

NÖRAL TÜP DEFEKTİ RİSKİ NEDENİYLE PRENATAL TANI UYGULANAN 28 VAKANIN RETROSPEKTİF VE PROSPEKTİF ANALİZİ

Ziya BAYRAKTAROĞLU*, Sevim BALCI**

Anahtar Terimler: Prenatal tanı, Nöral tüp defekti, Ultrasonografi, Maternal serum alfa-fetoprotein.

Key Words: Prenatal diagnosis, Neural tube defect, Ultrasound, Maternal serum alpha-fetoprotein.

ÖZET

Nöral tüp defekti (NTD) riski taşıyan 28 (23 retrospektif, 5 prospektif) vakanın gebeliği maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP) ve ultrasonografi (USG) ile izlenerek, 6 vakada intrauterin tanı konuldu. Bu çalışmada NTD'lerin intrauterin tanısında diagnostik USG'nin % 85 oranında sensitif, % 95 oranında spesifik olduğu bulundu. 19 vakada MS-AFP çalışıldı. NTD tesbit edilen 6 gebeliğin tümünde MS-AFP değerleri multible of median'ın (MOM) 2,5 katı üzerinde bulundu, fakat vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle genelleme yapılamadı.

SUMMARY

Prenatal diagnosis was performed in mothers delivered of an infant with a neural tube defect (NTD) previously. 23 cases were analysed retrospectively and 5 cases in prospectively, diagnosing NTD in utero by means of determining maternal serum alpha-fetoprotein (MS-AFP) levels and ultrasound (USG). 6 cases of NTD detected in utero. All cases of NTD demonstrated elevations in MS-AFP over 2,5 of multible of median (MOM), however, these data has been found questionable because of insufficient number of cases. It was concluded that diagnostic USG 85 % sensitive and 95 % specific for the diagnosis of NTD in utero.

GİRİŞ

Nöral tüp defekti (NTD) birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de % 0.2 oranında görülmekte ve bir halk sağlığı problemi olmağa devam etmektedir (1). Hastalıklardan korunmada ideal olan, primer nedenlerin tesbiti ve buna yönelik önlemlerin alınmasıdır, ama ne yazık ki birçok herediter ve konjenital hastalıkta olduğu gibi NTD'de bu mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte, hastanın doğum öncesi dönemde tesbit edilerek, doğumunun engellenmesi, korunmanın

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD. Yrd.Doç.Dr.

** Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Prof.Dr.

bir diğerk şekli olarak da kabul edilebilir (2).

Bilindiğı gibi intrauterin tanı gelişmiş ölkelerde ileri teknolojik yöntemlerle adeta rutin düzeye ulaşmıştır. Yurdumuzda bu konudaki eksikliğin bilincinde olarak, genetik danışma ve intrauterin tanı için başvuran hastaları gerek retrospektif ve gerekse prospektif olarak gözden geçirip, ölkemiz koşullarında bu konudaki eksikliklerimizi, teşhisteki yanlışlarımızı ortaya koymak için bu çalışma planlanmıştır. Maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP) düzeyindeki artış ile NTD arasındaki ilişki ilk kez 1973 yılında Leek ve Brock tarafından bildirildi (3,4). Bu olgu günümüzde de NTD'lerin tanınmasında temel teşkil etmekte ve birçok ölkede geniş çalışmalar yapılmaktadır (5,6,7). Alfa-fetoprotein (AFP) için maternal serum 16-18 haftada alınır, eğer AFP medianın 2,5 misli yüksek bulunması anormal kabul edilir. İlk yapılan testte yüksek bulunan vakalarda ultrasonografi (USG), amniosentez ile amniotik sıvı AFP tesbiti gibi ileri tetkikler uygulanır (8,9,10). NTD'li bebeklerin sadece % 10'unun daha önce NTD'li bebek sahib' annelerden doğduğu tahmin edilmektedir, bu nedenle MS-AFP yardımı ile yapılacak tarama testlerinin oldukça önem kazanacağı aşıkardır (8). Günümüze kadar MS-AFP taraması ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, NTD'lerin tesbit edilme oranı % 80-90 iken false-positive % 3 oranında bulunmuştur (11,12).

USG uygulamasının kolay olması ve bugüne kadar zararlı bir etkisinin gösterilememesi nedeniyle, fetusun indirek gözlenmesinde, başlıca yöntemlerden biri olmuştur (13). NTD'lerinin intrauterin tanısında USG yaygın olarak kullanılmakta ve tarama programları düzenlenmektedir (14,15,16,17,18).

Literatürde NTD'lerinin intrauterin tesbitinde USG'nin spesifitesi sensitivite oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tek bir merkezden yapılması ve tecrübenin artması ile başarı oranı yükselmektedir (17,18,19,20,21,22).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma 1980-1987 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Klinik Genetik bölümünde genetik danışma için görülen ve prenatal tanı uygulanan 23 vakanın (gebeliğin) retrospektif analizi ile, araştırma süresince (1987 Nisan-Eylül) prospektif olarak izlenen 5 vakayı içermektedir. Prenatal tanı yöntemleri olarak USG ve MS-AFP kullanılmıştır. USG, vakaların büyük bir bölümünde realtime USG ekipmanı 3,5-5 mHz transducer uygulandı. USG 25 vakada daha önceki gebeliğinde veya gebeliklerinde hasta çocuk sahibi olduğundan dolayı risk altındaki fetusların tesbitinde, bir vakada (no:7) plasenta previa, bir vakada (no:11) intrauterin ölümler, bir vakada (no:25) rutin olmak üzere toplam 28 vakada, genellikle 16-18 gebelik haftasında tatbik edildi.

MS-AFP ölçümleri, Amersham Corp, Arlington Heights, Illionis (USA) şirketinin kitleri ile radioimmünoassay yöntemi ile yapıldı. Gebelik haftasına

göre median değerler adı geçen şirketin önerdiği ölçümler esas alınarak kabul edildi (23).

Intrauterin anomali tesbit edilen vakalara, genetik danışma verildikten sonra ailenin isteği üzerine terapötik abortus uygulandı. Abortus sonu onay izni alınan vakalara otopsi yapıldı (no:7,23,26).

BULGULAR

MS-AFP 19 vakada çalışıldı, bu vakalardan dördü (1,5,8,13) 20 haftanın üzerindeki gebeliklerdir. NTD tesbit edilen 6 vakanın tümünde MS-AFP değerleri patolojik olarak kabul edilen 2,5 Multible of Median ın (MOM) üzerinde bulundu (Tablo II). Bir vakada (no:28) MS-AFP değeri 3,8 MOM bulunmasına rağmen fetusta NTD saptanmadı, sağlıklı doğdu (falsepositive). Normal gfebelikle sonlanan 2 vakada (no:12,21) MS-AFP değerleri ise normalden düşük 0.2 MOM bulundu (Tablo III). USG:NTD riski taşıyan 27 gebeliğe uygulanan diagnostik-USG sonucu: 8 vakanın 6'sında spesifik olarak intrauterin tanı konulmuştur. Bir vakada (no:20) sonografide ventriküllerde genişleme, polihidroamnios ve kortekste incelleme saptanmasına rağmen, fetustaki meningoel tesbit edilemedi (false negative), ayrıca daha önceki gebeliğinde anensefali öyküsü bulunan bir vakada (no:26) sonografide asit ve ensefalosel görülmesi üzerine terapötik abortus uygulandı, fakat bebek sağlıklı bulundu (false positive). Buna göre diagnostik-USG için sensitivite % 85, spesifite ise % 95 oranında gerçekleşmiştir. Gebeliği sırasında rutin-USG yapılan ve normal bulunan bir vaka (no:25) ise meningoel doğdu.

TABLO I
Araştırmaya alınan vakaların genel değerlendirilmesi

Vaka No:	Analiz	Hastalık	Uygulanan prenatal tanı yöntemleri		Sonuç
			USG	MS-AFP(ng/ml)	
1	R	Ensefalosel	Normal	27 haf:100	Sağlıklı bir bebek doğdu.
2	R	Anensefali	Normal	—	Sağlıklı bir bebek doğdu.
3	R	Anensefali	Normal	17 haf:40	Sağlıklı bir bebek doğdu.
4	R	Anensefali	Normal	19 haf:25	Sağlıklı bir bebek doğdu.
5	R	Anensefali	Normal	4 haf:105 36 haf:78	Sağlıklı bir bebek doğdu.
6	R	Hidrosefali	Anensefali ile uyumlu	16 haf:220	Terapötik abortus: Anensefali
7	R	Plasenta previa	Anensefali ile uyumlu	—	Terapötik abortus: Anensefali
8	R	Anensefali	Normal	30 haf:50	Sağlıklı bir bebek doğdu.
9	P	Anensefali	Normal	—	Sağlıklı bir bebek doğdu.
10	R	Ensefalosel	Normal	—	Sağlıklı bir bebek doğdu.
11	R	İntrauterin ölümler	Ensefalosel ile uyumlu	18 haf:245	Terapötik abortus: Ensefalosel

12	R	Ensefalosel	Normal	17 haf:7	Sağlıklı bir bebek doğdu.
13	P	Meningosel	Normal	21 haf:53	Sağlıklı bir bebek doğdu.
14	R	Meningosel	Meningosel ile uyumlu	12 haf:4,5 15 haf:135	Terapötik abortus: Meningosel
15	P	Meningosel	Normal	17 haf:17	Sağlıklı bir bebek doğdu.
16	R	Meningosel	Normal	---	Sağlıklı bir bebek doğdu.
17	R	Meningosel	Normal	---	Sağlıklı bir bebek doğdu.
18	R	Meningosel	Meningosel ile uyumlu	12 haf:4,5 16 haf:135 21 haf:130	Terapötik abortus: Meningosel
19	R	Meningosel	Normal	16 haf:55	Sağlıklı bir bebek doğdu.
20	R	Meningosel	Ventriküllerde genişleme, kortekste inceleme, polihidroamnios	13 haf:80 17 haf:400	30.haftada C/S ile gebelik sonlandırıldı: Hidrosefali, Meningosel
21	R	Meningosel	Normal	16 haf:9	Sağlıklı bir bebek doğdu.
22	R	Meningosel	Normal	18 haf:56	Sağlıklı bir bebek doğdu.
23	R	Meningosel	Mikrosefali ve meningomyosel ile uyumlu	17 haf:197	Terapötik abortus: Anensefali Meningomyosel
24	P	Meningosel	Normal	17 haf:27	Sağlıklı bir bebek doğdu.
25	R	Rutin sanografi	Normal	---	Meningoselli bebek doğdu.
26	R	Anensefali	Asit ve ensefalosel ile uyumlu	---	Terapötik abortus: Kafa ve vertebra defekti yok
27	P	Meningosel	Normal	---	Sağlıklı bir bebek doğdu.
28	R	Meckel-Gruber sendromu	Normal	18 haf:130	Sağlıklı bir bebek doğdu.

R:Retrospektif, MS-AFP:Maternal serum alfa-fetoprotein, P:Prospektif, USG:Ultrasonografi

TABLE II
Nöral tüp defekti tesbit edilen vakaların maternal serum
alfa-fetoprotein değerler

Vaka No:	Gebelik Haftası	AFP ng/ml	Gebelik haftasına göre median değerler	MOM*	Sonuç
6	16	220	30,9	7,1	Anensefali
11	18	245	33,9	7,2	Ensefalosel
14	15	135	20,4	6,6	Meningosel
18	16	135	30,9	4,5	Meningosel
20	17	400	30,2	13,2	Meningosel
23	17	197	30,2	6,5	Anensefali meningosel

* Multiple of median

Median değerler Amersham International pk(UK)'den alınmıştır.

TABLO III
Nöral tüp defekti riski taşıyan vakalarda maternal serumalfa-fetoprotein değerleri

Vaka No	Gebelik Haftası	AFP ng/ml.	Gebelik haftasına göre median değerler	MOM*	Sonuç
1	27	100	--	--	Sağlıklı
3	17	40	30,2	1,3	Sağlıklı
4	19	25	--	0,7	Sağlıklı
	23	114	--	--	Sağlıklı
5	4	105	--	--	Sağlıklı
	36	78	--	--	Sağlıklı
8	30	50	--	--	Sağlıklı
12	17	7	30,2	0,2	Sağlıklı
13	21	53	--	--	Sağlıklı
15	17	17	30,2	0,5	Sağlıklı
19	16	55	30,9	1,7	Sağlıklı
21	16	9	30,9	0,2	Sağlıklı
22	18	56	33,9	1,6	Sağlıklı
24	17	27	30,2	0,8	Sağlıklı
28	18	130	33,9	3,8	Sağlıklı

* Multiple of median

Median değerler Amersham international pk(UK)'den alınmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada NTD'lerin diagnostik-USG ile tesbitinde sensitivite % 85 spesifite ise % 95 oranında gerçekleşmiştir. Çeşitli merkezlerde yapılan rutin-USG'de spesifite daha yüksek oranlarda (% 99-100) bulunurken, sensitivite oranının % 40-80 gibi daha düşük oranlarda tesbit edildiği görülmektedir (17,18,19,20). Sensitivite oranlarında ortaya çıkan farklılık, bizim çalışmamızın diğerleri gibi bir tarama programı olmaması, NTD riski normal popülasyona göre yüksek olan bir grupta yapılması ve bu nedenle diagnostik-USG için optimum şartların rutin-USG'ye göre daha kolaylıkla sağlanabilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmanın spesifite oranını düşüren vakada (no:20) ise, sonografide NTD saptanamamasına rağmen, NTD'nin sekonder bulguları olan, ventriküllerde genişleme ve kortekste incelleme görülmüştür, bu nedenle hastalığın tarifindeki farklılık dışında sonuç etkilenmemiştir.

Rutin-USG yapılan vaka (no:25) ise araştırmanın uygulandığı merkez dışındaki bir uygulamadır ve sonografinin tek bir merkezden ve tecrübeli ellerde yapılması gerektiğini yansıtmaktadır. Nitekim, Roberts ve ark (19) tarafından yapılan tarama programında araştırmanın tek merkezden yapılması ve tecrübenin araştırma sonuna doğru artması ile sonuçların daha güvenilir olduğunu bildirdiler.

NTD tarama programlarında USG'nin MS-AFP'ne alternatif olduğu kabul edilmemekle beraber, MS-AFP programları ancak bazı gelişmiş ülkelerde ve belirli bir süre uygulanabilmektedir (22,23). USG'nin giderek yaygınlaşması ve tüm gebeliklerin yaklaşık yansına çeşitli nedenlerle sonografi uygulanması NTD'lerin tesbitinde USG'nin ayrı bir önemi olduğunu düşündürmektedir (24).

MS-AFP ölçümleri 19 vakada yapılmasına rağmen bunların dördünde ölçümlerin 20 haftanın üzerindeki gebeliklerde yapıldığından değerlendirilemedi, aynı zamanda kendi laboratuvarımıza ait standart değerlerin bulunmaması ve vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle bir genellendirme yapılmayacaktır.

Prenatal tanı yöntemlerinden gerek USG ve gerekse MS-AFP prospektif vakalarda 16-18 gebelik haftalarında yapılmaya çalışılırken, retrospektif vakalarda bu hususa yeterli özen gösterilmediği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Say B., Tunçbilek E., Balcı S., et al: Incidence of congenital malformations in a sample of the Turkish population. *Hum Hered* 23:434, 1973.
- 2- Alberman E., Prevention and health promotion. *Br Med Bull* 42:212-216, 1986.
- 3- Leek AE., Ruoss CF., Kitau MJ., et al: Raised alpha-fetoprotein in maternal serum with anencephalic pregnancy. *Lancet* ii: 385-391, 1973.
- 4- Brock DJH., Bolton AE., Monghan JM.: Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoproteins measurements. *Lancet* ii:923-924, 1973.
- 5- Burton KB., Sowers SG., Nelso LH.: Maternal serum alpha-fetoprotein screening in north Carolina. Experience With more than twelve thousand pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 146:439-444, 1983.
- 6- Gardner S., Burton BK., Johnson AM.: Maternal serum alpha-fetoprotein screening: A report of the forsyth country. *Am J Obstet Gynecol* 140:250-253, 1981.
- 7- Roberts J., Elder GH., Laurence KM., et al: The efficacy of a serum screening service for neural tube defects. The south Wales experience. *Lancet* ii:1315-1318, 1983.
- 8- Crandal BF., Leberherz TB., Freihube R.: Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am* 25:619-629, 1978.
- 9- Ferguson Smith MA., Gibson AAM., Whitfield CK., et al: Amniocentesis and the alpha-fetoprotein screening programme. *Lancet* ii:39-40, 1979.
- 10- Weiss RR., Macri JA., Elligers K., et al: Amniotic fluid alpha-fetoprotein as a marker in prenatal diagnosis of neural tube defects. *Obstet Gynecol* 47:148-150, 1976.
- 11- Macri JA., Weiss RR.: Prenatal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. *Obstet Gynecol* 59:633-639, 1982.
- 12- Milunsky A., Alpert E., Meff RK.: Prenatal diagnosis of neural tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 55:60-63, 1980.
- 13- Kremkau WF. Safety and long term effects of ultrasound: What to tell your patients. *Clin Obstet Gynecol* 27:269-275, 1984.
- 14- Hill LM., Breckle R., Gehrking WC.: Prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 151:44-50, 1985.

- 15- Hill LM., Breckle R., Gehrking WC.: The prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. *Mayo Clin Proc* 58:805-826, 1983.
- 16- Nicolades KH., Campbell S., Gabbe SG.: Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs. *Lancet* ii:72-74, 1986.
- 17- Christie AD.: Neural tube defects screening by Ultrasound. *Lancet* ii:286-288, 1983.
- 18- Persson PH., Kullandar S., Gensser G., et al: Screening for fetal malformations using ultrasound and measurement of alpha-fetoprotein in maternal serum. *Br Med J* 286:747-749, 1983.
- 19- Roberts CJ., Evans KT., Hibbart BM., et al: Diagnosis effectiveness of ultrasound in detection of neural tube defect. *Lancet* ii:1068-1069, 1983.
- 20- Hobbins JC., Grannum PA., Berkowitz RL., et al: Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 134:331-335, 1979.
- 21- Robinson HP., Hood VD., Adam AH., et al: Diagnostic ultrasound: early detection of fetal neural tube defects. *Obstet Gynecol* 56:705-710, 1980.
- 22- Harris R., Read AP.: New uncertainties in prenatal screening for neural tube defect. *Br Med J* 282:1416-1418, 1981.
- 23- Brock DJH., Bolton AE., Scrimgeour JB.: Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* i:767-769, 1974.
- 24- Frigoletto FD.: Diagnostic ultrasound imaging in pregnancy. *DHEW Publ.*1984,pp667.