

BÖLÜM 7

BİRİNCİ TRİMESTER ANÖPLOİDİ TARAMASINDA KULLANILAN BELİRTEÇLER

Cem DAĞDELEN¹

GİRİŞ

Anöploidiler, perinatal ölümlerin ve çocukluk çağı sakatlıklarının başlıca nedenleridir. Kromozomal bozuklukların saptanması, invaziv prenatal tanı için en sık endikasyonu oluşturmaktadır. Amniyosentez veya koryon villus örnekleme (CVS) ile yapılan invaziv testler, düşük yapma riskiyle ilişkilidir ve bu nedenle bu testler yalnızca anöploidiler için yüksek risk altında olduğu düşünülen gebeliklerde gerçekleştirilir.

Anöploidi için prenatal taramada son yıllarda gelişmeler oldu ve pratik uygulamada yalnızca anne yaşına göre taramadan anne yaşı, fetal ense saydamlığı (NT) kalınlığı ve anne serumu *insan koryonik gonadotropin* (β -hCG) ve gebelikle ilişkili plazma *protein-A* (PAPP-A)'dan oluşan birinci trimester taramasına ve dolaşımdaki cell free-DNA'ya değişti (1). Trizomi 21 için anne yaşı, NT ve β -hCG ve PAPP-A'nın bir kombinasyonu ile yapılan birinci trimester taraması, yaklaşık %5'lik yanlış pozitiflik oranı ile etkilenen gebeliklerin yaklaşık %90'ını saptayabilir (2).

Belirli anöploidi türlerinin taranmasında cell free DNA (cfDNA)'nın performansı şu anda mevcut olan diğer testlerden daha iyi olmasına rağmen, sınırlı kapsam, yüksek maliyetler ve nispeten yüksek test başarısızlık oranı gibi bazı önemli sınırlamaları vardır.

İlk trimester fetal değerlendirmesinin sadece yaygın trizomiler için bir tarama olması dışında genel olarak kromozomal anormallikler, fetal yapısal anomaliler ve genetik ve genetik olmayan sendromlar için fetal değerlendirme de yapılmalıdır (3).

Nazal kemiğin olmaması, duktus venosus (DV) Doppler dalga formunun olmaması veya tersine dönmesi triküspit akışı ve fetal kalp hızı anöploidi taraması doğruluk değeri artırılabilir (4).

¹ Uzm. Dr., Isparta Özel Meddem Hastanesi, cmdagdelen@gmail.com

BİRİNCİ TRİMESTER BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

PAPP-A veya serbest β -hCG'nin ölçülen konsantrasyonları, her gebeliğin gebelik yaşına uygun ortalamasının (MoM) katlarına dönüştürülür. Sağlıklı bir gebelikte, maternal serum PAPP-A düzeyi katlanarak artarken, serbest β -hCG düzeyi, 10 ila 14. gebelik haftaları arasındaki dönemde, başlangıçtaki artışın ardından düşer (5). Hem PAPP-A hem de b-hCG plasenta gelişimi ve fetal büyüme ile ilgilidir ve plasenta ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları için öngörü testleri olarak kullanımları açısından değerlendirilebilir.

Serbest β -hCG: Düşük β -hCG seviyeleri daha yüksek spontan düşük, anormal fetal büyüme ve erken doğum riski ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan meta-analizler göstermektedirki gebelik diyabeti olan hastalar normoglisemik hastalara göre serbest β -hCG'nin ilk trimester düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir (6). Normal kromozomal yapıya sahip fetüslerle karşılaştırıldığında, trizomi 21'e sahip olan fetüslarda daha yüksek serbest beta hCG seviyeleri (median: 1.95 MoMs) görülürken, trizomi 18 ve 13'e sahip olanlar daha düşük serbest beta hCG seviyelerine (median: 0.2-0.5 MoMs) sahip olma eğilimindedir.

PAPP-A: Düşük ilk üç aylık PAPP-A seviyeleri, artan fetal büyüme kısıtlaması, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Düşük PAPP-A seviyeleri preeklampsi (median 0.844 MoMs) ve intra-uterin gelişme geriliği (median 0.813 MoMs) prediksyonunda kullanılabilir. Ayrıca düşük PAPP-A seviyeleri fetal ölüm için düşük seviyelerde de olsa riski artırır (7, 8).

Normal kromozomal yapıya sahip fetüslerle karşılaştırıldığında, trizomi 21, trizomi 18 ve 13'e sahip olanlar daha düşük PAPP-A (median:0.437 MoMs) seviyelerine sahip olma eğilimindedir (9, 10).

BİRİNCİ TRİMESTER ULTRASON BELİRTEÇLERİ

Birinci trimesterde fetal kromozomal anormallikleri taramak için ense saydamlığı (NT), nazal kemik (NB), fronto-maksiller yüz (FMF) açısı, DV ve triküspid kapak Doppler değerlendirmesi gibi ultrason belirteçlerinin kullanımı standart hale geldi. Bu ultrason belirteçleri öncelikle trizomi 21 taramasında kullanımının yanı sıra trizomiler 18, 13, monozomi X, diğer cinsiyet kromozomu anöploidileri ve triploiler gibi anöploid türlerinin taranmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Fetal kalp atım hızı da trizomi 13 için ultrason markerı olarak kullanılabilir.

Ense saydamlığı (NT): 11 ila 13+6 gebelik haftaları arasında bir ultrason incelemesinde fetal boynun arkasında deri altı sıvı birikimi olarak tanımlanır. 1990 yıllardan itibaren NT anomali taramalarında sıklıkla kullanılan bir ultrasonog-

rafik belirteç olarak kullanılmaktadır. $NT \geq 3,5$ mm ise yüzde 99 persantil olarak tanımlanır (11).

NT'nin ölçümü , boyun ve gövde hizalandığında en doğru sonucu verir. İdeal olarak, vertebral kolon ve fetüs orta sagittal düzlemde hizalanmalıdır, görünür burun kemiği ve burun ucu, sert damak ve diensefalon ile teyit edilmelidir. Maksilla görülmemeli ve büyütme, ekranda sadece fetal baş ve üst göğüs kafesinin en az %75'ini kaplayacak şekilde olmalıdır. Boyun nötral pozisyonda olmalı fleksiyon veya ekstansiyonda olmamalı. Amniyotik sıvı fetal boyun ile uterus duvarı arasında görülebilmelidir. Kaliper NT'nin en geniş kısmında dikey olarak hiperekoik kenarların içine yerleştirilmelidir (12).

Artmış bir NT, hem kromozomal olarak normal hem de kromozomal olarak anormal fetüslerde kardiyak malformasyonlar dahil olmak üzere fetal yapısal anomalilerle ilişkilendirilebilir. Artan bir NT ve artan Down sendromu riski durumlarında fetal karyotiplemeyi gerektirir. Bununla birlikte, kromozomal anomalilerle ilgili olmayan yapısal malformasyonların saptanması genellikle 18-22. gebelik haftalarında yapılan transabdominal taramaya ertelenir.

Burun kemiği eksikliği: Fetal nazal kemiğin sonografik yokluğu Down sendromu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Down sendromlu tüm fetüslerin yüzde altmış ila yetmişinde burun kemiği veya hipoplastik bir kemik yoktur (13). Bu nedenle, fetal nazal kemiğin değerlendirilmesi, trizomi 21 için ilk trimester taramasının performansını artırır (14).

Fetüsün baş ve göğüs tüm görüntüyü kaplayacak şekilde olmalıdır, fetusun ultrason transdüsöre dönük olması gerekir, fetusun midsagittal görünümü elde edilmelidir, burun kemiğinin uzunlamasına ekseninin burun köprüsü üzerindeki cilde paralel olmalıdır (90 derecelik insonasyon açısı), burun köprüsü üzerindeki deriyi ve burun kemiğini temsil eden 2 paralel çizgi "eşittir işareti"ni oluşturur (15). Ek olarak fetal yüzün bu koronal görünümü, özellikle fetal yüzün standart midsagittal görüntüleri fetal veya maternal faktörler nedeniyle optimalin altında olduğunda, burun kemiklerinin varlığı veya yokluğu için tarama imkanı sunar. Her iki burun kemiği aynı anda koronal düzlemde değerlendirilebildiğinden, retromazal üçgen görüntü, 2 burun kemiğinden sadece 1'inin değerlendirildiği geleneksel midsagittal görüntü değerlendirmesine göre avantajlı olabilir (16).

Duktus venosus negatif a dalgası: DV akışının incelenmesi, trizomi 21 için ilk trimester taramasının önemli bir bileşenidir (17). Ventriküler sistol (S dalgası) ve ventriküler diyastol (D dalgası) sırasında yüksek hızlı bir akış ve atriyal kasılma (dalga) sırasında ileri akışta hızlı bir düşüş vardır. Normal bir fetüste kardiyak siklus boyunca duktus venosus dalga formunda ileri doğru bir akımdır, anöploid fetüslerde ters duktus venosus a dalgası öploid fetüse göre daha sık görülür. (T21-

%60, T13 ve Normal fetüslerin %3'üne kıyasla T18- %53-58, Monozomi- %75). Bu dalganın tersine çevrilmesinin olası açıklaması, yapısal farklılıklar olduğu düşünülmektedir (18).

Trikuspid regurjitasyon (TR): Diğer belirteçlerle kombinasyon halinde TR, anöploidi için en güçlü belirleyicidir. İzole bir parametre olarak TR, her bir kromozomal anormallik ve konjenital kalp defekti için zayıf bir tarama aracıdır (19).

3.0 mm'lik bir Doppler örnek hacmi, fetal kalbin apikal dört boşluk görünümünde, triküspit kapak boyunca ve kısmen sağ atriyumda, akış yönü ile açı 30 ° 'den az olacak şekilde konumlandırılmalı, triküspit kapak, üç tüberkülünden birinde veya daha fazlasında yetersiz olabilir ve bu nedenle, tüm kapağı sorgulamak için numune hacmi kapak boyunca en az üç kez yerleştirildi. Sistolün en az yarısında ve hızın >60 cm/s olması durumunda triküspit yetersizliği tanısı konuldu (20).

Frontomaxiller yüz açısı (FMF): Midfacial profil görünümünde maksiller kemiğin ön ucunun üst kısmı ile frontal kemik boyunca uzanan çizgi arasındaki açıdır. FMF açısının Down sendromlu fetüslarda öploid fetüslerdekinden önemli ölçüde daha büyük olduğu görülmüştür (21).

CELL FREE DNA

Annede dolaşan cffDNA varlığı plazma ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır. Kanıtlar artık cffDNA'nın plasenta kökenli olduğunu gösteriyor. Bir dizi klinik teşhis testi artık fetal cinsiyet belirleme, kan grubu belirleme ve de novo veya babadan kalıtılan monogenik bozuklukların saptanması veya dışlanması dahil olmak üzere uygulanmaktadır. Fetal trizomiler için en etkili tarama yönteminin, tespit oranlarının %99'dan fazla ve yanlış pozitif oranının %0,5'ten az olmasıyla, anne kanında cfDNA incelenmesi olduğunu göstermektedir. cffDNA seviyeleri doğumdan 2 saat sonra tespit edilemez, ancak fetal hücreler varlığını sürdürebilir (22) (23). Bu sistem plasental DNA'yı değerlendirdiğinden, cfDNA sonuçları ile gerçek fetal karyotip arasındaki maternal mozaikizm, maternal maligniteler, plasenta mozaikliği ve kaybolan ikiz gibi bazı durumlarda cfDNA sonuçları ile gerçek fetal karyotip arasındaki tutarsızlıklar ortaya çıkabilir (24).

SONUÇ

Belirteçler, fetal anöploidiler için birinci trimester kombine taramasının doğruluğunu artırır, ancak hücresiz fetal DNA testi zaten yapılmışsa risk hesaplaması için kullanılmamalıdır. Etkili klinik fayda için bu biyobelirteçlerin daha büyük ve çeşitli popülasyonlardaki tahmin kapasitesinin daha fazla değerlendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014;19(3):183–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.013>
2. Kypros H, Nicolaides. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(7–15).
3. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(4):645–51.
4. Veduta A, Vayna AM, Duta S, Panaitescu A, Popescu F, Bari M, et al. The first trimester combined test for aneuploidies—a single center experience. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(16):2091–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1336220>
5. Mandryka-Stankewycz S, Perenc M, Dec G, Sieroszewski P. Nieinwazyjny test prenatalny w I trymestrze ciąży (pomiar NT oraz oznaczenia beta-hCG i PAPP-A) w diagnostyce wad płodu w populacji polskiej—porównanie biochemicznych norm własnych i danych światowych. *TT - [Noninvasive prenatal test in the first trimes. Ginekol Pol* [Internet]. 2009;80(11):851–5. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-20088400>
6. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):1–17.
7. Boutin A, Gasse C, Demers S, Blanchet G, Giguère Y, Bujold E. Does Low PAPP-A Predict Adverse Placenta-Mediated Outcomes in a Low-Risk Nulliparous Population? the Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018;40(6):663–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.08.047>
8. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2005;25(10):949–53.
9. Peris M, Reid SM, Dobie S, Bonacquisto L, Shepherd DA, Amor DJ. First-trimester maternal serum biomarkers and the risk of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(2):183–9.
10. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*. 2008;23(9):1968–75.
11. Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, Go A, Haak M, Bekker M, et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *Prenat Diagn*. 2020;40(2):197–205.
12. Springhall EA, Rolnik DL, Reddy M, Ganesan S, Maxfield M, Ramkrishna J, et al. How to perform a sonographic morphological assessment of the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Australas J Ultrasound Med*. 2018;21(3):125–37.
13. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(3):218–23.
14. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: A prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(1):27–30.
15. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1219–30.
16. Martinez-Ten P, Adiego B, Perez-Pedregosa J, Illescas T, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester assessment of the nasal bones using the retranasal triangle view: A 3-dimensional sonographic study. *J Ultrasound Med*. 2010;29(11):1555–61.
17. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn*. 2017;37(7):680–5.

18. Alokandanda Ray. First trimester screening. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60(1):58–62.
19. Wiechec M, Nocun A, Wiercinska E, Beithon J, Knafel A. First trimester tricuspid regurgitation and fetal abnormalities. *J Perinat Med.* 2015;43(5):597–603.
20. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):637–44.
21. Pranpanus S, Kor-Anantakul O, Suntharasaj T, Suwanrath C, Leetanaporn R, Hanprasertpong T, et al. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal Thai foetuses at 11 to 13 weeks 6 days' gestation. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2016;36(1):53–7.
22. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil MDM, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):212–7.
23. Drury S, Hill M, Chitty LS. Cell-Free Fetal DNA Testing for Prenatal Diagnosis [Internet]. 1st ed. Vol. 76, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Inc.; 2016. 1–35 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2016.05.004>
24. Balaguer N, Mateu-Brull E, Serra V, Simón C, Milán M. Should vanishing twin pregnancies be systematically excluded from cell-free fetal DNA testing? *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1241–8.