



## ÜÇLÜ TEST İLE DOWN SENDROMU TARAMASI YAPILAN GEBELERDE YANLIŞ POZİTİFLİK VE OBSTETRİK KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ

### THE RELATION OF FALSE POSITIVITY AND OBSTETRIC COMPLICATIONS IN PREGNANT PATIENTS SCREENED FOR DOWN SYNDROME RISK BY TRIPLE TEST

Sermet SAĞOL Halit VİDİNLİ Uçar ASENA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Bornova, izmir.

Anahtar Sözcükler: üçlü test, down sendromu, obstetrik komplikasyon.

Key Words: triple test, down syndrome, obstetric complication.

#### ÖZET

*Bu çalışmada, gebeliğin ikinci trimesterinde üçlü tarama testinde [alfa fetoprotein (AFP), human korionik gonodotropin (hCG), ankonjuge estriol (uE3)] Down sendromu riski 1/270 eşik değerinin üzerinde olan ve amniosentez sonrası normal karyotip saptanan olgularda obstetrik komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

*Üçlü tarama testinde Down sendromu riski 1/270 üzerinde olan ve normal fetal karyotip saptanan 47 gebe, Down sendromu riski 1/270'den az olan 80 gebe ile obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda AFP, hCG, uE3 seviyeleri ile komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi.*

*Down sendromu için üçlü tarama testi yanlış pozitif bulunan olgularda kontrol gurubuna oranla erken doğum (%21.3 - %8.7, sırasıyla,  $p < 0.05$ ), preeklampsi (%6.3 - %0, sırasıyla,  $p < 0.01$ ), düşük doğum ağırlığı (%4.3 - %1.3, sırasıyla,  $p > 0.05$ ), intrauterin gelişme genliği (%4.3 - %0, sırasıyla,  $p < 0.01$ ), perinatal fetus ölümü (%4.3-%1.3, sırasıyla,  $p > 0.05$ ) sıklığının artmış olduğu tespit edildi. Çalışma gurubunda komplikasyonlu gebelik oranının %40.42 (19/47) kontrol gurubunda ise %8.7 (7/80) olduğu saptandı. hCG nin 2.5 MoM (multiples of the median) ve üzerinde saptanması komplikasyonlu gebelikler ile yakından ilişkili bulundu.*

*Üçlü serum tarama testinde yanlış pozitiflik saptanan gebelerde obstetrik komplikasyon gelişme riski artmaktadır. hCG seviyesinin, AFP ve uE3'e oranla obstetrik komplikasyonları önceden belirlemede daha etkin olduğu saptandı.*

#### SUMMARY

*Evaluation of obstetric complications of pregnant patients in second trimester, whose Down syndrome risk is higher than 1/270 cut off value in the triple test falpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3)] and whose karyotype is found to be normal by amniocentesis.*

*47 pregnant woman with normal karyotype and Down syndrome risk higher than 1/270 in the triple test were compared with 80 pregnant woman with low Down Syndrome risk, in terms of obstetric complications. The relation of AFP, hCG and u E3 levels with obstetric complications were also evaluated.*

Yazışma adresi: Sermet Sağol, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova, izmir  
Makalenin geliş tarihi: 03. 05. 2000; Kabul tarihi: 14. 06. 2000

Higher risk for premature labor (%21.3 - %8.7, respectively,  $p < 0.05$ ), preeclampsia (%6.3 - %0, respectively,  $p < 0.01$ ), low fetal birth weigh (%4.3 - %1.3, respectively,  $p > 0.05$ ), intrauterine growth retardation (%4.3 - %0, respectively,  $p < 0.01$ ) and pehnatal fetal death (%4.3-%1.3, respectively,  $p > 0.05$ ) was detected in patients with false positive Down syndrome risk in the tripie test when compared with the control group. 40.42% (19/47) of the pregnancies in the study group was compiicated while compiicated pregnancies were detected in 8.7% (7/80) of the control group. hCG of 2.5 MoM (muitipies of the median) or higher was significantiy associated with compiicated pregnancies.

Obstetric complication risk is increased in pregnant patients with false positive Down Syndrome risk detected in the tripie test. Detection of hCG levels was found to be more effective in predicting obstetric complications than AFP and uE3.

## GİRİŞ

ikinci trimesterde AFP, uE3, hCG ve maternal yaşın kombinasyonu ile oluşturulan üçlü tarama testi %5 yanlış pozitiflik ile Down sendromlu olguların %60'ından fazlasının saptanmasını sağlamaktadır (1). Bazı gebeliklerde üçlü tarama testinde yüksek Down sendromu riski ( $> 1/270$ ) bulunmasına rağmen bu amniosentez ile doğrulanmamaktadır. Yanlış pozitif olarak değerlendirilen bu gebelerde gebeliğin ileri haftalarında maternal veya fetal komplikasyonların meydana gelebileceği, bu nedenle bu gebeliklerin dikkatli takip edilmesi önerilmektedir.

Gebeliğin ikinci trimesterinde AFP düzeyi kullanılarak yapılan Down sendromu ve nöral tüp defekti tarama programlarında yanlış pozitif sonuçların komplikasyonlu gebelikler ile birlikte olduğuna dair veriler mevcuttur (1-4). Özellikle yüksek AFP ve hCG seviyelerinin spontan gebelik kaybı, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, inutero-fetus ölümlü, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları ile birlikte olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (2,3). Maternal serum AFP seviyesindeki yükselme ise açık nöral tüp defektlerinde görölmekle birlikte oligohidramnioz, omfalo-sel, gastroşizis, ablasyo plesanta, fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ile birlikte de olabilmektedir (2,3).

Biz bu çalışmada üçlü tarama testinde Down sendromu riski yüksek bulunan fakat amniosentez ile herhangi bir kromozomal anomali saptanmayan gebelerde (yanlış pozitif) maternal veya fetal komplikasyonların ortaya çıkma sıklığını ve biyokimyasal belirteçler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Olağan gebelik izlemi sırasında gebeliğin 15-18 haftaları arasında üçlü tarama testi sonucunda Down sendromu riski  $1/270$  ve üzerinde olan, fakat amniosentez ile herhangi bir fetal kromozomal anomali saptanmayan 35 yaşın altındaki 47 gebe çalışmaya alınmıştır. Aynı dönemde Down sendromu için risk oranı  $1/270$  den az olan ve doğumda herhangi bir fetal kromozomal malformasyon

saptanmayan 35 yaşın altındaki 80 gebe kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Anne serumunda AFP için AFP immunoenzim ölçüm, uE3 için radioimmunoassay ölçüm (RIA), hCG için ise hCG immunoenzim ölçüm yöntemleri kullanıldı (5,6). AFP, uE3, hCG sonuçlarını maternal yaş ile kombine eden ve ağırlık, insüline bağımlı diabete göre sonuçların düzeltilebildiği bir bilgisayar programı ile Down sendromu riski hesaplandı.

Gestasyonel yaş üçlü test öncesi sonografik olarak biparietal ölçümü ile saptandı. Çalışmadaki tüm hastalar amniosentezden önce ayrıntılı ultrason değerlendirmesi ile yapısal fetal malformasyonlar, amniotik sıvı volümü, plasenta iokalizasyonu, fetal biyometri açısından değerlendirildi. Fetal malformasyon saptanan gebeler, çoğul gebelikler ve plasenta previa olguları çalışmaya alınmadı.

Doğuma kadar geçen süre içinde oluşan komplikasyonlar, doğumda fetus ağırlığı ve yenidoğan komplikasyonları kaydedildi. Erken doğum (37.gebelik haftasından önce gebeliğin doğum ile sonlanması), preterm erken membran rüptürü, ablasyo plasenta, preeklempsi (6 saat ara ile alınan tansiyonun  $140/90$  mmHg'nin üzeri olması, idrarda ++ veya 24 saatlik idrarda 300mg yada daha fazla protein olması), düşük doğum ağırlığı (gebelik haftasına göre fetus ağırlığının 10 persantilin altı), intrauterin gelişmede kısıtlanma (IUGR) ve 20 haftadan sonra fetal ölüm kaydedildi.

Sonuçlar Windows için uyarlanmış SPSS 8.0 programı kullanılarak,  $\chi^2$  testi ile değerlendirildi. Komplikasyonlu gebelik sonucu ile AFP, hCG, uE3 arasındaki birlikteliği araştırmak için multipl lojistik regresyon analizi yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma ve kontrol gurubundaki gebelerin yaş ortalamaları arasındaki fark anlamsızdı ( $31 \pm 2.9$ ,  $30 \pm 3.1$ , sırasıyla,  $p > 0.05$ ). Gruplar arasında gebelik ve doğum

sayıları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Doğumdaki ortalama gebelik yaşı çalışma grubunda  $36.2\pm 2.4$  hafta kontrol grubunda  $38\pm 2.5$  hafta bulundu ( $p>0.05$ ). Ortalama bebek doğum ağırlıkları çalışma grubunda  $2805\pm 578$  gr, kontrol grubunda ise  $3195\pm 461$  gr idi ( $p>0.05$ ), (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunda maternal ve fetal komplikasyonlar. IUGR: intrauterin gelişmede kısıtlanma. IUMF: inutero fetal ölüm, MoM: multiples of the median

	Olgu(n=47) n(%)	Kontrol (n=80) n(%)	P
Erken doğum	10(21.3)	7 (8.7)	<0.05
Preeklampsi	3 (6.3)	0 <0.01	
Düşük doğum ağırlığı	3 (4.3)	1 (1.3)	>0.05
IUGR	2 (4.3)	0 <0.01	
IUMF	2 (4.3)	1(1.3)	>0.05
Fetus doğum ağırlığı (gr)	2805±578	3195±461	>0.05
hCG MoM	2.59±1.01	1.49±0.58	<0.01
AFP MoM	0.87±0.52	0.70±0.29	>0.05
uE3 MoM	0.55±0.18	0.67±0.29	>0.05

Çalışma grubunda ki 47 gebenin 19' unda (%40.42) komplikasyon gelişti. Kontrol grubunda ise 80 gebeliğin yalnızca 9' unda (%11.25) komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubunda kontrol grubuna oranla erken doğum (%21.3 - %8.7, sırasıyla,  $p<0.05$ ), preeklampsi (%6.3 - %0, sırasıyla,  $p<0.01$ ), IUGR (%4.3 - %0, sırasıyla,  $p<0.01$ ) görülme sıklığında anlamlı artışlar bulundu. Tablo 1'de çalışma ve kontrol grubundaki gebelik komplikasyonları belirtilmektedir.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında düşük doğum ağırlığı (%4.3 - %1.3, sırasıyla,  $p>0.05$ ) ve inutero fetus ölümü (%4.3 - %1.3, sırasıyla,  $p>0.05$ ) sıklığı yönünden anlamlı fark saptanmadı, (Tablo 1).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama hCG seviyesi çalışma grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $1.49\pm 0.58$  MoM (multiples of the median),  $2.59\pm 1.01$  MoM, sırasıyla,  $p<0.01$ ). AFP seviyesi çalışma grubundaki olgularda kontrol grubuna oranla hafif yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $0.87\pm 0.52$  MoM,  $0.70\pm 0.29$  MoM, sırasıyla,  $p>0.05$ ). uE3 seviyesi ise çalışma grubunda kontrol olgularına oranla düşük düzeyde olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $0.55\pm 0.18$  MoM,  $0.67\pm 0.29$  MoM, sırasıyla,  $p>0.05$ ), (Tablo 1).

AFP, hCG, uE3 seviyelerinin komplikasyonlu gebelikler ile olan bağımsız ilişkilerini araştırmak üzere değişik eşik değerler alındı (AFP değeri 0.5 MoM küçük yada eşit,

hCG değeri 2.5 MoM dan büyük yada eşit, uE3 değeri 0.75 MoM dan küçük yada eşit). Multipl lojistik regresyon analizi ile AFP ve uE3 değerlerinden bağımsız olarak, hCG seviyesi 2.5 MoM ve üzerinde bulunması ile komplikasyonlu gebelikler arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada Down sendromu taraması için kullanılan üçlü testte yanlış pozitiflik bulunan olguların %40'ında gebeliğin ilerleyen haftalarında çeşitli komplikasyonların gelişebileceği görülmektedir. Benzer yaş grubundaki kontrol olgularıyla karşılaştırıldıkları zaman üçlü test yanlış pozitifliği olan 35 yaş altındaki gebelerde obstetrik komplikasyon gelişme riski 3.6 kat artış göstermektedir. Gelişmesi muhtemel en sık komplikasyonlar erken doğum, IUGR, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığıdır.

Pergament ve ark üçlü test Down sendromu riski 1/250 den fazla olan 58 ve az olan 116 kontrol olgusunda; sırasıyla, preterm doğumu %20.6 ve %8.6, preeklampsi %6.9 ve 0, IUGR %5.2 ve 0, inutero fetus ölümü %5.2 ve 0 olarak tespit etmişlerdir (5). Kötü perinatal sonuç riskli grupta %32.8, normal grupta ise %12 olarak tespit edilmiş ve özellikle 0.75 MoM dan düşük uE3'ün belirleyiciliğinin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak Down sendromu taramasında yalancı pozitiflik saptanan 3 gebeden birinde kötü perinatal sonuçlar olabileceğini belirtmektedirler.

Hsieh ve ark 35 yaşından küçük 5885 gebeden oluşan asya popülasyonunda AFP>2 MoM, hCG >2.5 MoM ve Down riski >1/270 olan olgularda düşük riskli olgulara oranla, perinatal morbidite ve mortalitede artış saptamışlardır (7). Tek başına yüksek hCG varlığında (%7.1) düşük doğum ağırlığı, plasenta yapışma anomalileri, ve mekonyumla boyalı amniotik sıvı oranının arttığını belirtmektedirler. Down sendromu riski >1/270 olan olgularda ise nöral tüp defekti ve abdominal duvar defekti dışında diğer yapısal anomali sıklığının, makrozomi ve postpartum kanama sıklığının arttığını saptamışlardır.

Lieppman ve ark ise ikinci trimester üçlü teste artmış hCG (>2 MoM) ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve IUGR arasında ilişki bulunduğunu belirtmektedirler (8).

Yapılan çalışmalarda komplikasyonlu gebelikler ile maternal serum hCG ve AFP değerleri arasında yakın ilişki saptanmıştır (9,10). Yüksek AFP veya yüksek hCG yanı sıra aşırı düşük estriol seviyesi plasental sülfataz eksikliği, fetal hipofiz/adrenal aksındaki defekt veya bazı dermatolojik problemleri düşündürmelidir. Pergament ve ark üçlü testteki uE3 seviyesi ile obstetrik komplikasyonlar

arasında yakın ilişki olduğunu saptamışlardır (5). Bizim yaptığımız çalışmada ise hCG'nin 2.5 MoM ve üzerinde bulunması ile koplikasyonlu gebelikler arasında anlamlı ilişki saptandı ( $P<0.5$ ). Her iki çalışmada AFP ile koplikasyonlu gebelikler arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır.

Yüksek maternal serum hCG seviyesi ile obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişki erken dönemde meydana gelen uteroplasenter dolaşım bozukluğunun bir sonucudur. Gebeliğin ilk haftalarında yetersiz trofoblast invazyonuna bağlı spiral arterlerdeki fizyolojik değişikliklerin gerçekleşmemesi sonucu uteroplasenter dolaşım bozulmaktadır. Plasental dokuda oluşan hipoksi sonucu sinsisyotrofoblastlarda hiperplazi ve buna bağlı olarak hCG üretimi artış göstermektedir (11,12). Hsieh ve ark çalışmalarında uteroplasenter dolaşımın bozulduğu gebelerde maternal serum serbest beta-hCG seviyesinin belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (7). Özellikle plasentanın uterus duvarına yapışma anomalilerinde (plasenta accreta) serbest beta-hCG'nin yüksek bulunduğunu belirtmektedirler. Bu ilişkiyi plasentanın uterus duvarına aşırı invazyonu sonucu maternal dolaşıma aşırı hCG geçişine bağlamışlardır. Yaron ve ark üçlü serum tarama testinde AFP ve beta-hCG seviyelerinin 2.5 MoM'un üzerinde veya uE3 seviyesinin 0.50 MoM'un altında olması durumunda plasental fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gebeliğin indüklediği hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, inutero fetus ölümü gibi obstetrik komplikasyonların arttığını belirtmektedirler (13).

Down sendromu taramasında kullanılan biyokimyasal testlerdeki yanlış pozitiflik ve artmış obstetrik komplikas-

yon ilişkisi birçok çalışmada belirtilmesine karşın, herhangi bir risk artışının olmadığını belirten araştırmalarda mevcuttur. Chapman ve ark 30 yaş ve üstündeki gebelerde üçlü testte Down sendromu için (1/190) yanlış pozitiflik saptanan fakat normal ikinci trimester ultrason bulguları taşıyan olgularda erken doğum, IUGR, fetal ölüm yönünden artmış risk saptanmışlardır (10). Buna benzer olarak, Dungan ve ark da Down sendromu için yanlış pozitiflik saptanan olgularda obstetrik komplikasyonların kontrol olgularına oranla artış göstermediğini belirtmektedirler (6). Wenstrom ve ark üçlü testte trisomi 18 riski yönünden yanlış pozitifliği olan olgularda artmış obstetrik komplikasyon saptamamışlardır (14). Bu yalnızca pozitifliğin düzeltilmemiş artmış maternal kilo ile ilişkili olabileceğini belirtmektedirler.

Sonuç olarak, üçlü testte Down sendromu için risk artışı saptanan fakat kromozomal olarak normal olan gebelerde, gebeliğin ilerleyen haftalarında değişik maternal veya fetal komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bu olguların gebelik boyunca dikkatli takip edilmeleri sonografik olarak ayrıntılı değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Üçlü test için ailelere danışma verilirken, pozitif tarama sonucunun her zaman kromozomal olarak hasta bebek anlamına gelmediği, fakat pozitif sonuç ile birlikte gebelik ile ilgili bazı patolojik durumlarında (neural tüp defekti, preeklampsi, fetal gelişme geriliği, erken doğum, inutero fetus ölümü, ablasyo plasenta) tespit edilebileceği anlatılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Crandall BF, Robinson , Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein .Am J Obstet Gynecol 1991;165:581-6.
2. Burton BK. Outcome of pregnancy in patient with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha -fetoprotein. Obstet Gynecol 1988;72:709-13.
3. Milunsky A, Jick SS, Brull C. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol 1989;161:291-7.
4. Robinson L, Crau P, Crandell BF. Pregnancy outcome after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. Obstet Gynecol 1989;74:17-20.
5. Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Kupfermanc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false positive screen for Down Syndrome using multiple markers. Obstet Gynecol 1995;86:255-258.
6. Dungan JS, Shulman LP, Phillips OP, et al. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse pregnancy outcome in absence of fetal aneuploidy J Soc Gynecol Invest 1994;1:55-8.
7. Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, et al. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. Obstet Gynecol 1997;89:937-40.
8. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1852-7.
9. Beckhuis JR, Van Lith JMM, De Wolf BTHM, Mantingh A. increased maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in compromised pregnancies otherthan for neural tube defects or Down syndrome. Prenat Diagn 1992;2:643-8.
10. Chappman Pregnancy outcomes following false-positive multiple marker screening tests. Am J Perinatol. 1997; 14:475-8.

11. Gönen R, Perez R, David M, Dar H, et al. The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83-85.
12. Fox H. The effect of hypoxia on trophoblast in organ culture: A morphologic and autoradiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;107:1058-1064.
13. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Secon-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum a-fetoprotein, (3-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-974.
14. Wenstrom KD, Owen J, Brumfield CG, et al. Significance of a false-positive trisomy 18 multiple-marker screening test. *Obstet Gynecol* 1997;90:938-42.