

Bölüm 11

FETAL ANOMALİ TARAMA TESTLERİ

İlkan KAYAR¹

GİRİŞ

Anöploidi, bir veya daha fazla ekstra veya eksik kromozoma sahip olarak tanımlanır ve bir hücrede dengesiz bir kromozom sayısına yol açar. Her bir kromozom yüzlerce genden oluştuğundan, büyük kromozomal segmentlerin kaybı veya kazanımı, önemli miktarda genetik materyali bozar ve çoğunlukla doğumdan sonra hayatta kalamayacak bir yenidoğan veya fetal kayıp ile sonuçlanır.

Her ne kadar kromozomal anormallikler 150 canlı doğumun yaklaşık 1'inde meydana gelse de (1), prevalans gebelikte daha yüksektir, çünkü anöploidi erken gebelik kaybının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Fetal anöploidi insidansı, bir kadın yaşlandıkça artar, ancak yaşına bakmaksızın herhangi bir kadını etkileyebilir ve ırk ya da etnik kökene bağlı değildir. Fetal anöploidi riskini artıran diğer faktörler arasında önceki bir anöploid fetüsün öyküsü ve fetal anomalilerin varlığı bulunur. Otozomal trisomiler, cinsiyet kromozom bozuklukları ile ilgili olmayan en yaygın anöploidilerdir. Down sendromu (trizomi 21) bunlardan en yaygın olanıdır, 800 canlı doğumda yaklaşık 1'i yaygındır (1). En sık görülen cinsiyet kromozom anöploidi, 500 erkekte 1 prevalansı olan Klinefelter sendromudur (47, XXY). Yaşayabilecek tek monozomi Turner sendromudur (45, X).

Down sendromu vakalarının % 95'inin kromozom 21'i içeren ayrışmadan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Kalan vakalar translokasyonlardan veya somatik mozaizimden kaynak-

lanmaktadır (2). Down sendromunun klinik prezentasyonu değişkenlik gösterse de, karakteristik yüz özellikleri, öğrenme güçlüğü, doğuştan kalp defekti (örneğin, atriyoventriküler kanal defektleri), intestinal atrezi, nöbetler, çocukluk lösemi ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Down sendromundan etkilenen fetüsler çoğu kez canlı doğum olmaz; İlk trimester ile term dönem arasında, gebeliklerin tahmini% 43'ü düşük veya ölü doğumla sonuçlanır (3). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, Down sendromlu bireylerin ortanca sağkalımı şu anda neredeyse 60 yıldır (4). Down sendromu riskinde artışla ilişkili faktörler arasında daha yüksek anne yaşı, kromozom 21 içeren bir ebeveyn translokasyonu, trisomisi olan önceki bir çocuk, önemli ultrasonografik bulgular ve pozitif tarama testi sonucu bulunur.

Genel olarak, anöploidi tarama işlemi iki grup kişiyi tanımlar: 1) anöploidili fetüs olma riski yüksek olan pozitif bir tarama testi sonucuna sahip olanlar ve 2) daha düşük riskli tarama testi sonucuna sahip olanlar. Tarama testi sonucu pozitif olan kadınlara daha yüksek anöploidi riski konusunda danışmanlık yapılmalı ve tanısal test seçeneği sunulmalıdır. Negatif test sonucu olanlara düşük düzeltilmiş riskleri ve düşük rezüdüel riskleri konusunda bilgi verilmelidir. Tarama testi sonucu negatif olan kadınlara, anöploidi için ek tarama testi yapılmamalıdır, çünkü bu, yanlış-pozitif bir test sonucu için potansiyelini artıracaktır. Bir kadın negatif bir test sonucuna sahip olsa bile, özellikle ek bulgular ortaya çıkarsa (örneğin, fetal

¹ Uzman Doktor, Osmaniye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ilkankayar@gmail.com

Preplanplantasyon sonrası gebe kalan anöploid için genetik tarama yapılan hastalara hamilelik sırasında anöploidi taraması ve tanı konmalıdır.

Hiçbir anöploidi tarama yöntemi, ikiz gebeliklerde tekil gebeliklerde olduğu kadar kesin değildir. Veriler genellikle yüksek dereceli multifetal gebelikler için uygun olmadığından fetal anöploidi için serum analit taraması tekil ve ikiz gebeliklerle sınırlı tutulmalıdır.

Aşağıdaki öneriler ve sonuçlar esas olarak fikir birliğine ve uzman görüşüne dayanmaktadır (Seviye C):

Anöploidi taraması, hastanın klinik koşullarına, değerlerine, ilgi alanlarına ve hedeflerine uyan temel bir karar verme temeli ile bilgili bir hasta seçimi olmalıdır.

Anöploidi taraması veya tanı testi, ilk doğum öncesi ziyarette ideal olarak gebeliğin başlarında tüm kadınlara tartışılmalı ve önerilmelidir.

Tüm kadınlara, anne yaşı ne olursa olsun fetal genetik bozukluklar için anöploidi tarama veya tanısal test seçeneği sunulmalıdır.

Anöploidi için izole edilmiş bir ultrasonografik belirleyici tespit edilirse, daha önce önerilmemişse hastaya anöploidi taraması yapılmalıdır.

Geleneksel taramadan pozitif test sonucu alan bazı kadınlar, kesin testlerden ziyade, cell-free DNA taramasının yapılmasını tercih edebilirler. Bu yaklaşım kesin tanı ve tedaviyi geciktirebilir ve anöploidili bazı fetüslerin tespitinde başarısız olabilir.

Anöploidi için çoklu tarama metodolojileri ile yapılan paralel veya eşzamanlı testler uygun maliyetli değildir ve yapılmamalıdır.

Multifetal gebeliklerde, bir fetüste fetal ölüm veya anomali tespit edilirse, serum bazlı anöploidi taraması teşvik edilmemelidir. Bu durumlarda hatalı bir test sonucu için önemli bir risk vardır.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, fetal anomali, prenatal tanı.

KAYNAKÇA

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 57-74. (Level III)
2. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007;13:221-7. (Level III)

3. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn 1999;19:142-5. (Level III)
4. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. Clin Genet 2002;62:390-3. (Level II-3)
5. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. N Engl J Med 2005;353:2001-11. (Level II-3)
6. Evans MI, Van Decruykes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. Fetal Diagn Ther 2007;22:401-4. (Level II-3)
7. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Pandian R. Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down syndrome during the second trimester. Clin Chem 2004;50:1804-8. (Level II-3)
8. Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. BJOG 2007;114:493-7. (Level II-3)
9. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. Prenat Diagn 2008;28:89-94. (Level II-3)
10. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, et al. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. Obstet Gynecol 2015;126:753-9. (Level II-3)
11. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. Obstet Gynecol 2009;114:1189-96. (Level II-3)
12. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:247-61. (Meta-analysis)
13. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 2001;20:1053-63. (Level II-3)
14. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Obstet Gynecol 2014;123:1070-82. (Level III)
15. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA

- at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41: 26-32. (Level II-3)
16. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7. (Level III)
 17. Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem* 2000;46: 301-2. (Level III)
 18. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243. (Level III)
 19. Li Y, Page-Christiaens GC, Gille JJ, Holzgreve W, Hahn S. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia in size-fractionated cell-free DNA by MALDI-TOF MS assay. *Prenat Diagn* 2007;27:11-7. (Level III)
 20. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66. (Level III)
 21. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaidis KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322.e1-5. (Level II-3)
 22. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Maternal Blood IS Source to Accurately Diagnose Fetal Aneuploidy (MELISSA) Study Group* [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2012;120:957]. *Obstet Gynecol* 2012;119:890-901. (Level II-3)
 23. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Cughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137.e1-8. (Level II-3)
 24. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13: 913-20. (Level II-3)
 25. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14:296-305. (Level II-3)
 26. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:319.e1-9. (Level III)
 27. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010002. (Meta-analysis)
 28. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124:210-8. (Level II-3)
 29. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:XX-X. (Pagination forthcoming) (Level III)
 30. Egan JF, Malakh L, Turner GW, Markenson G, Wax JR, Benn PA. Role of ultrasound for Down syndrome screening in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1028-31. (Level II-3)
 31. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorzza WE, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1226-9. (Level II-3)
 32. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22: 308-15. (Level III)
 33. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *FASTER Trial Research Consortium. Obstet Gynecol* 2005;106:288-94. (Level II-2)
 34. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31-7. (Level III)
 35. Wang JC, Sahoo T, Schonberg S, Kopita KA, Ross L, Pattek K, et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. *Genet Med* 2015;17:234-6. (Level III)
 36. Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol* 2015;1:814-9. (Level III)
 37. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *CARE Study Group. N Engl J Med* 2014;370:799-808. (Level II-3)
 38. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211: 527.e1-17. (Level II-3)
 39. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97. (Level II-3)
 40. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies [published erratum appears in *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:130]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530-8. (Level II-3)
 41. Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. SMFM Consult Series No. 36. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:711-6. (Level III)

42. Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124:979–86. (Level III)
43. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446–51. (Level II-3)
44. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:775–81. (Level II-2)
45. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. FASTER Trial Research Consortium. *Obstet Gynecol* 2005;106:260–7. PMID: 16055573. (Level II-3)
46. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052–61. (Level III)
47. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90:S136–43. (Level III)
48. Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Berkowitz RL. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:312–20. (Level II-3)
49. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80. (Level III)
50. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:527–32. (Level II-3)
51. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16:29–34. (Level III)