegre test"** mantıklıdır.

# Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening (Review)

*The Cochrane Library* 2012, Issue 6

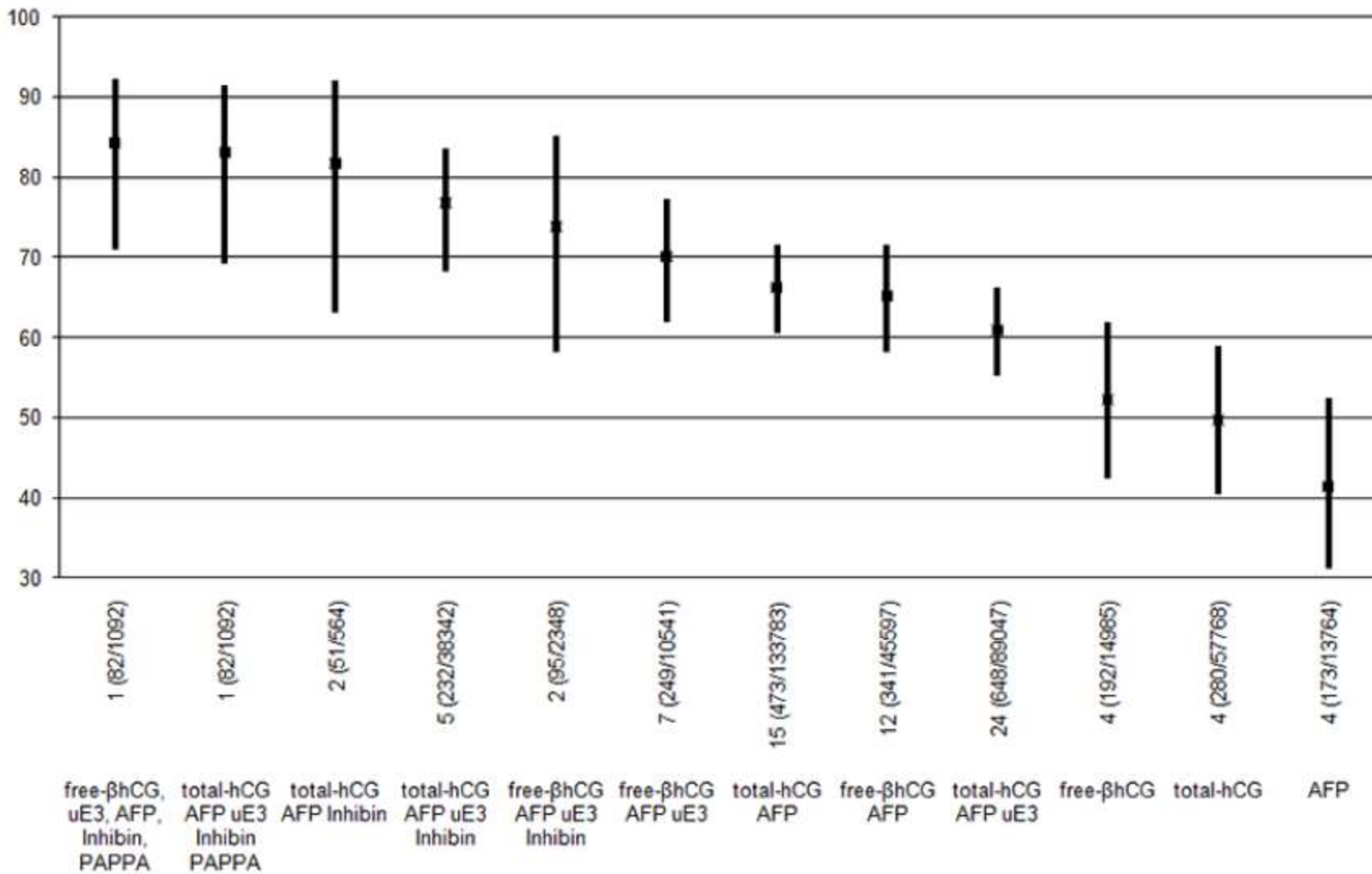
Allred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

- 341.261 gebelikteki 1994 Down Sendromunu kapsayan 59 araştırma,
- Tarama stratejileri;
  - Beşli test: 3 adet
  - Dörtlü test: 5 adet
  - Üçlü test: 12 adet
  - İkili test: 14 adet
  - Tekli (+yaş): 9 adet
  - Tekli (yaş yok): 11 adet

**Figure 11. Detection rates (% sensitivity) at a false positive rate of 5% for the 12 selected test combinations (estimates from summary ROC curves)**



## Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening (Review)

*The Cochrane Library* 2012, Issue 6

Allred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

- Testlerdeki parametre sayısı arttıkça sensitivite artma eğilimindedir.
- İnhibin içeren üçlü, dördü ve beşli testlerin sensitiviteyi daha yüksekse de, bu fark inhibin içermeyenlere göre istatistik olarak anlamlı değildir.
- fβhCG nin total hCG den daha yararlı olduğuna dair belirgin veri yoktur.
- 35 yaşın üzerinde testlerin sensitivitesi düşmektedir.

# Dünyadan Uygulama Örnekleri

- Avrupada genellikle 11-13 hafta tarama testi ön plandadır. Antenatal bakıma geç başvuran gebelerde üçlü/dörtlü tarama testi uygulanmaktadır.
- Kanada (SOGC): %5 YPO ve en az %75 sensitivite önermektedir.
- ABD (ACOG):
  - Erken gebelikte izlenmeye başlanan gebeliklerde entegre / ardışık testler önerilmektedir.
  - NT ölçümü yapabilirlik ve CVS e ulaşılabilirliği tarama modelini belirlerken dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

# Ne Yapalım?

- Ülkemizde tarama testleri ile ilgili "*validation*" çalışmaları çok sınırlı ya da yok.
- Kişi başına milli gelirin 10.000 USD olduğu bir ülkedeyiz milli gelirleri çok daha yüksek ülkelerin ürettikleri sistemleri transfer ediyoruz.
- 11-13 hafta tarama testi ön planda olmalı ve desteklenmelidir.
- Antenatal bakıma geç başvuranlarda, NT ölçümü ile ilgili sorun varsa ve KVB ne ulaşım sorunu varsa dörtlü tarama testi kullanılabilir.
- Entegre / Ardışık testler kullanılabilir.
- cfDNA ile taramaya temkinli geçiş modellenmelidir.