



1. Trimester Tarama Testlerinde Güncel Durum

Dr.H. Berkan SAYAL

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum ABD. Perinatoloji BD.

Tarama Testlerine Neden İhtiyaç Duyulur?



- *Hastalığın artan prevalansı*
- *Hastalıklı bireylerde artmış morbidite ve mortalite*
- *Aileler için yüksek finansal ve psiko-sosyal maliyet*
- *Tanısal testlerin kullanılabilir olması*
- *Gebeliğin sonlandırılabilir olması*

1. Trimesterde Neler Taranabilir?

- Kromozomal anomaliler (Ör: Tri21 vs.)
- Major yapısal anomaliler (Ör: Megacistis vs.)
- Fetal ekokardiografik inceleme
- Maternal kanda cffDNA
- Uterin arter PI, sENG (Preeklampsi)
- Riskli popülasyonda GDM, Adiponectin
- Riskli popülasyonda servikal uzunluk (Preterm eylem)



Anöploidi Taraması

- Kromozomal anomaliler canlı doğumların 1/160' nda meydana gelirler.
- Çoğunluğunu trizomi 21 (1/800 3. trimester, 1/500 2. trimester ve 1/300 1. trimester), trizomi 18 (1/6000) ve trizomi 13 (1/10.000) oluşturmaktadır.
- Çoğu ilerleyen gebelikte kaybedildiği için anöploidi prevalansı ilk trimesterde en yüksektir.
- Saptanabilen erken gebelik kayıplarının yarısından fazlası kromozomal anomalilerdir ve anöploidi, tüm ölü doğum ve neonatal ölümlerin %6-11' nden sorumludur.

Kromozomal Tarama Testleri

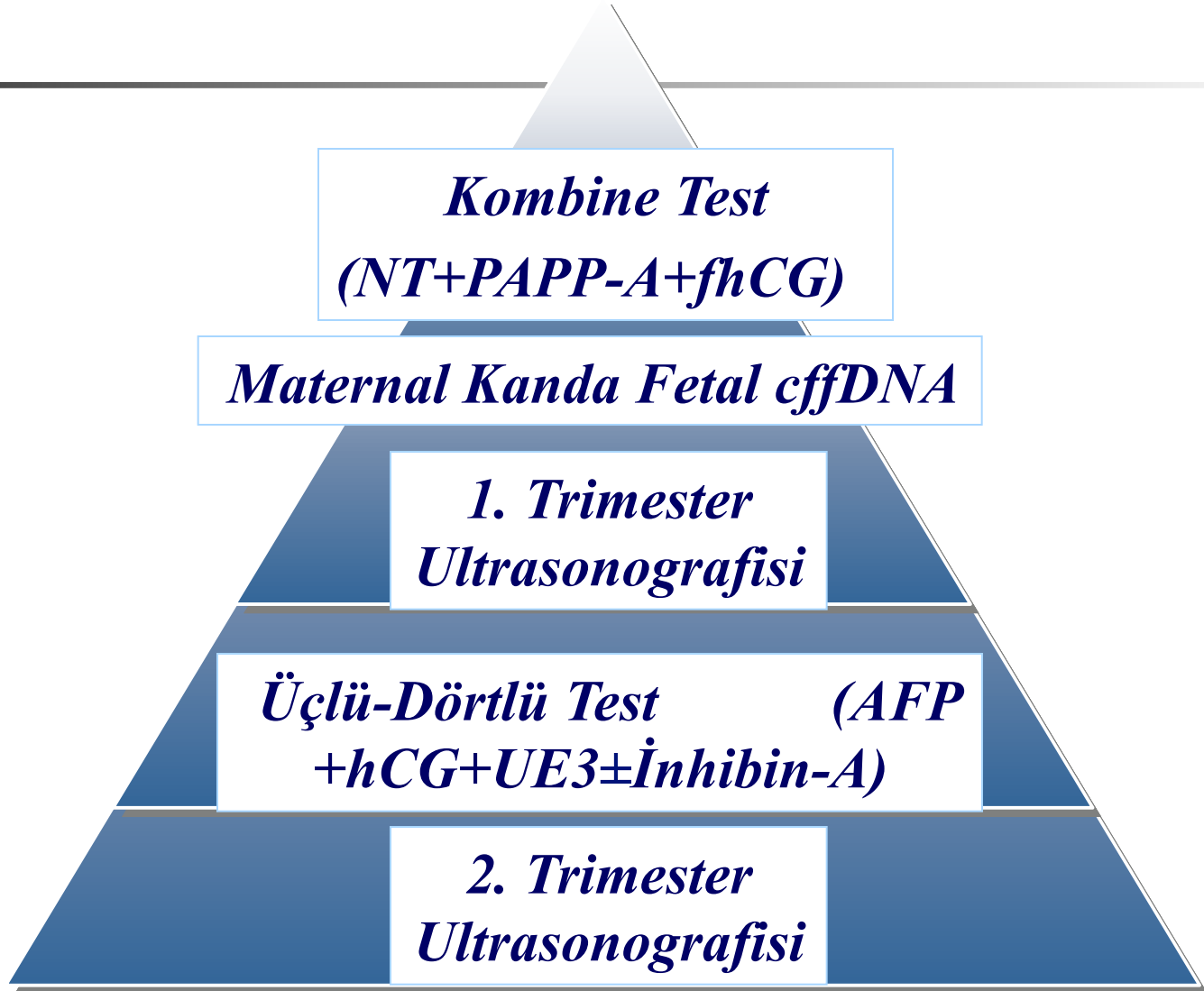


TABLE 1. DS Risk Assessment Approaches

First trimester

NT, PAPP-A, hCG

Second trimester

Triple screen—MSAFP, hCG, uE₃

Quadruple screen—MSAFP, hCG, uE₃, Inh

Genetic sonogram—ultrasound markers

Extended sonogram—serum + ultrasound markers

Integrative (nondisclosure of first trimester results)

Integrated (NT, PAPP-A, quad screen)

Serum integrated (PAPP-A, quad screen)

Sequential (disclosure of first trimester results)

Independent: independent interpretation of first and second trimester tests

Step-wise

First trimester test

Positive: diagnostic test offered

Negative: second trimester test offered; final risk estimate incorporates first and second trimester results

Contingent

First trimester test

Positive: diagnostic test offered

Negative: no further testing

Intermediate: second trimester test offered; final risk estimate incorporates first and second trimester results



ACOG *PRACTICE BULLETIN*

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR
OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS
NUMBER 77, JANUARY 2007

Replaces Practice Bulletin Number 27, May 2001, and Committee Opinion Number 296, July 2004

This Practice Bulletin was developed by the ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstet-

Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities

- Screening and invasive diagnostic testing for aneuploidy should be available to all women who present for prenatal care before 20 weeks of gestation regardless of maternal age. Women should be counseled regarding the differences between screening and invasive diagnostic testing.

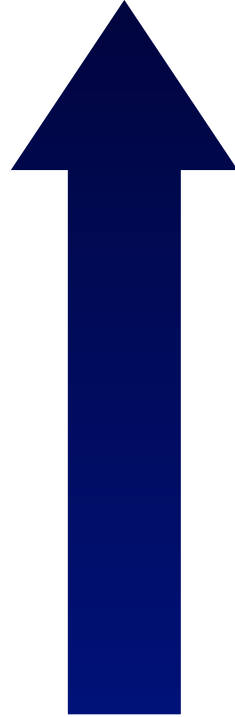


Tanısal Testler (ACOG 2007)

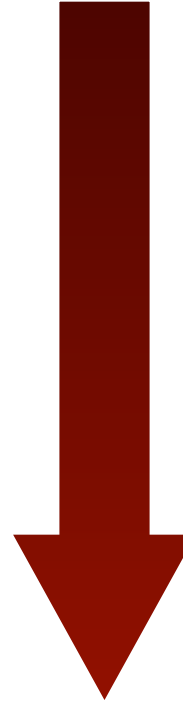
- Önceki gebeliğinde trizomi öyküsü
- En az 1 major veya 2 minör fetal yapısal anomali
- Eşlerden birinde kromozomal translokasyon, inversiyon veya anöploidi

Tarama Testlerinde Amaç

Sensitivite



*Yanlış
pozitiflik*



Tarama Testlerinde Serum ve USG Belirteçleri Tarihçe

- 1984; Merkatz: MSAFP
- 1987; Bogart MH: Total hCG
- 1988; Wald: Triple test (Total hCG+uE3+AFP)
- 1992; Lith: inhibin A
- 1996; Wald: dörtlü test (Total hCG+uE3+AFT+İnhibin-A)
- 1992; Nicolaides: Nuchal Translucency (NT)
- 1994; Brizot: NT+hCG /NT+PAPP-A
- 1998; Nicolaides: 1. Tri.BT (NT+f β hCG+PAPP-A)
- 1999; Cole: Maternal idrar/serum hiperglikolize HCG+
maternal idrar β - coreh CG fragman+MSAFP+Anne yaşı
- 2001; Cicero: nasal bone hipolazi/aplazi
- 2001; Antolin:DV doppler
- 2002; Nicolaides: NT+Nazal hipoplazi
- 2003; Huggon: trikuspit regurjitasyonu
- 2006; Dagklis: Frontomaxillerfacial açığı

Kromozomal Anöploidiler, Neden Trizomi 21?

- Kromozomal trizomiler içinde 1. trimesterde taraması yapılabilenler trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13' tür.
- Özellikle trizomi 21 tarama ve tespit edilebilirlik üzerine yoğunlaşmıştır.
- Trizomi 13 neonatal ortalama survi 4 gün, trizomi 18 postnatal 1. yıl içerisinde %94 mortal.
- Trizomi 21—>Ortalama yaşam beklentisi 30 yıl!..
- Trizomi 21 mediko-legal, psiko-sosyal ve maliyetli bir problem...

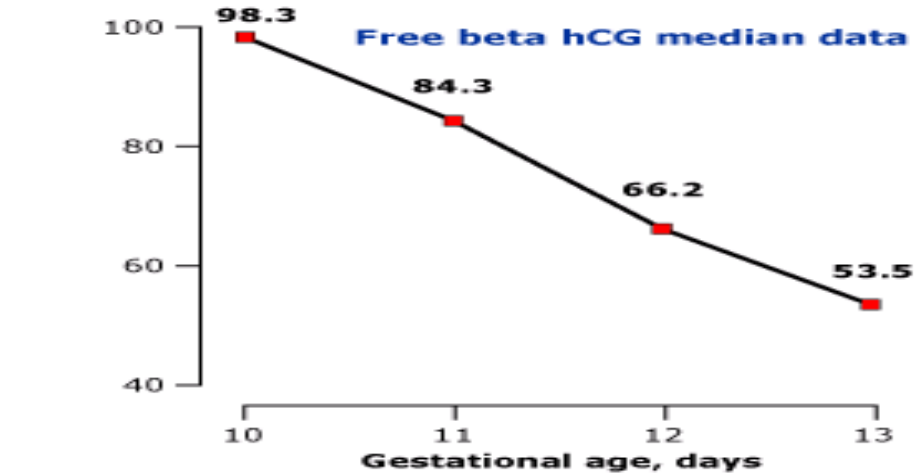
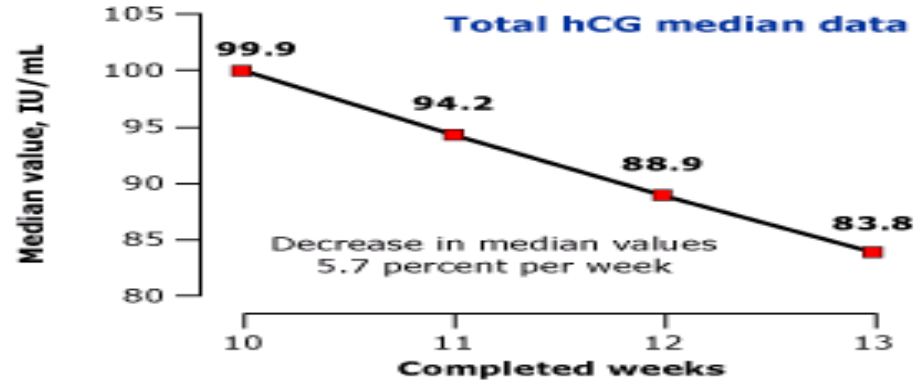
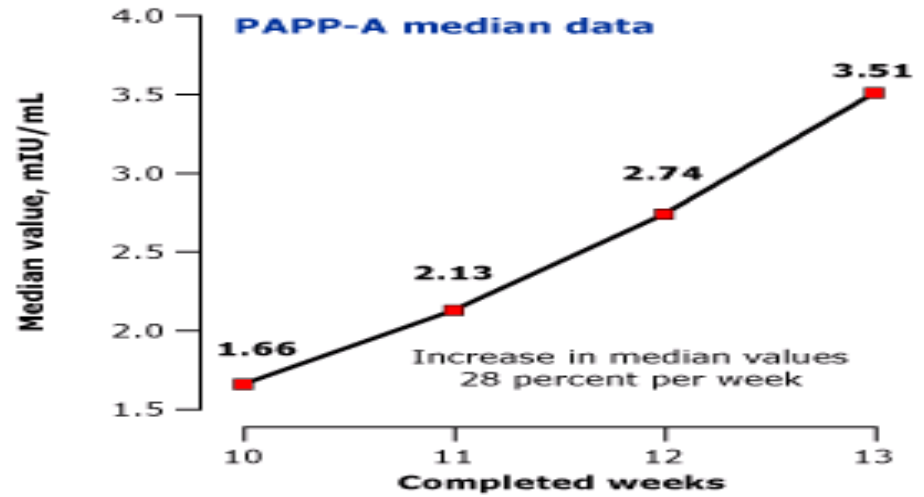
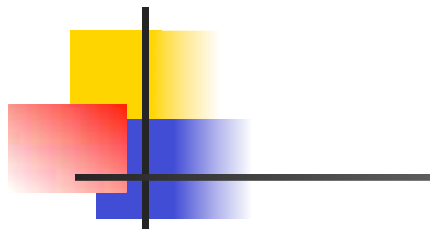
Kombine Test



OSCAR- 12000 kadın / 25 DS

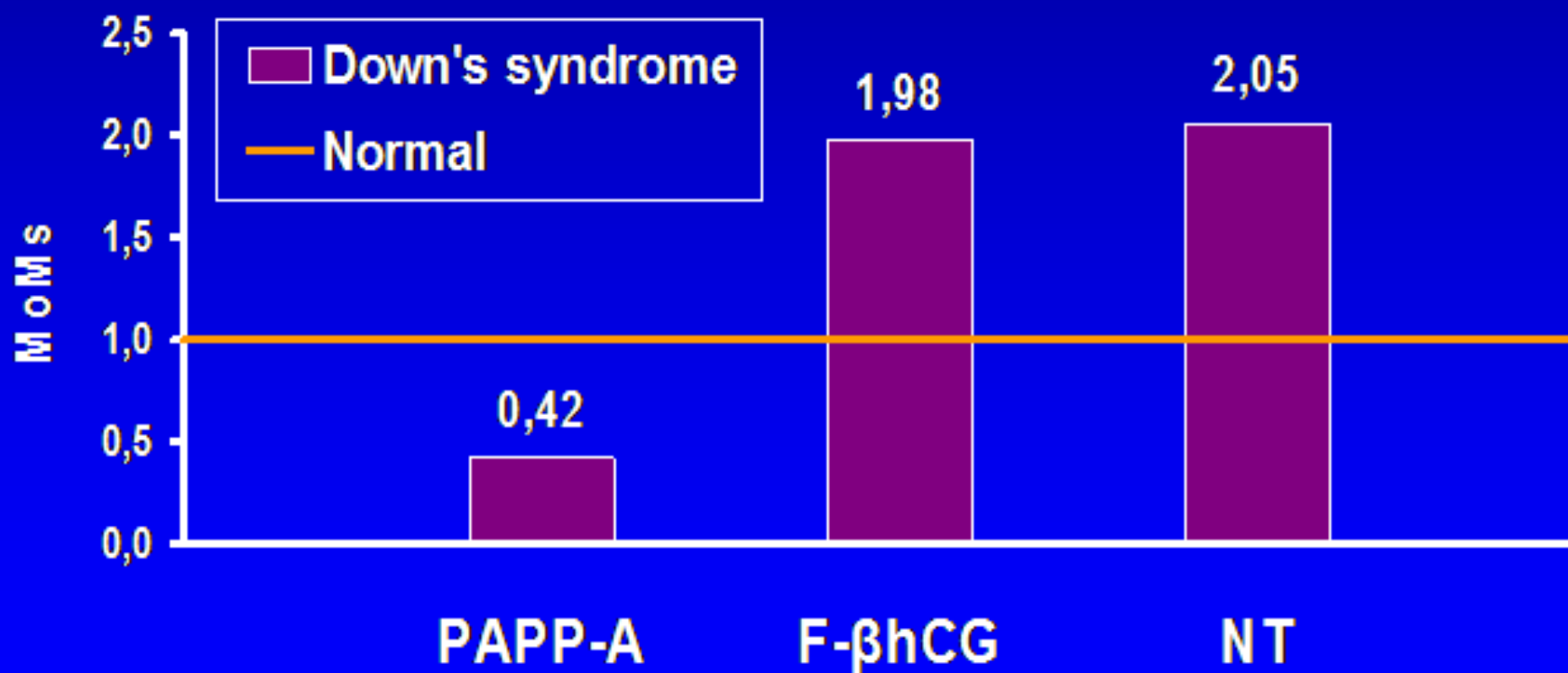
Sensitivite % 90

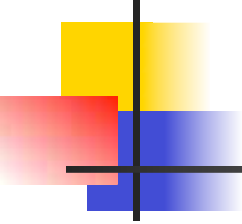
Yanlış pozitiflik % 5



Median concentration of markers in the 1st trimester

Marker concentrations are expressed in MoMs



- 
-
- PAPP-A 10., hCG 13. haftada en sensitif olduğundan kombine test için 11-12. gebelik haftası en iyi test zamanı

Malone FD, FASTER, N Eng J Med 2005

- Detection rate %87 (%95CI,%84-%89.4)

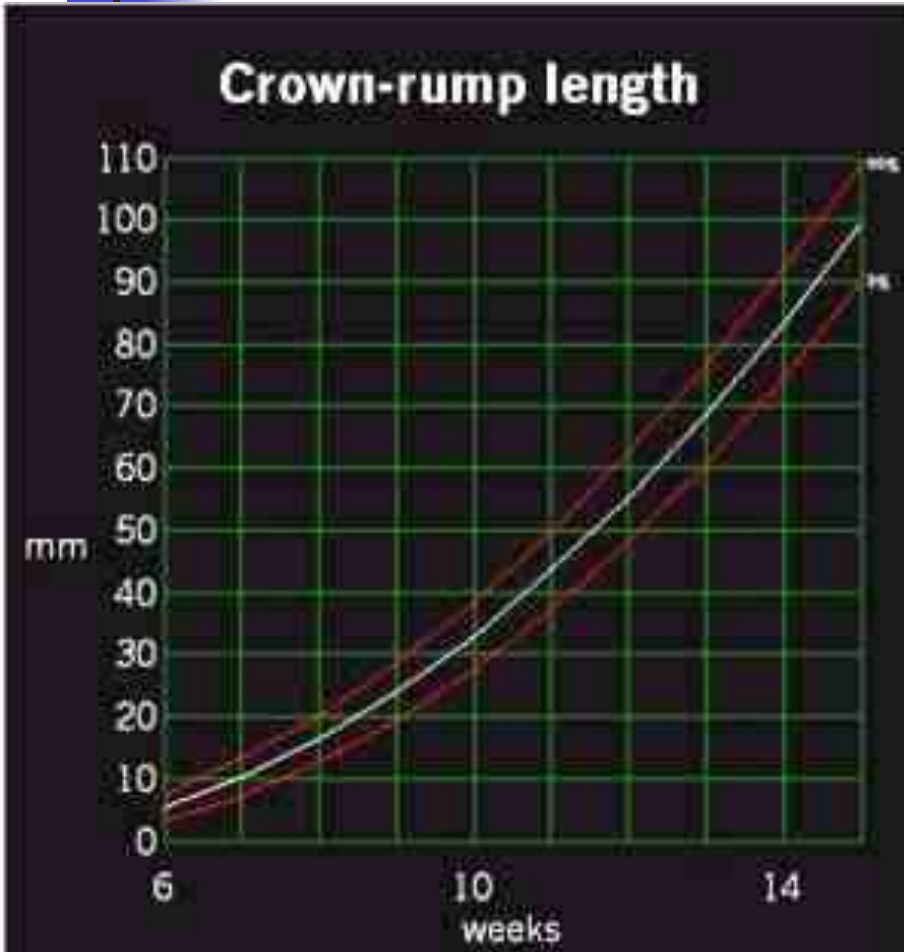
BUN, FASTER, SURUSS, Nicolaides (2003-2005)

- Nicolaides %90, %5 false pozitif oranı ile

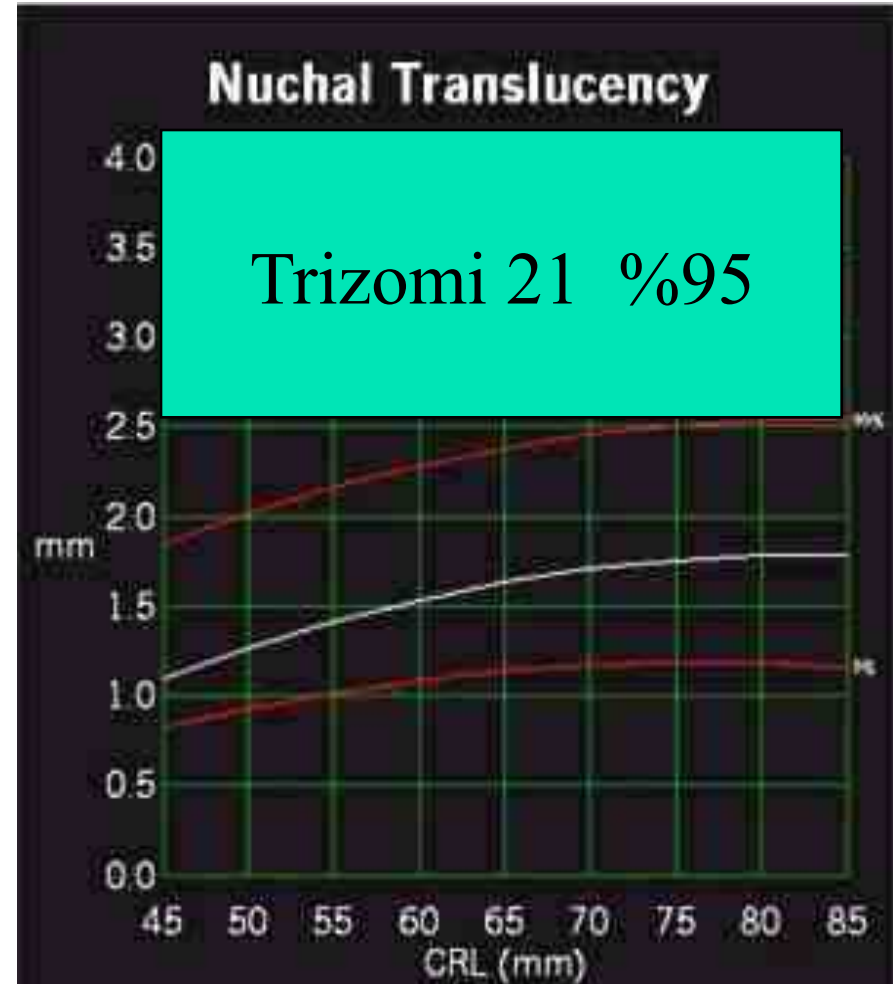
Nicolaides KH, Ultrasound Obstet Gynecol 2005

- FASTER Amerika' nın en geniş çalışması,
%87,85,82 / 11,12,13 hafta sırasıyla

CRL – NT İlişkisi



H.P. Robinson in *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*, Chervenak, Isaacson and Campbell, 1993



Snijders, Nicolaides



NT (11w 0d—13w 6d)

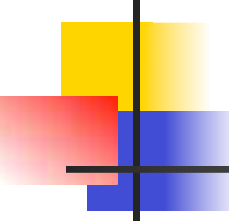
	median (%50)	%95	%99
CRL—>45 mm.....	1.2	2.1	3.5
CRL—>84 mm.....	1.9	2.7	3.5

*Yalnızca NT ölçümü ile Trizomi 21' li fetusların %75' i %5 yanlış pozitiflikle tanınır.

Nokal transürensensi (NT) kalınlığı ile kromozomal defekt, fetal kayıp, major fetal anomali v canlı ve sağlıklı bebek doğurma prevalansı arasındaki ilişki




NT	Kromozomal defekt	Normal karyotip Fetal kayıp	Normal karyotip Major fetal anomali	Canlı ve sağlam
95-99 persentil	%3,7	%1,3	%2,5	%93
3,5-4,4 mm	%21	%2,7	%10	%70
4,5-5,4 mm	%33,3	%3,4	%18	%50
5,5-6,4 mm	%50	%10	%24	%30
≥6,5 mm	%65	%20	%45	%15



Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A

K. O. KAGAN*†, D. WRIGHT‡, A. BAKER‡, D. SAHOTA§ and K. H. NICOLAIDES*

	<i>Yanlış pozitiflik (%3-5)</i>		
	<i>11 hf</i>	<i>12 hf</i>	<i>13 hf</i>
<i>Sensitivite</i>	<i>92-94</i>	<i>85-90</i>	<i>79-83</i>



1st Trimester Screening Detection Rates using NT, PAPP-A and β -hCG

Study	Patients	DS cases	Detection Rate (%)
BUN	8216	61	79
FASTER	33,557	84	83
SURUSS	47,053	101	83
OSCAR	15,030	82	90
Total	103,856	328	84

Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening

K. H. Nicolaides, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005

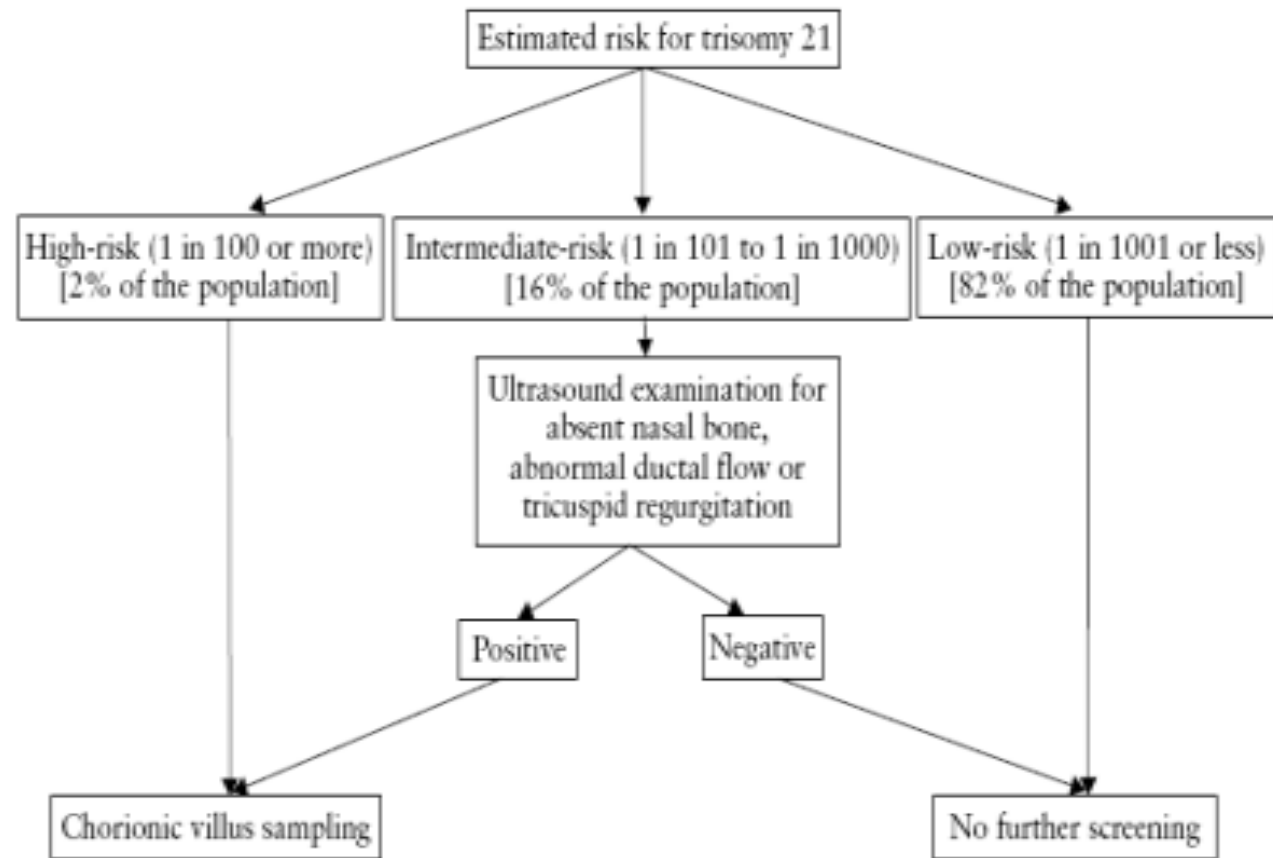
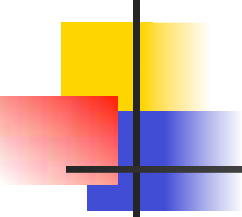


Figure 1 Screening by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.



Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening

K. H. Nicolaides, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005

Table 4 Potential detection rates of trisomy 21 and false-positive rates in the proposed individual risk-orientated two-stage screening with a risk cut-off of 1 in 100. In this population there were 325 fetuses with trisomy 21 and 75 277 chromosomally normal fetuses

<i>Method of second-stage screening</i>	<i>Detection rate (n (%))</i>	<i>False-positive rate (n (%))</i>
Nasal bone examination	299 (92.0)	1610 (2.1)
Ductus venosus Doppler	306 (94.2)	2047 (2.7)
Tricuspid valve Doppler	298 (91.7)	2070 (2.7)



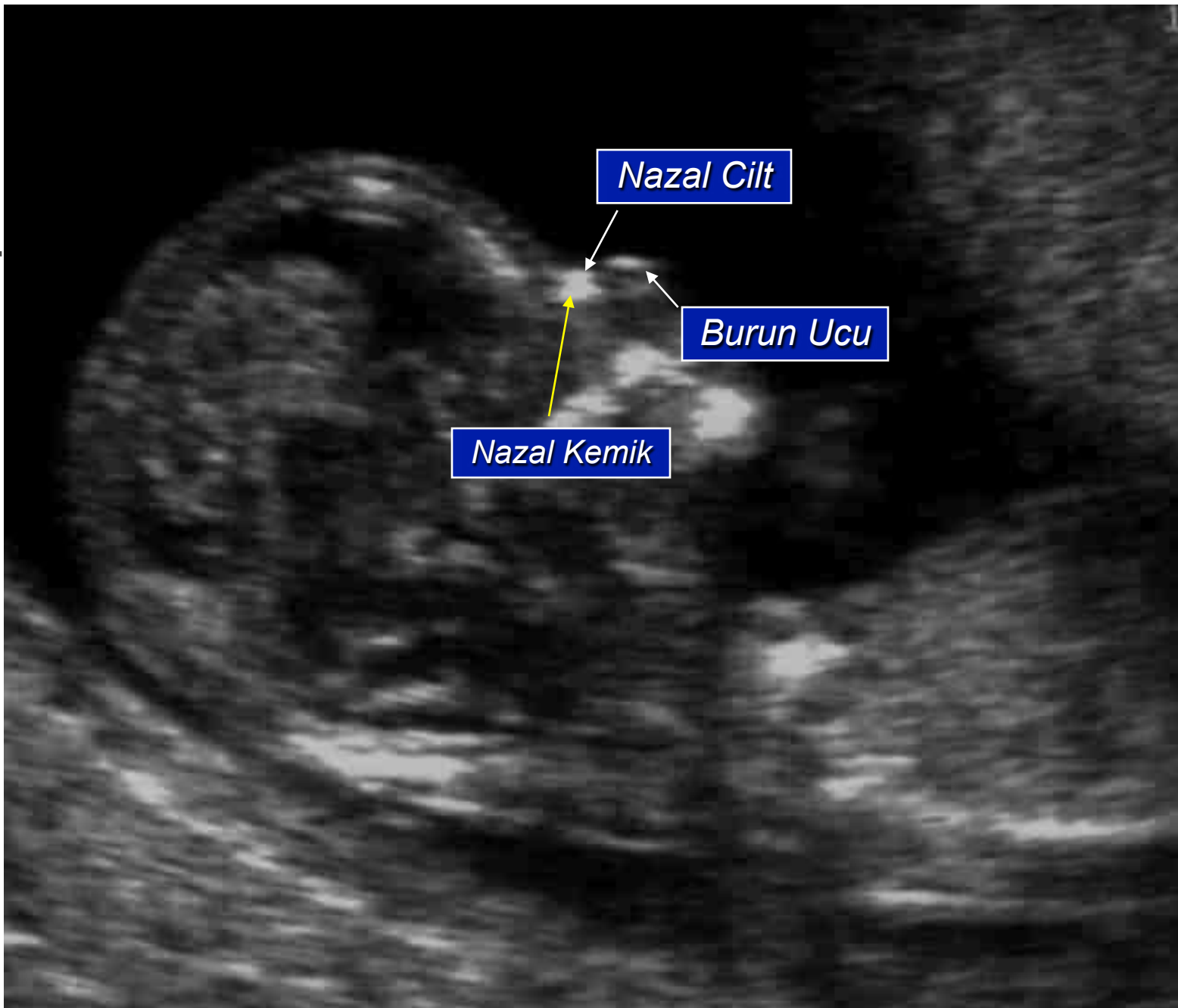
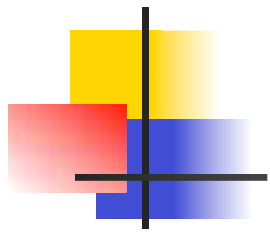
Nazal Kemik ve Trizomi

- 11-12. gebelik haftalarında nazal kemik değerlendirilmelidir.
- Nazal kemik yokluğu;
 - Trizomi 21.....%70
 - Trizomi 18.....%55
 - Trizomi 13.....%34



Nazal Kemik

- Gebelik haftası en az 11 olmalı
- CRL 42 mm \leq
- Magnifikasyon (fetal baş ve toraks)
- Mid-sagittal kesit (buruna paralel)
- Nazal kemik-nazal deri ayrımı
- Normal popülasyonun %1-3' nde nazal kemik izlenmeyebilir
- LR=35 (20-80)





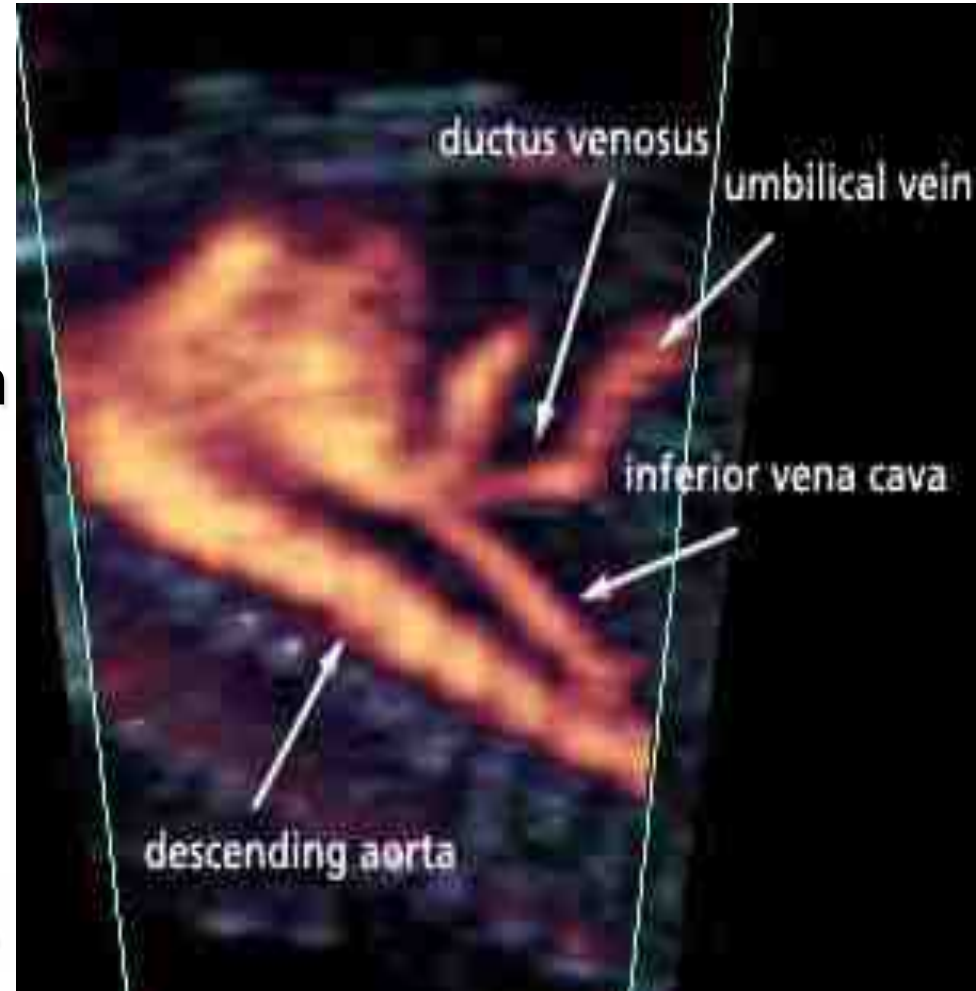
Ductus Venozus ve Trizomi

- Anormal ductus venozus akımı kromozomal anomali, kardiyak anomali ve kötü perinatal sonuçlar ile ilişkilidir.
- Yapılan 6 çalışma sonucunda;
 - Kromozom normal.....%5 Anormal DV
 - Kromozom anormal.....%74 Anormal DV
 - Trizomi 21.....%83.2 Anormal DV

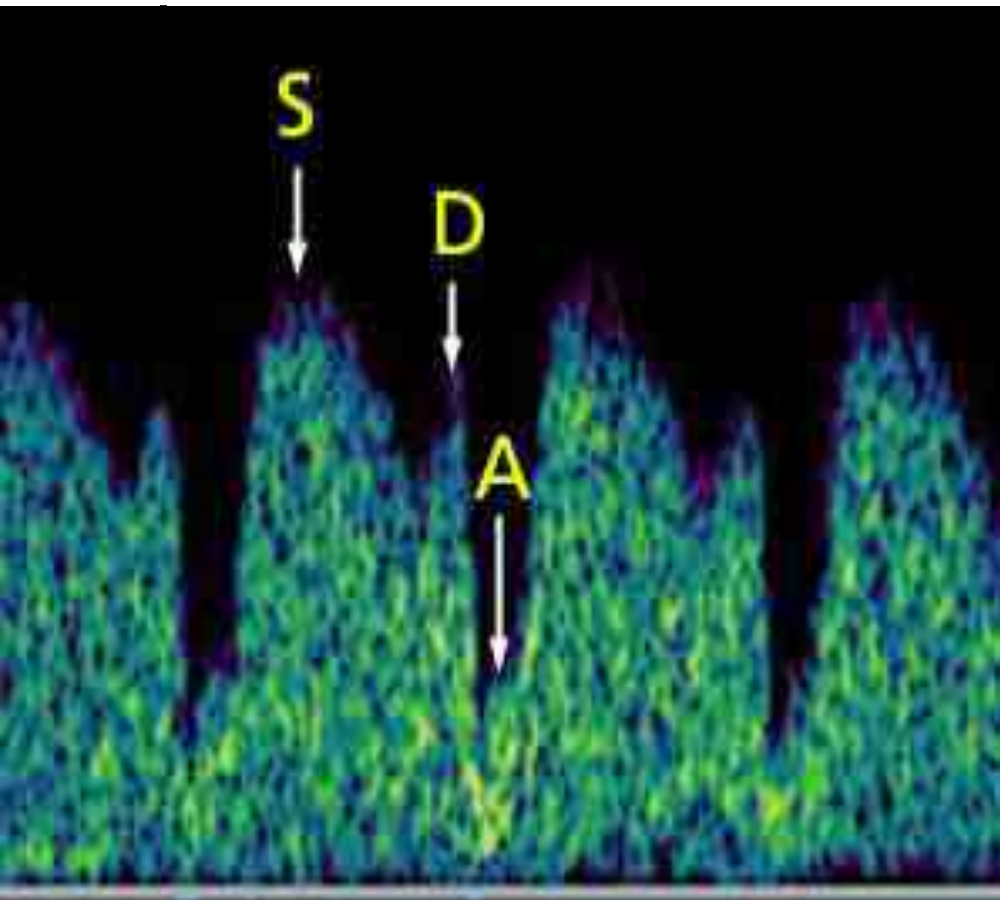
Sonek J, American Journal of Genetics 2006, 145c:45-61

Ductus Venozus

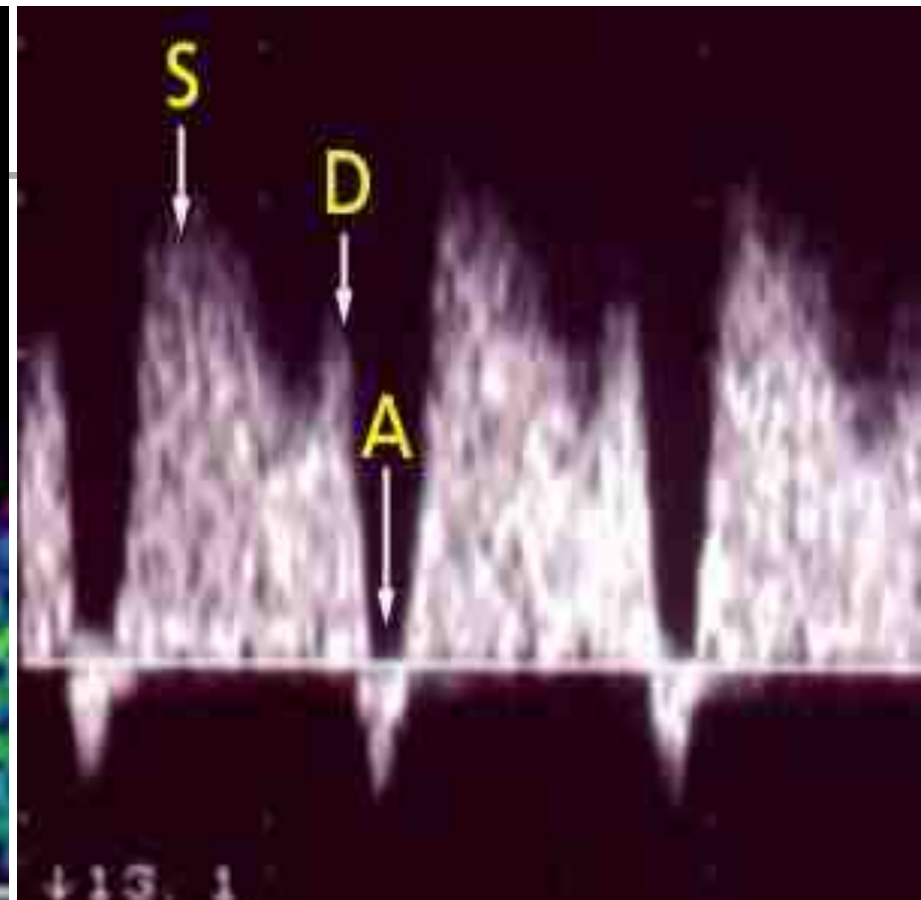
- 30 derece altı insonasyon açısı
- Kaliper genişliği 0.5-1 mm
- Umbilikal ve hepatik venden kontaminasyon
- İdeal kesit mid-sagittal plan
- Normal popülasyonun %3.5' nde DV dopplerinde ters a dalgası görülebilir
- Trizomi 21' li fetusların %65' nde DV dopplerinde ters a dalgası görülmektedir.



Normal fetus



Kromozom anomalili fetus



Triküspit Regürjitasyon ve Trizomi

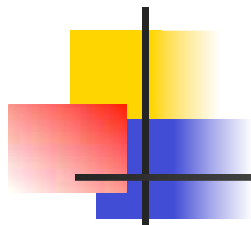
Karyotype	Total	Cardiac defect (n (%))	Tricuspid regurgitation		
			Total (n (%))	Cardiac defect (n (%))	No cardiac defect (n (%))
Normal	458	32 (7.0)	39 (8.5)	15 (46.9)	24 (5.6)
Trisomy 21	126	40 (31.7)	82 (65.1)	39 (97.5)	43 (50.0)
Trisomy 18	68	41 (60.3)	37 (54.4)	28 (68.3)	9 (33.3)
Trisomy 13	15	9 (60.0)	7 (46.6)	5 (55.6)	2 (33.3)
Turner	28	16 (57.1)	4 (14.3)	4 (25.0)	—
Other	23	11 (47.8)	7 (30.4)	5 (45.5)	2 (16.7)

- Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26:22-27



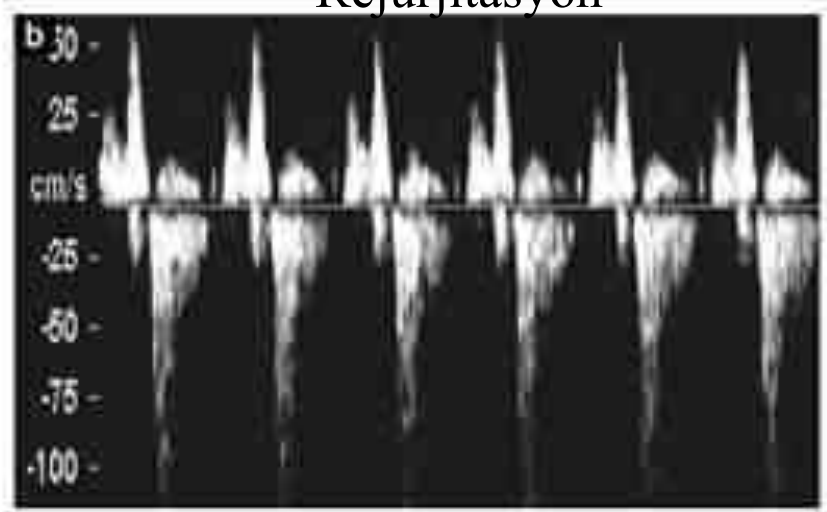
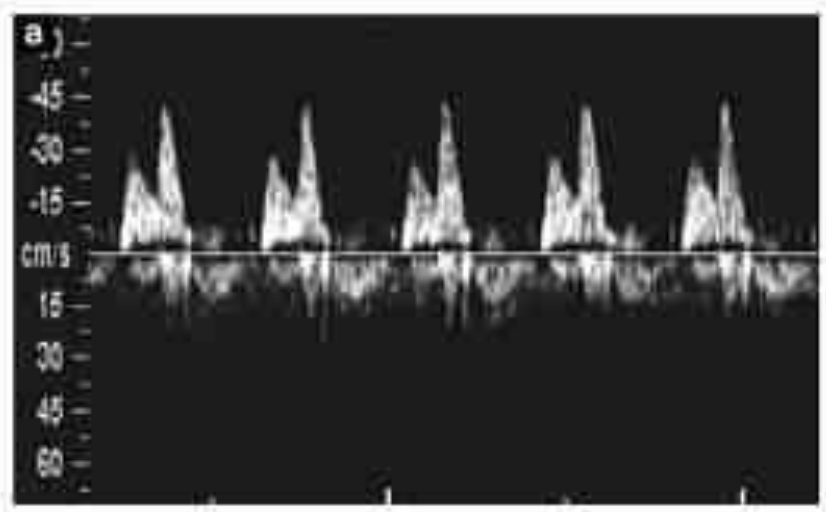
Triküspit Kapak

- Fetal göğüste kalbin dört odacık görüntüsü
- Ekranın $\%75 \leq$ doldurmalı
- Kaliper genişliği 2.5-3 mm
- Sistol süresinin en az yarısını geçer ise
- Triküspit kapak akım hızı $65 \text{ cm/sn} \pm 20$
- Normal popülasyonda triküspit regürjitasyonu $\%1$ görülebilmektedir
- Trizomi 21' li fetusların $\%65'$ nde triküspit kapakta regürjitasyon görülmektedir



Normal

Rejürjitasyon



Fronto-Maxiller-Fasial Açı (FMF)

- CRL 45 mm 83.5°
CRL 84 mm 76.4°
- FMF açısı > 95. persentil

Trizomi 21: % 61

Trizomi 18: % 58

Trizomi 13: % 48





Trizomi 21' de Yeni Biyokimyasal Belirteçler

- Pregnancy specific beta 1-glycoprotein (SP-1) (5-12. haftalarda Tri 21' de yüksek)
 - Proform of eosinophil major basic protein (proMBP) (6-8. haftalarda Tri 21' de düşük)
 - SP-1+proMBP+NT—>%84 DR
 - İnvaziv trofoblastik antijen (ITA) (Tri 21' de yüksek)
 - ITA+PAPP-A—>%75 DR
-
- Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) as a maternal serum marker for Down syndrome in the first and second trimesters. Qin QP ve ark, Prenat Diagn. 1997 Feb;17(2):101-8.
 - Christiansen M ve ark, Prenat Diagn. 1999 Oct;19(10):905-10.
 - Christiansen M ve ark., 11th Int Congress of Human Genetics, 2006
 - Palomaki GE ve ark., Clin Chem. 2005 Aug;51(8):1499-504



Trizomi 21' de Yeni Biyokimyasal Belirteçler

- ADAM-12 (A Disintegrin And Metalloproteaz)
 - Plasenta kaynaklı
 - IGFBP-3 ve IGFBP-5' e karşın proteolitik fonksiyon
 - IGF-1 biyoyararlanımının regülasyonu
 - ADAM-12 düzeyi T21 olgularında **AZALMAKTADIR** ve bu durum gebeliğin erken dönemlerinde daha belirgindir.



Trizomi 21' de Yeni Biyokimyasal Belirteçler

- Mevcut markerlarla birlikte kullanıldığında (8-9.haftada ADAM-12 ve 12. haftada NT ve serbest- β hCG)
(Saptama oranı %97 , FPR %5)
- 8-9 haftada PAPP-A ve ADAM-12 saptama oranı %91, FPR %5
- Down Sendromu taramasında ADAM-12 ilk trimester maternal serum belirteci olarak öne çıkmaktadır.

1.Trimesterde yeni tarama stratejisi:

- 8-10 haftada PAPP-A, ADAM-12
- Daha sonra 12-13. haftada NT+f β -hCG

- Laigaard ve ark., Prenatal Diagnosis, 2006; 10: 973–979
- Spencer K ve ark. Prenatal Diagnosis, 2008; 28:209-211

Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A

K. O. KAGAN*†, D. WRIGHT‡, N. MAIZ*, I. PANDEVA* and K. H. NICOLAIDES*

<i>FPR (%)</i>	<i>Detection rate (%)</i>		
	<i>NT</i>	<i>Free β-hCG and PAPP-A</i>	<i>Combined</i>
0.1	56	66	88
0.2	61	74	93
0.3	65	77	97
0.4	67	79	97
0.5	68	80	97

Down Sendromu Dışı Anoploidiler

“1. Trimester Testleri”

- Trizomi 18 ve Trizomi 13; %88
- Diğer (turner, triploidi, seks kromozom anomalileri); %85

Nicolaides KH, Am J Obstet Gynecol 2005

- Trizomi 13, trizomi 18 ve Turner sendromu için de NB yokluğu etkili
- Kistik higroma olanlarda %51 oranında anoploidi; “%37 DS, %28 Turner, %19 T18, %15 Diğer”

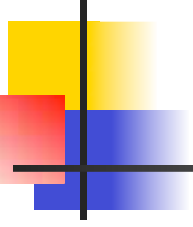
Malone FD, FASTER, N Eng J Med 2005



Trizomi 18 Taraması

- Trizomi 18 de ölçülen NT, trizomi 21' den genellikle daha kalındır.
- Trizomi 18 için cut off değerler;
 - $f\beta$ -hCG \rightarrow 0.18 MoM
 - PAPP-A \rightarrow 0.32 MoM

1. Trimesterda Saptanabilen Major Fetal Anomaliler



- Akrani
- Holoprozensefali
- Gastroşizis
- Omfalosel
- Megasistis
- Body-Stalk Anomalileri





1. Trimesterda Saptanabilen Major Fetal Anomaliler

- Spina Bifida (IT) %14
- Ventrikülomegali %9
- Fasiyal Yarık %5
- Major Kardiyak Defekt %33
- Konjenital Diafragma Hernisi %50
- Lethal İskelet Displazisi %50
- El veya Ayak Yokluğu %62

Çoğul Gebeliklerde 1. Trimester Kromozomal Tarama Nasıl Yapılmalı?

First-trimester nuchal translucency screening for Down syndrome is feasible in twin or triplet gestation but has lower sensitivity than first-trimester screening in singleton pregnancies.

- ACOG 2007



Çoğul Gebeliklerde 1. Trimester Kromozomal Tarama Nasıl Yapılmalı?

- Serum tarama çoğul gebelikler için sensitif değildir.
- Şimdilik en iyi tarama NT ölçümüdür.
- 18-23. haftada genetik sonogram önerilmeli.





İkiz Gebelik

- Koryoniste risk hesaplanması için esastır.
- Dikoryonik ikizde en büyük NT değeri kullanılmalıdır.
- Monokoryonik ikizlerde ortalama NT değeri kullanılmalıdır.
- İkiz gebelikte NT taraması DR tekil gebeliğe benzerdir.
(monokoryonik gebelikte sensitivite daha düşüktür)
- Birinci trimester kombine test ile NT' nin FPR düşürüldüğü gösterilmiştir.

Spencer K. BJOG 2008

Wald NJ. Prenat Diagn, 2003

YÜT Gebelikleri

Table 1—Ratio of median MoM of each ART group to median MoM of overall FASTER population, for each marker

	n	NT	PAPP-A	f β -hCG	AFP	UE3	hCG	inhA
IVF-OI	277	1.03	0.94	1.13	1.05	0.94 ^a	1.10 ^a	1.12 ^a
IUI-OI	323	1.02	0.91 ^a	1.06	1.04	0.91 ^a	1.12 ^a	1.10 ^a
IUI	247	0.97	0.98	1.08	0.96	0.94 ^a	1.09	1.09 ^a
IVF-OI-ED	59	0.96	1.09	0.98	1.19 ^a	0.96	1.09	1.35 ^a
IVF-ED	56	0.96	1.00	1.22	1.26 ^a	0.93	1.15	1.33 ^a

^a $p < 0.01$ ART group *versus* control population.

- Birinci trimesterde NT ölçümü, PAPP-A ve f β -hCG YÜT protokollerinden etkilemiyor.

G. Lambert-Messerlian, Prenat Diagn, 2006



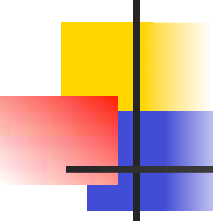
Maternal Kanda cffDNA

- cffDNA ile NIPT T21' de görece daha başarılıdır, tespit etme oranı (DR) $> \%99$ ve yanlış pozitiflik (FP) $< \%1$,
- T18' de DR $\%94$ olarak bildirilmektedir.
- T13' de ise DR $\%91$ olarak bildirilmektedir.
- řu ana kadar yapılan çalışmalarda yanlış negatiflik nadiren bildirilmişse de konu henüz tam bir netlik kazanmamıştır.
- Vakaların $\%2.2$ ' de, cffDNA miktarı $\% 4$ ' den daha az ve ayrıca $\%2.6$ ' sında test başarısız olduğundan vakaların $\% 4-5$ ' de NIPT ile sonuç elde edilememektedir.



Maternal Kanda cffDNA

- NIPT ileri tarama testidir ve T21 ve T18 için DR > %99, FP <%1 olarak bildirilmektedir.
- NIPT pozitif bulunduğunda, CVS ya da A/S ile elde edilen fetal hücrelerde geleneksel tanı testi olarak kabul edilen fetal karyotip analizi gerekmektedir.
- Bu aşamada henüz düşük risk grubuna önerilmemektedir.
- Fetal ultrasonografi ile anomali saptandığında, artmış NT gibi belirteçlerin varlığında ya da yapısal dengesiz kromozom anomali beklenen dengeli taşıyıcıların gebeliklerinde CVS ya da A/S ile fetal karyotipleme yapılmalıdır.
- Kötü obstetrik öyküsü olan çiftlerde öncelikle parental kromozom analizi önerilmeli, kromozom analizi normal sonuçlanırsa NIPT alternatif olarak düşünülmelidir.

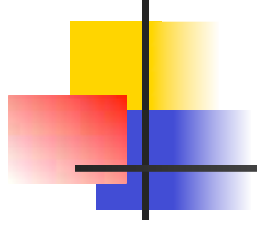


TARAMA TESTLERİ	DR %	FPR %
İAY	30	5
İlk trimester		
İAY + NT + free β-hCG and PAPP-A (combined test)	85-95	5
Kombine test + nazal kemik veya trikuspid akım veya duktus venozus	93-96	2,5
İkinci trimester		
İAY + serum AFP, free β-hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	70-75	5
İAY + NT + PAPP-A (11 – 13 hafta) + dörtlü test	90-94	5
cffDNA (SEQUENCİNG)	>99	<1 (0.08)



Maternal Kanda cffDNA

- Günümüzde kullanılan tarama testlerine devam edilmelidir. NIPT, günümüzdeki kullanılan tarama testlerinin ve invazif girişimlerle elde edilen materyallerden yapılan fetal karyotiplemenin yerine kullanılmamaktadır.
- NIPT, immünize Rh durumunda kullanılabilir.
- Gelecek yıllarda kromozomal anomalileri ve monogenik hastalıklar için tanı testi olması beklenmektedir.
- NIPT'in negatif bulunması durumunda kromozomal ve genetik hastalıkların tamamının dışlanması beklenmediği, imkan ve sınırlamaları gebelere mutlaka anlatılmalıdır.
- Rutin uygulamaya girinceye kadar NIPT' in hastaların bilgilendirilmesi ve / veya genetik danışmanlık alınarak yapılması olası sorunların önlenmesi açısından yararlı olacaktır.



**DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR
EDERİM**