

Fetal Cinsiyetin İlk Trimester Down Sendromu Tarama Belirteçlerine Etkisi

Devrim Ertunç, Ekrem Tok, Gürkan Yazıcı, Mustafa Kaplanoğlu, Meral Aban, Saffet Dilek

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fetal cinsiyetin ilk trimester Down sendromu tarama belirteçlerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: 10-14 haftalar arasında fetal nuchal translusensi, maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A bakılmış ve kliniğimizde doğum yapmış olan 256 gebelik çalışmaya dahil edildi. Bu belirteçlerin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

Bulgular: Fetal nuchal translusensinin, erkek fetuslarda, kız fetuslardan ortalama 0.11 mm daha fazla olduğu gözlemlendi ($P = 0.026$). Serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri kız fetuslarda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Literatürdeki diğer veriler ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bize, ilk trimester belirteçlerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini ancak bunun klinik bir anlamı olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İlk trimester Down sendromu taraması, Fetal cinsiyet

THE EFFECT OF FETAL GENDER ON THE MARKERS OF FIRST TRIMESTER DOWN SYNDROME SCREENING

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of fetal gender on first trimester Down syndrome screening markers.

Methods: 256 pregnancies in that fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A were evaluated and delivered in our clinics were included in the study. We investigated if these markers differed on the basis of fetal gender.

Results: Fetal nuchal translucency was measured 0.11 mm more in male fetuses than in female fetuses ($P = 0.026$). Although free β -hCG and PAPP-A levels were higher in female fetuses the difference was not statistically significant.

Conclusion: The data of previous literature and the results of the present study suggest that first trimester markers differ on the basis of fetal gender, however it has no clinical meaning.

Keywords: First trimester Down syndrome screening, Fetal gender.

Giriş

Günümüzde en etkili trizomi 21 tarama yöntemi; 11 ila 14 haftalar arasında yapılan anne yaşı, fetal nuchal translusensi ve serum serbest β -insan korionik gonadotropini (β -human chorionic gonadot-

rophin, β -hCG) ve gebelikte gözlenen plazma protein-A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) kombinasyonundan oluşan risk tahminidir. Prospektif yapılan çalışmalarda, bu yöntemin yanlış pozitiflik oranının %5, trizomi 21'i belirleme

oranının ise %90 civarında olduğu gözlenmiştir ki, bu değer sadece anne yaşı (%35) veya anne yaşı ve ikinci trimester serum biyokimyasal belirteçlerinin kombinasyonu (%65) ile belirleme oranından çok daha üstündür.^{1,2}

Bilindiği üzere, özellikle biyokimyasal testlerin yorumlanmasında, anne yaşı, gestasyonel yaş, anenin ağırlığı, çoğul gebelik ve diabetes mellitus varlığına göre ayarlamalar yapmak gerekmektedir. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışma, nukal translusensinin yorumlanmasında etnik orijinin de dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedir.³ Cinsiyetin de nukal kalınlık ölçülürken dikkate alınması ve cinsiyetin belirlenebildiği durumlarda buna göre düzeltme yapılması gerektiği iddia edilmiştir.⁴ Sonraki çalışmalarda, cinsiyetten etkilenen tek markerin NT olmadığı, β -HCG ve muhtemelen PAPP-A değerlerinin de fetal cinsiyete bağlı olabileceği gösterilmiştir. Gerçekten ilk trimester Down sendromu belirteçlerinde bu şekilde bir farklılık varsa bu tarama testlerinin sensitivite ve spesifisite değerlerinin de değişeceği aşikardır. Biz de bu çalışmamızda, kendi popülasyonumuzda, fetal cinsiyetin ilk trimester Down sendromu tarama yöntemlerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 11-14 gebelik haftaları arasında fetal NT ve ilk trimester serum taraması kayıtlarının tam olduğu ve cinsiyeti doğumdan sonra konfirme edilmiş 256 hasta dahil edildi. Gebeliklerin hepsi tekildi ve gebelik boyunca ve doğum sırasında herhangi bir problemleri yoktu. Tarama testleri sonucunda kromozomal anomali saptanan hastalar ve sadece sonografik olarak cinsiyetin belirlendiği ve sonradan takipten çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Klinik protokolü olarak 39 yaş ve altındaki gebelerde tarama testleri sonucunda herhangi bir anomali saptanırsa invazif tanısal girişimler uygulanmaktadır. Fetal NT ölçümleri, kliniğimizde uzman doktorlar tarafından yapıldı ve ölçümlerde Nicolaides'in⁵ önerdiği yöntem kullanıldı. Kısaca; videoloop fonksiyonu olan 5 MHz transabdominal prob (GE Logic 500, Milwaukee, USA) kullanılarak ilk önce fetal CRL ölçüldü. Ensenin arka duvarının,

amniyondan kesin olarak ayırt edilmesinden sonra, belirteçler iç kısımlara konuldu. CRL'nin 45-84 mm arasında olduğu fetuslarda sagittal kesitte, belirtecin her hareketiyle mesafenin 0.1 mm değiştiği büyütmede NT ölçümleri yapıldı. Serum taramasında ise serbest β -hCG ve PAPP-A ölçümleri Immulite (BioDPC, İstanbul) cihazında solid faz, kemiluminesan immunometrik sandviç yöntemi ile yapıldı. MoM değerleri ve düzeltilmiş risk Prisca 4.0 paket tarama programı (Typolog Software GmBH, Germany) ile hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS 9.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. NT mm cinsinden ölçümleri ve biyokimyasal belirteçlerin MoM değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ve altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Cinsiyetleri belirlenen ve ilk trimester kayıtları düzenli olan 256 bebekten 139'u kız, 117'si erkekti. Bu fetusların test anındaki bazal özellikleri Tablo 1'de özetlenmektedir. Buna göre erkek ve kız fetuslar arasında anne yaşı, test anındaki ağırlıkları, ortalama gebelik haftaları bir farklılık göstermemektedir ($P > 0.05$). Bu fetusların annelerinin hiçbirinde tip I veya tip II diyabet yoktu. Kız fetuslardan 8 tanesinin, erkeklerden 9 tanesinin annesi test anında da sigara kullanmaktaydı ($P = 0.54$). Kombine riski 1/270 ve altında çıkıp amniosentez sonucunda normal kromozomal yapı saptanan erkek fetusların sayısı biraz fazla olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 1).

Tablo 2'de fetusların cinsiyetine göre fetal NT, maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri karşılaştırılmaktadır. Buna göre, erkek fetuslarda fetal NT ölçümünün kız fetuslardan ortalama 0.11 mm daha fazla olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0.026$). Ancak serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri arasında fetal cinsiyete göre bir farklılık yoktu ($P > 0.05$).

Tartışma

PAPP-A, dimerik yapıda, birbiriyle eş iki alt-üniteden oluşan bir glikoproteindir. Dolaşımda eozinofil major bağlayıcı proteine (eMBP) bağlı olarak

Tablo 1. Kız ve erkek fetusların test anındaki özelliklerinin karşılaştırılması (Ort ± SS veya n, %)*

	Kız fetus (n = 139)	Erkek fetus (n = 117)	p
Anne yaşı	29.83 ± 7.61	30.01 ± 8.24	0.86
Anne ağırlığı	64.11 ± 10.34	62.75 ± 9.22	0.27
Test anında ortalama gebelik haftası	12.08 ± 1.04	12.15 ± 1.04	0.59
Diyabet varlığı [†]	0 (%0)	0 (%0)	
Sigara kullanımı	8 (%5.76)	9 (%7.69)	0.54
Kombine risk [‡]	6 (%4.32)	8 (%6.84)	0.39

*Ortalama ± standart sapma

[†]Tip I veya tip II diyabet[‡]Anne yaşı, NT, serbest β-hCG, PAPP-A

bulunur. PAPP-A sinsityotrofoblastik ve septal X hücrelerinden salgılanırken, eMBP sadece septal X hücrelerinden salgılanır. Brambati ve ark'nın⁶ çabalarıyla PAPP-A Down sendromu taramasında obstetrik pratiğine girmiştir. hCG ise esasen plasental sitotrofoblastlardan ve özellikle gebeliğin ilerleyen döneminde sinsityotrofoblastlardan salgılanır. 9-10 haftada maksimum maternal serum düzeyine ulaştıktan sonra 20 haftaya kadar giderek düzeyi azalır ve doğuma kadar plato çizer. Down sendromunda, sitotrofoblastların farklılaşma yeteneğinin bozuk olduğu ve sinsityum oluşturamadıkları, bu nedenle hCG düzeyinin yüksek olduğu ileri sürülmüştür.⁷

11-14 haftalarda ölçülen fetal NT değerinin cinsiyete göre farklılık gösterebileceği ilk ve en kapsamlı olarak Spencer ve ark⁸ tarafından ortaya atılmıştır. İngiltere'de yapılan bu çalışmada toplam 2923 normal ve 223 trizomi 21'li fetus incelenmiştir. Normal gebeliklerde ortalama fetal NT MoM değeri erkek fetuslarda %3 kadar yüksek bulunurken (P < 0.01); ortalama serbest β-hCG ve PAPP-A MoM değerlerinin kız fetuslarda sırasıyla %15 ve %10 oranında yüksek olduğu saptanmıştır (P < 0.0001). Buna rağmen, kombine riskin 1/300 ve altının riskli kabul edildiği bu çalışmada risk taşıyan erkek ve kız fetuslar arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir (%6.5 vs %6.9, P > 0.05). Bu çalışmada ayrıca trizo-

mi 21'li kız ve erkek fetuslarda da benzer bir farklılığın olduğu saptanmıştır. Kız fetuslarda ortalama fetal NT MoM değeri %4 kadar düşükken (P = 0.018), ortalama serbest β-hCG ve PAPP-A MoM değerleri erkek fetuslardan daha yüksek (sırasıyla %11 ve %13, P < 0.001) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise fetal NT'nin mm cinsinden değeri erkek fetuslarda %8.1 (0.11 mm) oranında daha yüksek bulunmasına rağmen, serbest β-hCG ve PAPP-A MoM değerleri arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Çin'de 12.189 fetusun dahil edildiği bir çalışmada, 10-14 gebelik haftasındaki kız ve erkek fetusların fetal NT değerleri karşılaştırılmış ve 10 haftalık fetuslarda bir fark saptanamazken, 11-14 haftalar arasındaki kız fetusların NT kalınlıklarının erkeklerden %5 daha düşük olduğu gözlenmiştir.⁹ Ancak yazarlar 0.06-0.1 mm kadar olduğunu ve bunun klinik anlamının şüpheli olduğu sonucuna varmışlardır. Bunların aksine, İsrail'den Yaron ve ark,¹⁰ NT ve PAPP-A değerlerinin herhangi bir farklılık göstermediğini, serbest β-hCG'nin kız fetuslarda daha yüksek olduğunu ancak bu farklılığın 12 haftadan sonra azaldığına dikkat çekmişlerdir. Larsen ve ark'da¹¹ literatüre uyumlu olarak NT'nin kız fetuslarda, erkek fetuslardan daha anlamlı olarak daha ince olduğunu ancak serbest β-hCG ve PAPP-A

Tablo 2. Kız ve erkek fetusların birinci trimester tarama testi sonuçlarının karşılaştırılması (Ort ± SS)*

	Kız fetus (n = 139)	Erkek fetus (n = 117)	p
Fetal NT	1.35 ± 0.37	1.46 ± 0.41	0.026
PAPP-A	1.32 ± 0.71	1.20 ± 0.63	0.153
Serbest β-hCG	1.22 ± 0.70	1.14 ± 0.66	0.349

*Ortalama ± standart sapma

değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da ortalama serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri kız fetuslarda daha yüksek saptansa da muhtemelen hasta sayısının azlığından dolayı anlamlı bir farklılık saptanamadı.

Sonuç olarak, cinsiyetin birinci trimester Down sendromu belirteçleri üzerine bir etkisi var gibi gözükmemektedir ancak bunun klinik anlamı belirli değildir. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarda olduğu gibi fetal NT değerleri yaklaşık erkek fetuslarda 0.1 mm kadar daha fazla çıkmaktadır ki, kanımızca bu farklılık nadiren fetusun sağaltımına katkıda bulunur. Nitekim, Spencer ve ark.'na ek olarak biz de sonografik ve biyokimyasal parametrelerin invazif girişim hızını anlamlı düzeyde artırmadığını gösterdik. İlk trimesterde Down sendromu belirteçlerinin cinsiyetin etkisine göre düzeltilmesinde diğer bir engel ise bu haftalarda fetusların sadece %70-90'ına cinsiyet tayini yapılabilmesidir.^{12,13}

Sonuç

Literatürdeki diğer veriler ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bize, ilk trimester belirteçlerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini ancak bunun klinik bir anlamı olmadığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Bindra R, Heath V, Liao AW, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
2. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349: 1405-13.
3. Chen M, Lam YH, Tang MHY, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 576-8.
4. Drugan A, Weissman A, Avrahami R, Zamir R, Evans MI. Sonographic nuchal markers for Down syndrome are more common but less ominous in gestations with a male fetus. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 295-7.
5. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-15.
6. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Brit J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 324-6.
7. Eldar-Geva T, Hochberg A, deGroot N, Weinstein D. High maternal serum chorionic gonadotropin level in Down's syndrome pregnancies is caused by elevation of both subunits messenger ribonucleic acid level in trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3528-31.
8. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20: 673-5.
9. Lam YH, Tang MHY, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF. The effect of fetal gender on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2001; 21: 627-9.
10. Yaron Y, Wolman I, Kupferminc MJ, Ochshorn Y, Many A, Orr-Urtreger A. Effect of fetal gender on first trimester markers and on Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1027-30.
11. Larsen SO, Wojdemann KR, Shalmi AC, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1207-8.
12. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 305-7.
13. Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DL. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 301-4.