

11-13⁺⁶ hafta ultrasonu

Kypros H. Nicolaides

Özhan M. Turan

11–13⁺⁶ hafta ultrasonu

Fetal Medicine Foundation, Londra 2004

*Herodotos ve
Despina'ya*

İçindekiler

Giriş

1. Kromozomal defektlerin birinci trimestir tanısı	
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides	7
Kromozomal defektlerin tanısı	7
Kromozomal defektlerin taranması	11
Kromozomal defektlerde hastaya özgün risk	14
Nokal translusensi kalınlığı	22
Kadınların 1. veya 2. trimestir taramasına karşı olan tutumları	41
2. Kromozomal defektlerin sonografik bulguları	
Victoria Heath, Kypros Nicolaides	45
Birinci trimestir ultrasonografisi	45
İkinci trimestir ultrasonografisi	57
3. Artmış nukal translusensi ve normal karyotip	
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	71
Artmış nukal translusensili fetusların akibeti	72
Artmış nukal translusensi ile birlikte olan anomaliler . .	74
Artmış nukal translusensinin patofizyolojisi	78
Artmış nukal translusensili olgularda gebelik yönetimi .	88
4. Çoğul gebelikler	
Neil Sebire, Kypros Nicolaides	95
Prevelans ve epidemiyoloji	95
Zigosite and koryonisitenin belirlenmesi	97
Koryonisite ve gebelik komplikasyonları	99
Çoğul gebeliklerde kromozomal defektler	105

Giriş

Longdon Down, 1886 yılında, trizomi 21’li olguların derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan, en yaygın olarak görülen bulguları; ciltleri vucutları için çok geniş, burunları küçük, yüzleri ise düz olarak tarif etti. Down sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış nukal translusensi (NT) olarak saptanabileceği 1990’lı yıllarda fark edildi. Anne yaşı ve 11–13⁶. haftalarda ölçülen fetal NT kalınlığının birleştirilmesi etkin bir trizomi 21 tarama metodu olup, %5 invaziv test oranı ile, trizomili gebeliklerin %75’ini tanıyabiliyordu. Bunlara, 11–13. haftalarda anne serumunda serbest β -“human chorionic gonadotropin” (hCG) ve “pregnancy-associated plasma protein-A” (PAPP-A) analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı %85–90’a çıktı. İki bin bir yılında, Trizomi 21’li fetusların %60–70’inde nasal kemiğin 11–13. haftalardaki ultrason muayenesinde görülmediği bildirildi. Nasal kemik muayenesinin birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı %95’in üzerine çıktı.

Artmış NT kalınlığı, trizomi 21 taraması yanı sıra, diğer kromozom defektlerinin büyük kısmının tanınmasında, major kalp ve büyük arter anomalilerinin ve pek çok nadir genetik sendromun belirlenmesinde de önemli rol oynar.

Fetusun yaşayıp yaşamadığının belirlenmesi, gebelik büyüklüğünün kesin olarak hesaplanması, major fetal anomalilerin erken tanısı ve çoğul gebeliğin teşhisi 11–13⁶. hafta arasında yapılan ultrason muayenesinin diğer faydalarıdır.

Her yeni teknolojik gelişimin rutin klinik kullanıma girişinde olduğu gibi, 11–13⁶. hafta ultrason muayenesi konusunda da yeterli eğitimin verilmesi ve ciddi şekilde denetlenmesi gereklidir. “Fetal Medicine Foundation”, yüksek standartta ultrason yapılmasına yardımcı olmak amacıyla, bir eğitim ve sertifikalandırma programı başlatmıştır. Yüksek standartta ultrason yapabilen, tanı tekniklerini tam kullanan ve ultrason sonrası hasta bilgilendirme ve yönlendirmesini doğru yapan uygulayıcılar, uluslararası “The Certificate of Competence in the 11–13⁶ weeks” sertifikasını almaya hak kazanırlar.

1

KROMOZOMAL DEFEKTLERİN BİRİNCİ TRİMESTİR TANISI

Longdon Down, 1886 yılında, daha sonra kendi adı ile anılacak olan trizomi 21'li bireyleri ciltleri vücutları için çok geniş, burunları küçük, yüzleri düz olarak tanımladı. Son on yıl içerisinde, tanımlanan bu yapısal özellikler 3. gebelik ayında yapılan ultrason muayenesinde gösterilebilir hale geldi.

Trisomy 21'li fetusların yaklaşık %75'inde nukal translusensi (NT) kalınlığı artmıştır ve olguların %60–70'inde burun kemiği yoktur (Şekil 1 ve 2).

KROMOZOMAL DEFEKTLERİN TANISI

Noninvaziv tanı teknikleri

Prenatal tanı amacıyla anne kanından fetal hücre elde edilmesi temeline dayanan, noninvaziv tanı tekniklerini daha etkin hale getirmek için harcanan çabalar son 30 yıl içerisinde büyük hız kazandı. Anne kanında bulunan 10^3 – 10^7 nükleuslu hücreden birisi fetus kaynaklıdır. Fetal hücrelerin anne kanındaki oranını 1/10 ya da 1/100'e çıkartmak, manyetik hücre sırlaması “magnetic cell sorting” (MACS) veya “fluorescence activated cell sorting” (FACS) yöntemi ile mümkündür. FACS yöntemi floresans



Şekil 1. Boyun bölgesinin arkasında sıvı birikimi olan fetus. Resim, Amsterdam Üniversitesinden Dr. Eva Pajkrt'ın yardımları ile edinilmiştir.



Şekil 2. Trisomy 21'li 12 haftalık fetusun artmış nokal translusensi kalınlığını ve nasal kemiğin olmadığını gösteren ultrason resmi.

antikorlarla yada manyetik olarak işaretlenmiş fetal hücre yüzeyinin belirlenmesi prensibi ile çalışır. Ancak, elde edilen fetal hücreler anne hücreleri ile fazlaca karışık olduğundan, klasik sitogenetik analiz yapmak mümkün değildir. Buna karşın, kromozoma özel DNA problemleri ve “fluorescent *in*

situ hybridization” (FISH) tekniği kullanarak, fetal hücreden yoğun anne kanı örneğinde, bazı hücrelerin çekirdeklerinden 3 sinyal alınarak, şüpheli trizomi tanısı konulabilir.

Şu anda elimizde olan teknolojik imkanlar, anne kanındaki fetal hücre analizini noninvazif bir tanı metodu olarak değil, risk belirleme tekniği olarak kullanılmasına olanak tanır. Bu tekniğin ve serumda yapılan tarama testlerinin duyarlılıkları kıyaslandığında, aralarında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak, kitlesel tarama açısından daha kolay olan biyokimyasal tarama testlerinin aksine anne kanındaki fetal hücre analizi, teknik olarak çok daha deneyimli personel ve yoğun iş gücü kullanımını gerektirir. Daha fazla fetal hücre eldesi, aynı anda daha fazla örneği analiz edebilen otomatik aletlerin geliştirilmesi ile bu teknik partikte kullanılabilir hale gelebilir.

Anne plazmasında bulunan hücre dışı fetal DNA parçalarını araştırılma ve “real time quantitative PCR” tekniği kullanılarak, erkek fetuslara ait hücre dışı serbest DNA parçacık miktarını belirleme, son zamanlarda üzerinde yoğunlaşılın konuların başındadır. Hücre dışı DNA parçacıklarının trizomi 21’li bebeklerde artıp artmadığının araştırıldığı çalışmalardan alınan sonuçlar çelişkilidir. Bu nedenle hücre dışı serbest DNA parçacıklarının, alternatif bir maternal serum tarama testi olarak kullanılması henüz olası değildir.

Noninvaziv tanı

- Anne kanında fetal hücrelerin araştırılması, kromozomal defektlerin noninvaziv prenatal tanı tekniği olarak kabul edilmemelidir. Ancak, bir risk belirleme tekniği olarak kullanılması mümkündür.
- Hücre dışı serbest fetal DNA parçacık analizi konusunda literatürde bulunan sonuçlar çelişkilidir.

İnvaziv tanı metodları

Amniyosentez

Literatürde, amniyosentez yapılmasına bağlı ortaya çıkan riskleri araştıran sadece bir tane randomize çalışma vardır. Bu çalışmada, 14–20 haftalık, 4.606 düşük riskli, sağlıklı, yaşları 25–34 arası olan gebe kadın randomize olarak amniyosentez veya sadece ultrason ile takip edildi (Tabor ve ark 1986). Total fetal kayıp oranı, amniyosentez yapılan hastalarda kontrol grubundan %1 daha fazlaydı. Ayrıca bu çalışmada, amniyosentez yapılan grupta solunum sıkıntısı sendromu ve pnömoni riski de artmış olarak bulundu.

Amniyosentez 11–14. haftada da uygulanabilir. Fakat, erken amniyosentez ile koriyonik villus örnekleme “chorionic villus sampling” (CVS) veya ikinci trimestir amniyosentezini kıyaslayan randomize çalışmalarda, erken amniyosentezin %2 daha fazla fetal kayıp ve %1.6 daha fazla talipes ekinovarusu yol açtığı saptandı.

Koryon villus örnekleme “Chorionic villus sampling” (CVS)

Birinci trimestirde yapılan CVS ve ikinci trimestirde yapılan amniyosentezin fetal kayıp oranlarının aynı olduğu randomize çalışmalarda kanıtlandı. Trans servikal CVS’ e bağlı oluşan fetal kayıp oranının daha yüksek olup olmadığı ise tartışmalıdır.

Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez ve CVS yapan merkezlerde, girişimin yolu önemli olmaksızın, gebelik kayıp riskleri benzerdir.

Onuncu gebelik haftasından önce CVS uygulanan vakalarda fetal transvers ekstremite anomalisi, mikrognati ve riski artar.

Bu nedenle CVS, bu konuda iyi eğitilmiş doktorlar tarafından 11. haftadan sonra uygulanmalıdır.

İnvaziv testler

- Fetal kromozomal defektlerin tanısı için invaziv testler gereklidir.
- Birinci trimestirde yapılan CVS'e bağlı fetal kayıp riski ile ikinci trimestirde amniyosenteze bağlı olan düşük oranı birbirinin aynısıdır.
- Amniyosentez 15. gebelik haftasından önce uygulanmamalıdır.
- CVS 11. gebelik haftasından önce uygulanmamalıdır.
- İnvaziv girişimler iyi eğitilmiş ve deneyimli doktorlar tarafından yapılmalıdır.

KROMOZOMAL DEFEKTLERİN TARANMASI

Trizomi 21'in prenatal taranmasında kullanılan "screen positive rate" pozitif tarama oranı ile "invasive testing rate" invaziv test oranı terimi sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılır, çünkü tarama testi sonucu pozitif olan kadınların büyük bir çoğunluğuna invaziv girişim uygulanır. Aynı şekilde "false positive rate" yanlış pozitiflik oranı terimi yerine de sıklıkla kullanılır, çünkü bebeklerin büyük bir kısmı normaldir.

Trizomi 21 taramasına ilk olarak 1970'li yılların başında ileri anne yaşı kullanılarak başlandı. Amniyosentezin düşük yapma riski taşıdığı biliniyordu ve ayrıca işlemin pahalı olması prenatal tanının tüm topluma sunulmasını engelliyordu. Bu nedenle amniyosentez başlangıçta sadece 40 yaş üzerindeki anne adaylarına önerilebildi. Yavaş yavaş amniyosentezin yaygın hale gelmesi ve güvenilir bir teknik olduğunun anlaşılması üzerine yüksek riskli grup yeniden tanımlanıp, 35 yaş üstü olarak belirlendi. Yüksek riskli grup

olarak tanımlanan bu gebeler ise bütün gebelerin sadece %5'ini oluştuyordu.

Son 30 yıl içerisinde, taramanın tanımlanmasında 2 dogmatik politika ortaya çıktı. Birincisi, daha çok özel sağlık sisteminin hakim olduğu ülkelerde, 35 yaş ve üzerini riskli gurup olarak tanımlayan dogma. Buna göre, bir çok gelişmiş ülkede gebe kalma yaşının ilerlemesi nedeniyle gebelerin %15'i tarama pozitif gurup içerisine girmiş oldu. İkincisi ise sağlık hizmetinin devlet tarafından sunulduğu ülkelerdeki dogma olup, bu politika yüksek risk gurubundaki hastaların sadece %5'ine tarama yapma imkanı sağlıyordu. Bu ülkelerde son 20 yıl içerisinde sınır yaş 35 den 38'e yükseltildi. Anne yaşı sınırı 38 olarak alındığında, yüksek risk gurubu tüm toplumun %5'idir ve bu trizomi 21'li bebeklerin yaklaşık %30'unu kapsar.

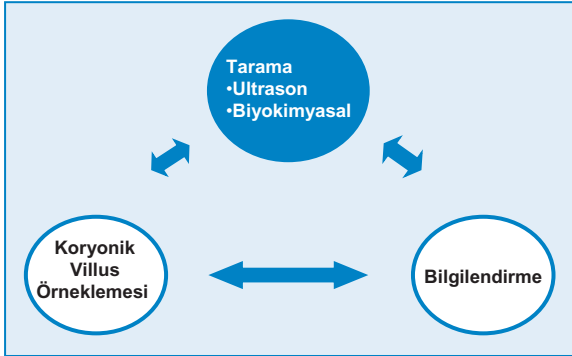
Sadece anne yaşının değil, aynı zamanda anne kanındaki çeşitli fetoplasental ürün konsantrasyonunun da göz önüne alındığı yeni tarama tekniği 1980'li yılların sonuna doğru kullanılmaya başlandı. On altıncı gebelik haftasında anne kanındaki alfa fetoprotein (AFP), ankonjuge estriol (uE3), human koryonik gonadotropin (hCG) (total ve serbest β) ve inhibin-A'nın median değerlerinin trizomi 21'li gebelerde normallerden anlamlı şekilde farklı düzeylerde bulunması, bu maddelerin hepsinin veya bir kısmının kullanılması yolu ile riskli gurubun belirlenebilmesine imkan sağladı. Bu tarama metodu tek başına anne yaşından daha etkiliydi ve aynı invaziv teste yol açma oranı ile (%5), %50–70 trizomi 21'li bebeği tanıyabiliyordu.

Anne yaşı ve 11–13⁺⁶ hafta arasında ölçülen fetal NT kalınlığının birlikte değerlendirildiği tarma testi ise 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlandı. Bu metod, etkilenmiş

bebeklerin yaklaşık %75'ini, yaklaşık %5 pozitif tarama oranı ile tanıyabiliyordu.

Daha sonra ortaya çıkan ve anne yaşı, fetal NT ve anne kanının biyokimyasal analizini (serbest β -hCG ve “pregnancy associated plasma protein” (PAPP-A)) içeren ilk trimestir tarama testi ise etkilenmiş bebeklerin %85–90'ını tanıyabiliyordu. Ayrıca, biyokimyasal testleri daha hızlı sonuçlandırabilen yeni tekniklerin geliştirilmesi ile tek muayene kliniğinden (One-Stop Clinics for Assessment of Risk (OSCAR)) 30 dakika içerisinde sonuç almak mümkün hale geldi (Şekil 3).

Trizomi 21'li bebeklerin %60–70'inde burun kemiğinin 11–13⁺⁶ haftada yapılan ultrasonografi muayenesinde görülmediği, 2001 yılında yayınlandı. İlk sonuçlara göre, bu bulgunun birinci trimestir ultrasonografi ve serum biyokimya testine eklenmesi ile “Detection rate” (=sesitivite, =duyarlılık, =tanıma oranı, =yakalama oranı) %95'lerin üzerine çıktı.



Şekil 3. Gebeliğin 11–13. haftaları arasında anne yaşı, ultrasonda nukal translusensi kalınlığının ölçülmesi ve nasal kemik varlığı/yokluğunun değerlendirilmesi, biyokimyasal olarak serbest β -hCG ve PAPP-A'nın ölçülmesi ile kromozomal defekt riski tek muayene kliniği (OSCAR) ile hesaplanabilir. Yeterli bilgilendirme sonrasında hasta eğer fetal karyotip incelemesine karar verirse aynı seansta CVS yapılabilir.

Tablo 1. Trisomy 21 taramasında kullanılan değişik metotlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması. Trizomi 21'in prenatal taramasında kullanılan pozitif tarama oranı ile inviziv test oranı sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılır, çünkü tarama testi sonucu pozitif olan kadınların büyük bir çoğunluğuna invaziv girişim uygulanır. Aynı şekilde yanlış pozitiflik yerine de sıklıkla kullanılır çünkü bebeklerin büyük bir kısmı normaldir.

	YO (%)
Anne yaşı (AY)	30
AY ve 15–18. haftalarda maternal serum biyokimyası	50–70
AY ve 11–13 ⁺⁶ .haftalarda nukal translusensi (NT)	70–80
Ay, NT ve 11–13 ⁺⁶ . haftalarda maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A	85–90
AY, NT ve 11–13 ⁺⁶ .haftada fetal nasal kemik (NK)	90
AY, NT, NK ve 11–13 ⁺⁶ .haftalarda maternal serum free β -hCG ve PAPP-A	95

hCG: "human chorionic gonadotropin", PAPP-A: "pregnancy-associated plasma protein

KROMOZOMAL DEFETLERDE HASTAYA ÖZGÜN RİSK

Her kadının kromozomal defekti olan bir çocuk sahip olma riski vardır. Hastaya özgün bu riskin hesaplanabilmesi için öncelikle hastanın basal veya *önceki* riskinin bilinmesi gereklidir. Basal risk, anne yaşı ve gebelik haftasına bağlıdır. Hastanın bu gebelikteki riskini hesaplamak için basal risk kullanılan tarama testine uygun olarak değişik katsayılar veya *olasılık oranları* "Likelihood ratio" ile çarpılır.

Sonografi veya biyokimyasal testlerle elde edilen bir ölçüm sonucunun, kromozomal defekti olan ve olmayan olguların yüzde kaçında bulunduğu hesaplanıp, bu oranların biri birine bölünmesi ile olasılık oranı bulunur.

Yeni risk, her seferinde *önceki* riskin olasılık oranı ile çarpılması ile elde edilir ve bu artık bir sonraki test için *önceki*

risk yerine geçer. (Snijder and Nicolaides 1996). Ardışık tarama olarak da adlandırılan bu olayda birbirinden bağımsız olan farklı testler kullanılır. Eğer kullanılan testler bağımsız değil ise bu durumda birleştirilmiş olasılık oranı hesaplamak için daha karmaşık istatistiksel testlere gereksinim vardır. Ardışık tarama işlevi OSCAR yardımı ile 12. hafta civarında bir kerede yapılabilir (Şekil 3).

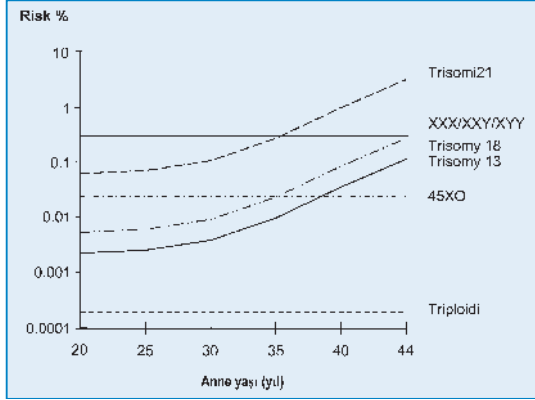
Ardışık tarama

- Her kadının kromozomal defektli bir bebek sahibi olma riski vardır.
- Basal veya önceki risk anne yaşı ve gebelik haftasına bağlıdır
- Hastaya özel risk bu gebelikte elde edilen tarama testi sonucunun önceki risk ile çarpılması ile hesaplanır
- Her seferinde önceki risk ve olasılık oranı çarpımı ile elde edilen yeni risk bir sonraki test için önceki risk olarak kabul edilir.

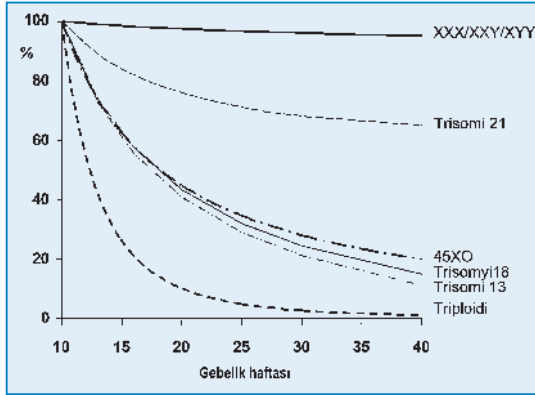
Anne yaşı ve gebelik haftası

Kromozomal defekt olasılığı anne yaşına paralel olarak artar (Şekil 4). Buna ek olarak, kromozomal defekti olan bebeklerin intrauterin ölme olasılığı normal bebeklere oranla daha fazla olduğu için, kromozomal defektli fetus riski, gebelik haftası ilerledikçe azalır (Şekil 5).

Doğumda anne yaşına bağlı olarak ortaya çıkan trizomi 21 riski, prenatal tanı yapılmamış olguların verileri kullanılarak hesaplandı (Hecht ve Hook 1994). Son 15 yıl içerisinde gebeliğin farklı evrelerinde yapılan biyokimyasal ve ultrason tarama testlerinin kullanıma girmesi, anne yaşı ve gebelik haftasına bağlı kromozomal defekt riskinin de belirlenme gerekliliğini ortaya çıkardı (Snijders ve ark 1995, 1996). Bu hesaplamalar trizomi 21'li bebeklerin doğumdaki preve-



Şekil 4. Anne yaşına bağlı kromozomal defekt riski.



Şekil 5. Gebelik haftasına bağlı kromozomal defekt riski. Çizgiler 10. gebelik haftasındaki riske göre görece riski temsil etmektedir.

lansının, ikinci trimestirde amniyosentez veya birinci trimestir de CVS ile tanınan vakalara oranlanması ile yapıldı.

Trizomi 21'de spontan fetal kayıp oranı 12 ile 40 hafta arasında %30 dur (NT taraması yapılan vakalarda). Bu oran 16–40 hafta arasında ise %20 dir (ikinci trimestir taraması yapılanlarda).

Diğer kromozomal defektler içinde benzer metodlar kullanılarak hesaplama yapılabilir. Trizomi 13 ve 18 riski anne yaşına paralel olarak artar ve gebelik haftasının artması ile azalır. Bu bebeklerin yaklaşık %80'i anne karnında 12–40 hafta arasında ölür (Tablo 2). Turner sendromu genellikle babaya ait X kromozomunun kaybı sonucu ortaya çıkar, bu nedenle 45 X'li embriyolar trizomilerin aksine anne yaşı ile bağıntılı değildir. Prevelansı ise 12. haftada 1/1.500, 20. haftada 1/3.000 ve 40. haftada 1/4.000 dir. Diğer cinsiyet kromozomu bozukluklarının da (47,XXX, 47,XXY ve 47,XYY) anne yaşı ile bağıntısı yoktur. Intrauterin fetal kayıp prevelansı gebelik haftasının ilerlemesi ile azalmadığı gibi artmazda (1/500). Poliploidi, tanı konulmuş gebeliklerin yaklaşık %2'sinde bulunur, son derece ölümcüldür ve canlı doğanlarda son derece az görülür. On ikinci haftadaki prevelansı 1/2000, 20. haftadaki ise 1/250.000 dir.

Anne yaşı ve gebelik haftasının risk üzerine etkisi

- Trizomi riski anne yaşına paralel olarak artar.
- Turner sendromu ve triploidi riski anne yaşından bağımsızdır.
- Erken gebelik haftalarında kromozomal defekt riski daha yüksektir.
- Trizomi 21'de fetal kayıp oranı 12 ile 40 hafta arasında %30 (NT taraması yapılan vakalarda), 16–40 hafta arasında ise %20 dir (ikinci trimestir taraması yapılanlarda).
- Trizomi 18, 13 ve Turner için intrauterin fetal kayıp oranı 12–40 hafta arasında yaklaşık %80 dir.

Daha önce kromozmal defektli bebeğe sahip olma

Daha önceki hamileliğinde veya çocuğunda trizomi bulunan gebelerin trizomi riski, sadece yaş ile belirlenen risklerinden daha yüksektir. Daha önce trizomi 21'li gebeliği olan bir

Tablo 2. Trizomi 21, 18 ve 13 için anne yaşı ve gebelik haftasına göre hesaplanmış risk tablosu (Tablodaki rakamlar "1/" oltaarak şekilde verilmiştir).

Anne yaşı (yıl)	Trizomi 21 Gebelik (hafta)			Trizomi 18 Gebelik (hafta)			Trizomi 13 Gebelik (hafta)					
	12	16	20	12	16	20	12	16	20			
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

kadının riski, anne yaşı ve gebelik haftası göz önüne alınarak hesaplanan riskinden %0.75 daha fazladır. Yani, daha önce trizomi 21'li bebeği olan 35 yaşındaki bir kadının 12. gebelik haftasındaki riski 1/249 (%0.40) dan 1/87 (%1.15) ye, eğer bu gebenin yaşı 25 ise, o zaman risk 1/946 (%0.106) dan 1/117 (%0.856) ya yükselmiş olur.

Artmış bu riski iki yolla açıklamak mümkündür. Çiftlerin az bir kısmında (%5 den daha az) daha önceki sorunlu gebelikte, parental mozaizim veya “disjunction”ın normal olarak devamını etkileyen bir genetik bozukluk oluşmuştur ve buna bağlı olarak, tekrarlama riski önemli ölçüde artmıştır. Çiftlerin büyük bir kısmında ise (%95) aslında risk artmamıştır. Şu anda elimizde olan bilgiler tekrarlama riskinin kromozoma özgün olduğunu düşündürmektedir ve bu nedenle, olguların büyük bir çoğunda altta yatan asıl neden parental mozaizim dir.

Kromozomal bozuklukların tekrarlama

- Eğer bir kadının daha önceki gebeliğinde veya doğmuş bebeğinde trizomi var ise şu anda var olan gebeliğindeki önceki riski %0,75 artmıştır.
- Tekrarlama kromozoma özgündür.

Fetal nukal translusensi “Fetal nuchal translucency” (NT)

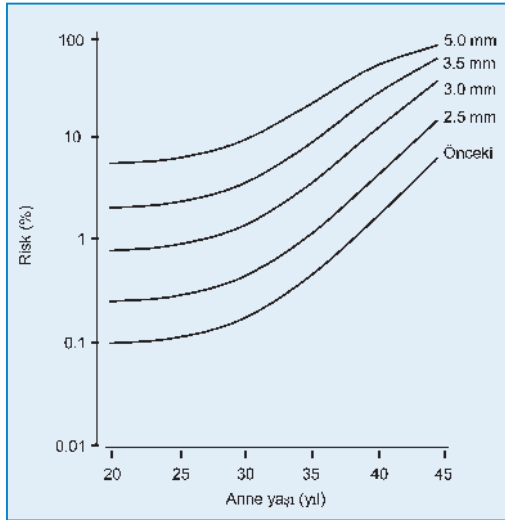
Fetal boynun hemen arkasında yer alan, ultrasonda içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen, yani siyah görülen bölge ense translusensisi “Nuchal translucency” (NT) olarak tanımlanır.

Fetal NT gebelik haftasına “crown-rump length” (CRL)’e bağlı olarak artar. NT ölçümü, bebeğin CRL’ine göre farklı

olasılık oranı değerlerine karşılık gelir. Yeni risk, bu olasılık oranları ile, anne yaşı ve gebelik haftasından elde edilen *önceki* riskin çarpımı sonucunda hesaplanır. NT ölçümü büyük olan fetuslarda olasılık oranı büyük olacağı için, önceki risk ile çarpıldığında elde edilecek olan yeni risk de yüksek olacaktır. Bunun aksine NT ölçümü küçük ise, yeni hesaplanan risk de küçük olur (Şekil 6).

Nasal kemik ve diğer birinci trimestir sonografi belirteçleri

Nasal kemik, 11–13⁺⁶ haftadaki trizomi 21'li fetusların %60–70'inde ve kromozomal olarak normal fetusların %2'sinde sonografik olarak görülmez. Trizomi 21'li fetusların %80'ninde ve kromozomu normal fetusların %5'inde duktus venosusdan elde edilen Doppler akımının şeklinde anormallik vardır.

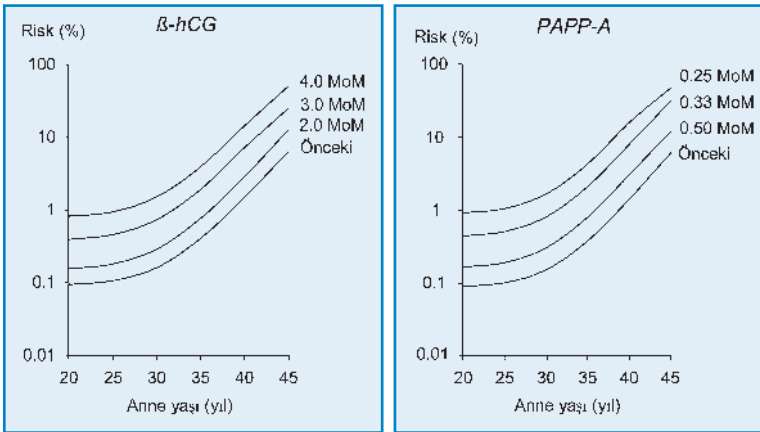


Şekil 6. On ikinci gebelik haftasında anne yaşına özgün (önceki) trizomi 21 riski ve nokal translusensinin riske etkisi.

Benzer şekilde, eksomfalus, megasistis ve tek umbilikal arter gibi ultrasonografi ile tanımlanabilen belirteçlerin prevalansı da kromozomal olarak sorunlu bebeklerde daha fazladır. Bu belirteçlerin her birinin kendine özgü olasılık oranı değeri vardır, ve *önceki* risk ile çarpıldıklarında yeni risk hesaplanır.

Birinci trimestirde maternal serum biyokimyası

Gebeliğin ilerlemesi ile anne kanındaki serbest β -hCG seviyesi giderek azalırken, trizomi 21'li gebeliklerde artar. Anne kanındaki PAPP-A düzeyi gebelik haftasına paralel olarak artar, ancak trizomi 21'li gebeliklerde ise azalır. Her gebelik haftası için belirlenmiş farklı serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyi ve bunlara karşılık gelen olasılık oranı vardır. Bu oran, *önceki* risk ile çarpılarak yeni risk hesaplanmış olur. Serbest β -hCG seviyesinin yükselmesi, PAPP-A düzeyinin azalması trizomi 21 riskini artırır (Şekil 7).



Şekil 7. Onikinci gebelik haftasında anne yaşı ile bağıntılı trizomi 21 riski ve anne serumundaki serbest β -hCG ve PAPP-A'nın önceki riske etkisi.

NUKAL TRANSLUSENSİ KALINLIĞI

Kistik higroma, ense ödemi ve nukal translusensi

İkinci ve üçüncü trimesterde ensenin arkasında anormal miktarda sıvı birikimi ensede kistik higroma veya ense ödemi olarak tanımlanır. Kistik higromalı fetusların %75' inde kromozomal defekt vardır ve %95 olguda tanı Turner sendromudur. Ense ödemi pek çok nedene bağlı olarak oluşabilir. Üçte birinde etiyoloji kromozomal bozukluk olup, asıl neden %75 trizomi 13 veya 18 dir. Ayrıca, fetal kardiovasküler ve pulmoner defektlere, iskelet displazilerine, konjenital enfeksiyonlara veya metabolik ve hemotolojik hastalıklara bağlı olarak da ödem ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, ense ödemi olan normal kromozomlu fetuslarda prognoz kötüdür.

Birinci trimesterde boynun arka tarafında biriken sıvı, septalı olup olmamasına, sadece ense de bulunmasına ya da tüm vücudu zar gibi sarmasına bakmaksızın "NT" terimi ile ifade edilir. İkinci trimesterde NT genellikle kaybolur. Daha az sıklıkla da ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropsu ya da hidropsuz kistik higroma şekline dönecek kadar artabilir. Ultrasonografisi bulgusu ile ne kromozomal bozukluğu, ne de prognozu belirlemek mümkün değildir.

Artmış NT; trizomi 21, Turner sendromu ve pek çok fetal malformasyon ve genetik sendromu içeren diğer kromozomal defektleri işaret edebilir. Bu bozuklukların rastlanma sıklığı NT'nin görünümünden çok, kalınlığı ile ilişkilidir. NT ölçüm sonuçları standardize edilip tablolaştırılabilir. Ancak, subjektif olan görünümleri benzer şekilde sınıflamak olanaksızdır.

Nokal translusensi – tanımlama

- NT, birinci trimestirde fetal boynun arkasında toplanan subkutan sıvı birikiminin sonografik görünümüdür.
- Bu terim, sıvı birikiminin septalı olup olmamasına ve sadece ensede yada tüm vucudda bulunmasına bakmaksızın kullanılır.
- Kromozomal bozuklukların sıklığı ve diğer anomalilerle olan ilişkisi NT'nin görünümünden çok kalınlığı ile ilgilidir.
- İkinci trimestirde NT genellikle kaybolur, çok az olguda ise ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropsu ya da hidropsuz kistik higroma şekline ilerler.

NT ölçümü

Doğru NT ölçümü, yeterli eğitim ve standardize edilmiş ölçüm tekniğine uyarak yapılabilir. Bu sayede değişik uygulayıcılar aynı hastada benzer ölçüm sonuçlarını elde edebilirler.

Gebelik haftası ve CRL

NT ölçümü için en uygun dönem 11–13⁺⁶. gebelik haftaları arasındır. CRL, minimum 45 mm ve maksimum 84 mm olmalıdır.

NT ölçümü için en erken dönemin 11. gebelik haftası olarak belirlenmesinin iki nedeni vardır. Birincisi; 10. gebelik haftasından önce yapılan CVS'lerde ekstremite amputasyon riskinin artmış olması, ikincisi ise pek çok major fetal anomalinin NT ölçümü sırasında 11. haftadan itibaren tanınabilmesidir. Örnek olarak, fetal kafatasının ossifikasyonu 11. haftadan önce tamamlanmadığı için akrani ve anensefalinin tanısı veya olmadığının ispatlanması

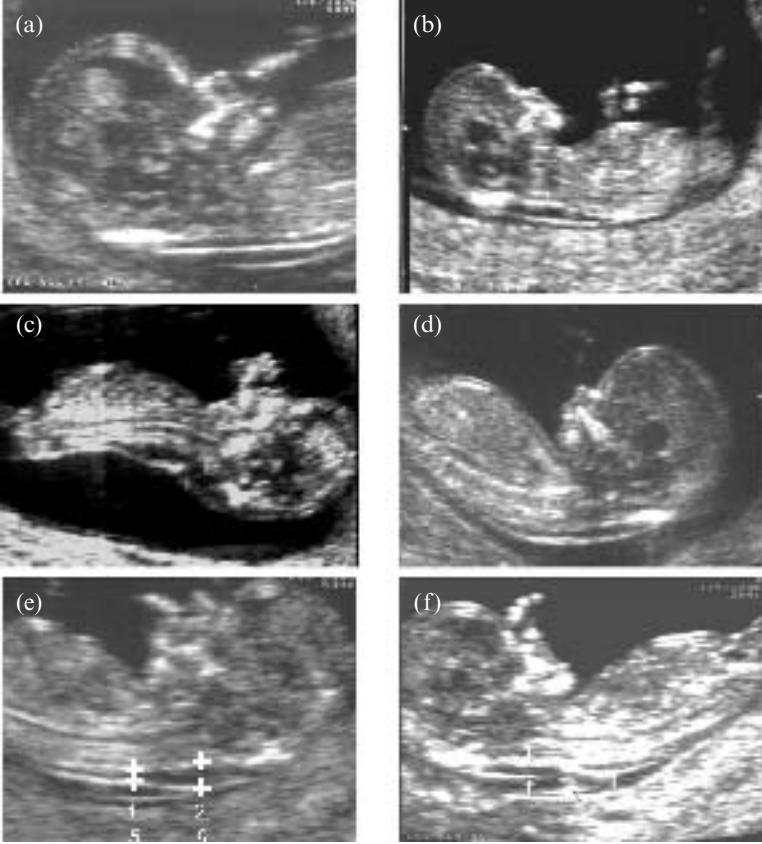
ancak bu haftadan sonra mümkündür. Kalpteki 4 boşluk ve ana arterlerin incelemesi de 10. gebelik haftasından sonra yapılabilir. Bütün fetuslarda 8–10. gebelik haftasında fitiklaşan embriyolojik midgut hiperekojenik bir kitle olarak umbilikal kordonun çıktığı yerin altında görülür. Bu nedenle eksomfalusun ayırıcı tanısı 10. haftadan önce güvenilir değildir. Fetal mesane 10. gebelik haftasında fetusların sadece yarısında, 11. haftada %80'inde, 12. haftada ise tamamında görülebilir.

NT ölçümü için üst limitin 13 hafta 6 gün olarak kabul edilmesinin nedenleri ise şunlardır; birinci neden; eğer gebelik sonlandırılacak ise ikinci trimestir yerine bu işlem birinci trimestirde yapılmış olur. İkincisi; ense arkasında sıvı birikimi 14–18. hafta arasında daha azdır. Üçüncüsü; 14. haftadan sonra fetus genellikle vertikale yakın bir pozisyonda durduğu için ultrason muayenesi sırasında fetusu yatay ile paralel duruma getirme daha zordur. Bu neden ile 10–13. hafta arasında NT ölçebilme oranı %98–100 olmasına karşın 14. haftada bu oran %90'a düşer.

Görüntü ve ölçüm

Fetal NT'nin değerlendirileceği ultrason, görüntüyü yeniden inceleyebilme (video-loop) özelliği olan yüksek rezolusyonlu ve milimetrenin onda birini ölçebilen bir makina olmalıdır. Fetal NT ölçümü olguların %95'inde transabdominal olarak yapılabilir, geri kalanı için transvaginal muayene gerekebilir. Transabdominal ve transvaginal yolun sonuçları benzerdir.

NT ölçümü yapılırken ekranda sadece fetusun başı ve göğüs kafesinin üst kısmı görünmelidir (Şekil 8a). Mümkün olduğu kadar büyük büyütme kullanılmalıdır. Bu sayede 0.1 mm'lik ölçümler yapılabilir hale gelir. Olması gerektiğinden daha



Şekil 8. On iki haftalık fetusun ultrason görüntüsü. Altı resmin hepsinde de fetusun ideal sagittal kesiti görülmektedir. Resim (a) NT ölçümü için uygundur. Sadece fetal baş ve üst toraks görüntüdedir, amniyotik membran ile NT membranları biri birinden rahatlıkla ayırt edilebilir. Resim (b) de büyütme doğru NT ölçümü yapılamayacak kadar küçüktür. Resim (c) de fetal baş hiperkestansiyonda, Resim (d) ise hiperfleksiyonda olduğu için uygun değildir. Resim (e) en büyük NT ölçüm sonucu kullanılmaktadır. Resim (f) umbilikal kordon boyun çevresindedir. Bu durumlarda kordonun bulunduğu yerin hemen altından ve üzerinden yapılan ölçümlerin ortalaması risk hesaplamada kullanılmaktadır.

küçük ölçüm yapma riskini ortadan kaldırmak için, ekranda elde edilen büyütülmüş görüntü dondurulduktan sonra veya önce, artefakt olarak oluşan çizgilenmeler makinanın karanlık ayarı azaltılarak ekarte edilmelidir.

CRL ölçümünde olduğu gibi düzgün bir sagittal görünüm elde edilmeli ve NT ölçümü sırasında bebek nötral pozisyonda olmalıdır. Fetal boynun hiperektansiyona gelmesi ile ölçüm 0.6 mm artabilir, bunun tersine baş hiperfleksiyona geçtiğinde ise 0.4 mm azalabilir.

İnce membranlar şeklinde görülen fetal cilt ve amniyotik membranların birbirinden ayırt edilmesine özen gösterilmelidir (Şekil 8a). Bunu sağlamak için bebeğin kendiliğinden hareketi beklenebilir. Ayrıca bebeğin üzerinde yattığı membrandan ayrılması için anneden öksürmesi istenebilir ya da anne karnına yavaşça vurulabilir.

Cilt ve yumşak doku arasındaki cilt alt sıvısı servikal omurlar üstünde en geniş olduğu yerden ölçülmelidir (Şekil 8e). Artı şeklindeki imleçler tercih edilmeli ve NT kalınlığını tanımlayan çizgilerin üzerine imleçler yerleştirilmelidir. İmleçler beyaz çizginin hemen üzerine, çizgiden ayırt edilemeyecek şekilde yerleştirilmeli, sıvı görünümünün üzerine imleç temas etmemelidir. NT muayenesi sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük olan kullanılmalıdır.

Olguların %5–10’unda umbilikal kordon boyun çevresinde bulunur ve NT’nin yanlışlıkla artmış olarak ölçülmesine neden olur. Bu durumlarda kordonun bulunduğu yerin altından ve üzerinden yapılan ölçümler biri birinden farklıdır. Risk hesaplamasında bu iki ölçümün aritmetik ortalaması kullanılmalıdır. (Şekil 8f).

Etnik orgin, parite veya gravite, diabetik kontrol, sigara içme, yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalma, erken gebelik kanaması veya fetal cinsiyet klinik olarak NT üzerinde anlamlı bir etki yaratmaz.

Olguların %95'inde aynı uygulayıcının tekrarladığı “inter observer” veya farklı uygulayıcıların yaptığı “intra observer” ölçümler arasında 0.5 mm den daha az bir fark vardır.

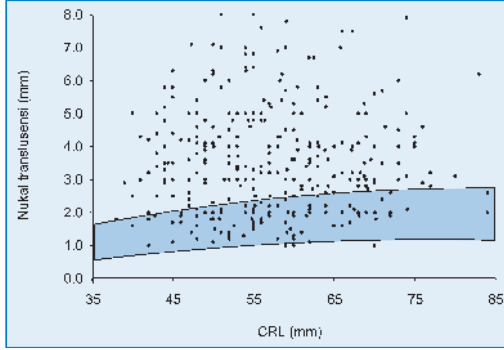
Ölçümlerde normalden sapma

Fetal NT, CRL'e bağlı olarak kalınlaşır, bu nedenle artmış NT tanısı koymadan önce gebelik haftasının bilinmesi gereklidir. NT ölçümünün 96.127 gebeden elde edilmiş median ve 95. persantil değerleri, CRL ölçümü 45 mm olan fetus için 1.2 ve 2.1, CRL'i 84 mm olan fetus için ise 1.9 ve 2.7 mm dir (Snijder ve ark 1998).

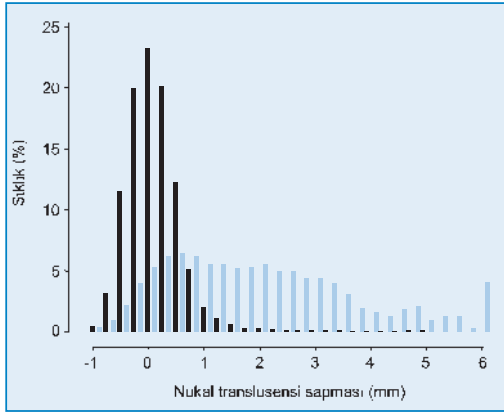
Hastaya özgün kromozomal anomali riskini belirlemek için anne yaşı ve gebelik haftasına bağlı olan *önceki* risk olasılık oranı ile çarpılır. Olasılık oranı ise, aynı CRL büyüklüğündeki normal fetusların median NT değerinin, ölçülen NT den çıkartılması sonucu elde edilir (Delta değeri mm cinsindedir) (Şekil 9–11).

Maternal serum biyokimyası ile yapılan tarama testi sonuçlarının farklı gebelik haftalarında farklı anlamlar taşıması, yeni yorumlama metodlarının ortaya çıkmasına neden oldu. Bu metod, ölçülmüş değerlerin, aynı gebelik haftasındaki etkilenmemiş hamilelerdeki “multiple of median” (MoM) değerlerine çevrilmesidir. Aslında, trizomi 21'li ve etkilenmemiş gebeliklerin log₁₀'a göre Gaussian dağılımı (NT MoM) bu yolla elde edilebilir ve belirli bir MoM değerindeki dağılımın yüksekliği trizomi 21 için olasılık oranını oluşturur. Bu da hastaya özel riski belirlerken *önceki* risk olarak kullanılır.

NT taramasında Delta yaklaşımı, hastaya özgün riski kesin olarak belirler (Spencer ve ark 2003). Buna karşılık MoM metodu bu amaç için yetersizdir ve bilinen 3 temel ön

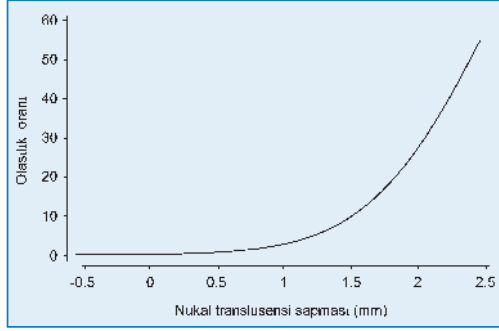


Şekil 9. Trizomi 21'li 326 fetusa ait nukal translusensi ölçüm sonuçlarının, CRL'e göre nukal translusensisi normal olan olgular üzerindeki dağılımı (95. ve 5. persantiller).



Şekil 10. Trizomi 21'li 326 fetusun nukal translusensi ölçümlerinin (mavi sütunlar), aynı haftadaki normal fetüslerin median (siyah sütunlar) değerlerinden farkı.

görüden hiç biri metodun geçerli olduğunu desteklemez. Birincisi, etkilenmemiş olgularda NT MoM ve Log10 (NT MoM) dağılımı Gaussian değildir, ikincisi standart deviasyonlar gebelik haftasına göre sabit değildir ve üçüncü olarak trizomi 21'li gebeliklerdeki median MoM değeri ile etkilenmemiş gebeliklerin median değeri arasında sabit bir



Şekil 11. Fetal nukal translusensi ölçümünün CRL'e göre normal median değerden sapması ile Trizomi 21'e ait olasılık oranı arasındaki bağıntı.

oran yoktur. MoM metodu ile hastaya verilen riskler 11. haftada olması gerektiğinden daha yüksek, 13. haftada ise olması gerektiğinden daha düşüktür.

Nokal translusensi – ölçüm

- Gebelik haftası 11–13⁺⁶ ve CRL 45–84 mm arasında olmalıdır.
- Fetusun sagittal kesiti görüntülenmeli ve NT ölçümü sırasında fetus nötral pozisyonda olmalıdır.
- Ekranda sadece fetusun başı ve üst toraksı görünmelidir. Mümkün olduğu kadar büyük büyütme kullanılmalı ve imlecin her hareketinde 0.1 mm'lik değişiklikler ölçülebilmelidir.
- Cilt ve yumşak doku arasındaki subkutan sıvı birikimi en geniş olduğu yerde, servikal vertebralara hizasından ölçülmelidir. Fetal cilt ve amniyon membranını ayırt edilmeye dikkat edilmelidir.
- Artı şeklindeki imleçler kullanılmalı ve imleçler NT kalınlığını tanımlayan çizgilerin üzerine yerleştirilmelidir. İmleçler beyaz çizginin hemen üzerine çizgiden ayırt edilemeyecek şekilde yerleştirilmeli, sıvı görünümünün üzerine imleç temas etmemelidir.
- NT muayenesi sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük olan kullanılmalıdır.

NT ölçümünün eğitimi ve kalite kontrolü

Sonografiyi yapacak kişilerin uygun eğitimden geçirilmesi ve belirlenmiş standart tekniklere kesin uymaları düzgün klinik pratik için şarttır. Bunun dışında tarama programının başarısı için, ölçüm sonuçlarının dökümü düzenli olarak yapılmalı ve resimler sürekli gözden geçirilmelidir.

Fetal ultrason yapan tüm sonografırlar, gerçekçi bir CRL ölçümü yapabilmeli ve fetal omurganın görüldüğü düzgün bir sagittal kesit alabilmelidir. Bunları yapabilen sonografırlara NT kalınlığı ölçümünü öğretmek son derece kolay olup, bir kaç saat yeterlidir. Buna rağmen, NT ölçüm yeteneği ve tekrarlanabilen sonuçlara ulaşma eğitim ile artar. Seksen transabdominal ve 100 transvaginal muayene kabul edilebilir NT sonuçları elde edebilmek için yeterlidir. Pek çok çalışma, resimleri düzenli olarak sınıflamanın ve NT ölçüm dağılımı yapmanın, merkezin kalite kontrolünü ve aynı zamanda sonografırların performansını değerlendirilmede, önemli ve etkin metodlar olduğunu gösterdi. Sonografırların tekrarlanan ölçümlerde farklı sonuçlar bulma ihtimalleri, başlangıçtaki öğrenme döneminden sonra gittikçe azalır. Yaptıkları ölçümlerin dağılımı ve resimlerin kalitesi ile ilgili geri bildirim, bu farklılıkları daha da azaltılabilir.

İngiltere’de kayıtlı kurumlardan birisi olan “Fetal Medicine Foundation” (FMF), NT taramasının klinik kullanımını yaygınlaştırmak amacıyla, eğitim ve kalite kontrol programı başlatmıştır. Eğitim; teorik kurs, doğru NT görüntülenmesinin ve ölçümünün sınındığı pratik bölüm ve biriktirilen NT resimlerinin sunulması aşamalarını içerir. Resimler, uygun büyütmenin olup olmadığı, gerçek sagittal kesitin alınıp alınmadığı, fetus başının nötral pozisyonda olup olmadığı, NT membranının amniyotik membrandan net olarak ayırt

edilip edilmediği ve imleçlerin doğru yerleştirilip yerleştirilmediği göz önüne alınarak değerlendirilir. Sürekli kalite kontrolü ise ölçülmüş fetal NT dağılımının değerlendirilmesi (Şekil 12) ve her sonografinin yaptığı muayeneden örnek çıktıların analizi ile yapılır.

Nukal translusensi – Eğitim ve kalite kontrolü

- Sonografiyi yapacak kişilerin uygun eğitimden geçirilmesi ve belirlenmiş standart tekniklere kesin uymaları düzgün klinik pratik için şarttır.
- Tarama programının başarısı sonuçların düzenli olarak sınıflandırılması ve resim kalitesinin değerlendirilmesi ile mümkündür.
- Eğitim; teorik kurs, doğru NT görüntülenmesinin ve ölçümünün sınındığı pratik bölüm ve biriktirilen NT resimlerinin sunulması aşamalarını içerir.
- Devamlı kalite kontrolü ise, ölçülmüş fetal NT dağılımının değerlendirilmesi ve her sonografinin yaptığı muayenelerden örnek çıktıların analizi ile yapılır

NT kalınlığı ve kromozomal defekt riski

CVS öncesi fetal NT'nin ölçüldüğü bir çalışmada, NT kalınlığının arttığı olgularda yüksek oranda kromozomal anomali bulunduğu, ilk kez 1992 yılında yayınlandı (Nicolaidis ve ark 1992).

Benzer bulgular 1990'ların başında yapılan pek çok diğer çalışmada da bildirildi. On yedi farklı seriden elde edilen 1.690 fetal NT'si artmış hastayı içeren birleştirilmiş datada, kromozomal bozukluk oranı %29 olarak bulundu (Nicolaidis 2004). Ancak, çalışmaya alınan serilerde bildirilen kromozomal defekt oranı %11 ile %88 arasındaydı. Bu farklılık olgulardaki anne yaşı dağılımının ve anormal NT kalınlığı

tanımlamasının farklı olmasından (2–10 mm) kaynaklanmaktaydı.

Bin dokuz yüz doksanların ortalarında yapılan çalışmalara göre NT şu durumlarda artmaktaydı; birinci olarak, normal gebeliklerde gebelik haftasının büyümesi ile, ikinci olarak, trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilerinde ve üçüncü olarak da trizomi riskinin arttığı durumlarda. Artmış risk, CRL'e göre beklenen normal median değerden, fetal NT'nin daha farklı olması ile ortaya çıkan olasılık oranının, anne yaşı ve gebelik haftasının belirlediği *önceki* riski ile çarpılması sonucunda elde edilir (Nicolaidis ve ark 1994, Pandaya ve ark 1995. Gebe kadınların ortalama yaşınının 28 olduğu, tarama pozitiflik için eşik değer olarak 1/300'ün alındığı ve %5 FPR ile trizomi 21'li fetusların %80'ninin tanındığı varsayılmıştır.)

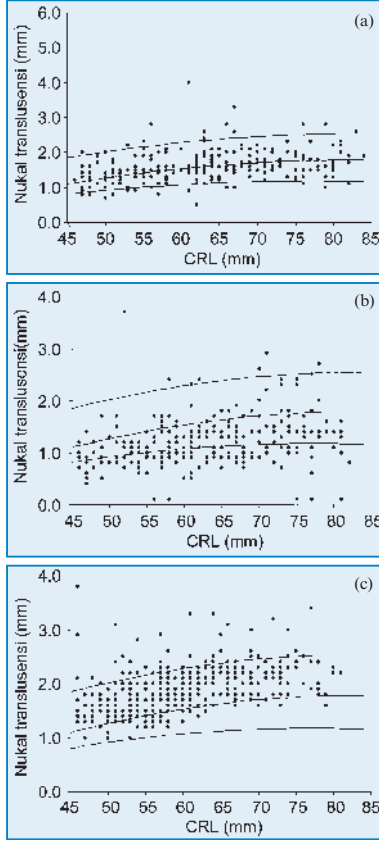
Nokal translusensi – Hastaya özgün riskin hesaplanması

- Trizomi için risk, anne yaşı ve gebelik haftasına bağlı olan önceki riskin, NT'ye ait olasılık oranı ile çarpılmasıyla elde edilir.
- NT'ye ait olasılık oranı, CRL için normal olan median NT değerinden, ölçülen fetal NT sonucunun sapma derecesine bağlıdır

Günlük uygulamalarda NT taramasının kullanımı

Pek çok prospektif çalışma ile günlük uygulamalarda NT kullanımını araştırıldı (Nicolaidis 2004).

Çalışmaların bir kısmında taramanın pozitif olduğu grup, fetal NT ölçümündeki eşik değere göre belirlendi. Bazılarında ise, anne yaşı ve CRL'e göre normal median değerden fetal NT'deki sapma derecesi kullanılarak tarama pozitif grup tanımlandı.



Şekil 12. Fetal NT kalınlığının dağılımı. (a) uygun bir dağılımı gösterir, (b) sonuçlar olması gerekenden daha küçük ölçülmüştür, (c) sonuçlar abartılı ölçülmüştür.

Bu çalışmalardan edinilen önemli bulgular şunlardır; 1- Fetal NT, olguların %99'undan fazlasında başarılı şekilde ölçüldü. 2- Çalışmalarda, kaçınılmaz bir yanlış pozitiflik ve yakalama oranı değişkenliği vardı. Gruplar arasındaki anne yaşı ve fetal NT değişikliği veya kullanılan risk belirleyici eşik değer farklılıkları bunun sebebi olabilir. 3- İki yüz binden fazla gebeliğin bulunduğu birleştirilmiş datada 900'ün

üzerinde trizomi 21'li fetus vardı. Fetal NT ölçümü, trizomi 21'li ve diğer kromozomal anomalili fetusların %75'inden fazlasını, %5 yanlış pozitiflik oranı ile tanımladı. Yanlış pozitiflik oranı %1'e düşürüldüğünde, yakalama oranı %60 olarak bulundu (Nicolaidis 2004).

FMF tarafında yürütülen geniş bir çalışmada 306 uygun eğitim almış sonografir, İngilteredeki 22 merkezde, 100.311 tekil gebeliğe NT taraması yaptı (Snijders ve ark 1998). Bütün olgularda NT ve CRL ölçüldü. Hastaya özgün risk; anne yaşı, gebelik haftası ve NT kullanılarak hesaplandı. Takipleri yapılan 96.127 gebede, 326 trizomi 21 ve 325 diğer kromozomal defektler bulundu (Tablo 3).

Tarama yapılan median gebelik haftası 12 ve median anne yaşı 31 di. Sınır değer 1/300 ve üzeri olarak tanımlanan trizomi 21 riski, normallerin %8'inde, trizomi 21'lilerin %82'sinde ve diğer kromozomal bozukluklarının %78'inde vardı. Yanlış pozitiflik oranı %5 olarak alındığında, yakalama

Tablo 3. "Fetal Medicine Foundation" (FMF) tarafından yürütülen çok merkezli çalışma. NT kalınlığı 95. persantilin üzerinde olan gebelik sayısı ve anne yaşı, fetal NT ve CRL'e göre hesaplanmış trizomi 21 riski 1/300 ve üzeridir (Snijder ve ark 1998).

Fetal karyotip	N	NT >95. persantil	Risk \geq 1/300
Normal	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Trisomy 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomy 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomy 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Turner sendromu	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidi	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Diğer*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Toplam	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

*Delesyonlar, parsiyel trizomiler, dengesiz translokasyonlar, cinsiyet kromozomu anöploidileri

oranı %77 olarak bulundu (%95 güven aralığı “confidence interval” (CI) %72–82 dir).

Spontan fetal kayıp

Fetal kayıp terimi, bu kitapta gebeliğin canlı doğum ile sonlanmadığı durumları tarif etmek için kullandı.

İkinci yerine birinci trimestirde kromozomal defekt taraması yapmanın avantajı, daha erken tanı koymak, bunu takiben eğer çift gebeliğin sonlandırılmasını seçer ise, girişimin ebeveynler için daha az travmatik olmasını sağlamaktır. Erken taramanın olası dezavantajı ise, sonu kendiliğinden abortus ile bitecek bir kromozomal defekti tanımış olmaktadır. Etkilenen fetusların yaklaşık %30'u 12 ile 40. gebelik haftası arasında kaybedilir. Kromozomal defekte bağlı intrauterin fetal kaybı tercih etme düşüncesi, doğal olarak tüm tarama testleri için potansiyel bir eleştiri odağıdır. Intrauterin fetal kayıp oranını 16 ile 40. hafta arasında %20 olduğu için benzer eleştiriler ikinci trimestir serum tarama testi için de geçerlidir.

Prenatal tarama çalışmalarında, sonlandırılmış trizomi 21 gebeliklerinden kaçının canlı doğacağını bilmek mümkün değildir. Bununla birlikte prenatal taramanın canlı doğan trizomi 21'li bebeklerin prevalansı üzerindeki güçlü etkisini hesaplamak mümkündür. Bu, etkilenmiş canlı doğumlardaki anne yaşına bağımlı olan trizomi 21'li bebek prevalansının, taranan toplumdaki anne yaşı dağılımına oranı şeklinde hesaplanabilir. FMF çalışma grubu anne yaşı ve fetal NT'yi birlikte kullanarak yaptığı taramada, %8 yanlış pozitiflik oranı ile, 1/300 olarak belirlenen riske ait yakalama oranını %82.2 olarak bildirdi (Snijder ve ark 1998). Prenatal taramayı takiben diagnostik testlerle tanı konulan ve sonlandırılan olgular, canlı doğacak trizomi 21'li bebek prevalansını %78–82 azaltır.

Nokal translusensi – Trizomi 21 için taramanın etkinliği

- İki yüz binden fazla gebe ile yapılan prospektif araştırmada 900'ün üzerinde trizomi 21'li fetus tanındı. Fetal NT ölçümü trizomi 21'li fetusların %75 'inden fazlasını, %5 yanlış pozitiflik ile tanımladı.
- Artmış NT, her zaman bu fetusların anne karnında kendiliklerinden öleceği anlamına gelmez.
- Trizomi 21'in birinci trimestir NT taraması ile yakalanma oranı, potansiyel olarak canlı doğacak etkilenmiş gebeliklerin yakalanma oranından sadece %2–3 daha fazladır.

Gözlemsel “Observational” çalışmalar

“Observational” çalışma uygulayıcının ölçümü yapıp sadece kaydettiği, sonuca göre herhangi bir karar vermediği çalışma tipidir. Bunu tersi olan “interventional” tip çalışmalarda ise hasta bulunan sonuca göre yönlendirilir.

Güvenilir NT ölçüm sonuçları elde edebilmek, uygun eğitim, standart tekniklere uyma ve sonografinin motivasyonu ile mümkündür. Bu üç gerekli koşulun ne kadar önemli olduğu, sonografların sadece NT'yi ölçüp, ancak sonucuna göre herhangi bir risk hesaplaması yapmadıkları “observational” çalışmalarda gösterilmiştir. NT sunucuna göre risk belirlenmesi yapılan “interventional” tip çalışmalarda NT olguların %99'undan fazlasında ölçülebilmesine karşın, “observational” çalışmalarda NT ölçüm oranı %75 dir. “Interventional” çalışmalarda, trisomy 21'li olguların %76.8'inde, kromozomal olarak normal olan olguların ise %4.2'sinde artmış NT ölçümü bulunurken, bu oranlar “observational” çalışmalarda %38.4 ve %5 dir.

“Observational” çalışmalar irdelendiğinde muayenenin uygun olmayan gebelik haftalarında yapıldığı veya sonografların ya iyi eğitilmiş olmadıkları ya da yeteri kadar motive edilme-

dikleri saptandı. Örneğin, bir çalışmada sonografılara NT ölçmeleri için CRL'e harcadıkları zamandan daha fazlasını harcamamaları istendi. Bu çalışmada doğru NT ölçüm oranı %66' idi (Roberts ve ark 1995). Bir diğer çalışmada sonografılara NT için sadece 3 dakika verildi. Olgular incelendiğinde %54' ünde CRL'in 53 mm'nin altında olduğu ve %42'sinde doğru ölçüm yapılamadığı görüldü (Kornman ve ark 1996). Metoda ait bu tip problemler 47.053 tekil, 6–16 hafta arasında gebede yeniden incelendi (Wald ve ark 2003a). Olguların %23'ünde sonuçlar, doğru NT ölçümünün CRL'e uygun zamanda yapılmaması veya resimlerin hiç birinin yeterli kalitede olamaması yada doğru ölçümün alınmaması nedenleri ile geçersiz kabul edildi.

Crosley ve ark (2002) yaptığı “interventional” ve “observational” çalışmalar arasındaki farkı inceleyen bir başka araştırmada, “observational” bölümünde yer alan 17.229 olgunun %73'ünde doğru NT ölçümü yapıldığı saptandı. Bunu takiben ölçüm sonuçları üzerinden risk değerlendirilmesi yapılan 2.000 farklı gebede ise doğru ölçüm oranı %99.8 olarak bulundu.

Nokal translusensi ve maternal serum biyokimyası

Trizomili gebelerin serumlarında AFP, serbest β -hCG, uE3, inhibin A ve PAPP-A gibi fetoplental ürünler değişik konsantrasyonlarda bulunur.

İkinci trimesterde, anne yaşı ve serbest β -hCG, uE3, inhibin A'nın birlikte değerlendirilmesine göre yapılan risk hesaplaması, %5 yanlış pozitiflik oranı ile, trizomili gebelikleri %50–75 oranında tanır. Anne yaşı ile serbest β -hCG ve PAPP-A ise, %5 FPR ile, trizomili gebelikleri %60 oranında tanır. Ancak, gebeliğin kaç haftalık olduğunun kesin olarak ultrasonografi ile belirlenmiş olması şarttır. Aksi takdirde yakalama oranı %10 azalır.

İlk trimestirde fetal NT ve maternal serum testleri

Trizomili, 12 haftalık bebek taşıyan gebelerin serumlarında serbest β -hCG konsantrasyonu normal bebek taşıyanlardan daha fazladır (yaklaşık 2 MoM), buna karşın PAPP-A konsantrasyonu ise daha azdır (yaklaşık 0.5 MoM). Gebeliğin büyümesi ile trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki β -hCG konsantrasyon farkı artarken, PAPP-A düzeyleri arasındaki fark giderek azalır. Bu geçici değişiklikler, birbirileri arasındaki ilişki ve annenin kilosuna bağlıdır. Bu nedenle, risk hesaplaması yapılırken annenin kilosu da, hastaya spesifik riskin belirlenebilmesi için mutlaka bilinmelidir.

Trizomi 21'li ya da normal fetusların NT'leri ile, anne serumundaki serbest β -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilgi yoktur. Bu nedenle, tek başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak kullanılmalıdır. (Spencer ve ark 1999).

Altı farklı prospektif tarama çalışması, fetal NT ile serbest β -hCG veya PAPP-A'nın ortak kullanıldıklarında elde edilen etkinliği ve uygulanabilirliği araştırdı. Toplam 38.804 gebeliğin incelendiği ortak datada 182 trizomi 21'li olgu vardı, %5 yanlış pozitiflik oranı ile, metodun trizomi 21'i yakalama oranı %86.3 dü (Nicolaidis 2004).

Trizomi 18 ve 13'de anne serumundaki serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri azalır. Seks kromozomu anomalilerinde serbest β -hCG normal, PAPP-A ise azdır. Paternal kaynaklı triploidide (oosit 2 sperm tarafından döllenir) serbest β -hCG belirgin şekilde, PAPP-A ise hafifçe azalır. Maternal triploidide ise serbest β -hCG ve PAPP-A belirgin şekilde azalır. NT ve bu serum belirteçlerinin ortak kullanımı,

kromozomal defektlerin %90'ını, trizomi 21 taramasındaki %5 yanlış pozitiflik oranının %1 fazlasıyla tanıyabilir.

Biyokimyaadaki önemli ilerlemelerden biri, kan örneğinden 30 dakika içerisinde otomatik, oldukça kesin ve tekrarlanabilir sonuç alma şansı sağlayan, yeni analiz tekniklerinin geliştirilmesidir (“random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission”). Böylece, ultrason ile biyokimya ortak kullanılabilir hale gelmiştir ki, bu metoda OSCAR “one stop clinics for early assessment of risk” adı verilmiştir (Bindra ve ark 2002, Spencer ve ark 2003b).

İkinci trimestirde fetal NT ve maternal serum testleri

Bir gebeye birinci trimestir NT ölçümü sonrasında ikinci trimestir de biyokimya testi yapılmış ise, yeni riskin hesaplanması için, ilk trimestirde yapılan önceki risk olarak kabul edilerek, bu iki riskin birleştirilmesi gerekir. Birinci trimestir NT ve ikinci trimestir biyokimya testinin ortak kullanımının trizomi 21'i yakalama oranı, %5 yanlış pozitiflik ile, birinci trimestirde yapılan ardışık tarama testine benzer olduğu prospektif tarama çalışmalarında gösterildi (%85–90) (Nicolaidis 2004).

Birinci ve ikinci trimestir tarama testlerinin birleştirilmesi

Birinci trimestir NT ve maternal serum PAPP-A, ikinci trimestir serbest β -hCG, uE3 ve inhibin A'nın ortak kullanıldığı istatistik modelin trizomi 21'i yakalama oranı, %5 yanlış pozitiflikte, %94 olarak hesaplandı (Wald ve ark 1999). Bu test ile değerlendirilen kadınların tamamı çalışmanın kriterlerinin tümüne katılmayı kabul etmişlerdi. Kriterler şunlardır; bir ay ara ile her iki tarama evresine katılma, birinci trimestir ultrason sonucunun ne olduğunu bilmemek ve eğer gerekli ise terminasyon kararı için ikinci trimestir sonucunu

beklemek. Bu prospektif çalışma ile düşünölen hipotetik test araştırılmış olmasına karşın, klinikte herkesin kolayca kabul edilebileceği bir metod olmaktan uzaktır.

Trizomi 21 taramasında birinci ve ikinci trimestir testlerinin kombine şekilde kullanmaya bağlı ortaya çıkabilecek bazı lojistik problemler çok merkezli “observational” bir çalışma (SURUSS) ile gösterildi (Wald ve ark 2003a). Çalışmada amaç birinci trimestirde NT ölçümü, birinci ve ikinci trimestirde anne serumu ve idrar örneklerini toplamaktı. Riske göre girişim ikinci trimestir sonucu ile yapıp, datalar retrospektif olarak incelendi. Toplam 47.053 olgu çalışmaya alındı, ancak %60’ı protokole uygun bulundu. Bu çalışmada 101 trizomi 21’li fetus bulunmasına karşın sadece 75 olguda NT resimleri tanı koyduracak kalitedeydi. Data, %5 yanlış pozitiflik oranı ile çalışan bir istatistik modeli ile değerlendirildiğinde, trizomi 21’li bebeklerin %93’nün ortak tarama testi ile yakalandığı saptandı. Bu sonuca rağmen modelin kesin olmama ihtimali vardır. Örneğin, %5 yalancı pozitiflik sınırları içinde tahmin edilen yakalama oranı ikili test için %71, üçlü test için %77 ve dörtlü test için %83 dür. Bu oranlar, araştıncıların kendi prospektif tarama çalışmalarından elde ettikleri sırasıyla %61, %66 ve %75 olan oranlardan belirgin olarak daha yüksektir (Wald ve ark 2003b).

Benzer bir çalışma Amerika Birleşik Devletlerinde yapıldı (FASTER trail). Bu çalışmada 33.557 gebede birinci ve ikinci trimestir datalarının alt grup analizi sonucunda 84 trizomi 21’li vaka saptandı (Malone ve ark 2004). Yapılan hesaplamalara göre %5.4 yalancı pozitiflik ile trizomi 21’li olguların %90’ ı yakalandı.

Prospektif çalışmalar birinci trimestirde fetal NT ve maternal serbest β -hCG ve PAPP-A ile benzer tarama sonuçlarının elde edilebileceğini gösterdi (Bindra ve ark 2002, Spencer

ve ark 2003b). Bu neden ile, tanıyı ikinci trimestire taşıyan, klinik kullanım olasılığı bulunmayan teorik modellerden çok, birinci trimestirde yüksek resolüsyonlu ultrasonlar ve biyokimyasal testler ile kromozomal defektlerin erken tanısını sağlayacak tarama testleri üzerinde yoğunlaşılmalıdır.

Nukal translusensi ve serum biokimyası ile tarama

- Trizomili bebek taşıyan 11–13⁺⁶ haftalık gebelerin serumlarında serbest β -hCG konsantrasyonu normal bebek taşıyanlardan daha fazla (yaklaşık 2 MoM) ve PAPP-A konsantrasyonu daha azdır (yaklaşık 0.5 MoM).
- Trizomi 21'li ve normal fetusların NT ve anne serumundaki serbest β -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında da anlamlı bir ilgi yoktur. Ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak olarak kullanıldıklarında, tek başlarına kullanılmalarından daha etkin tarama testleri oluşturabilirler.
- Fetal NT ölçümü ile birinci veya ikinci trimestir serum taramasının birleştirildiği, 50.000 den fazla gebenin tarandığı prospektif çalışmada, 250 den fazla trisomi 21'li olgu, %5 yanlış pozitiflik riski ile %85–90 tanınabildi.
- Trizomi 18 ve 13'de anne serumundaki serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri azalır. Seks kromozomu anomalilerinde serbest β -hCG normal, PAPP-A ise azdır. Paternal kaynaklı triploidide serbest β -hCG belirgin şekilde, PAPP-A ise hafifçe azalır. Maternal kaynaklı triploidide ise serbest β -hCG ve PAPP-A belirgin şekilde azalır. NT ve bu serum belirteçlerinin ortak kullanımı kromozomal anomalilerin %90'ını trizomi 21 taramasındaki %5 lik yanlış pozitiflik oranının %1 fazlasıyla tanıyabilir.

KADINLARIN BİRİNCİ VEYA İKİNCİ TRİMESTİR TARAMASINA KARŞI OLAN TUTUMLARI

Çalışmalarda aynı zamanda gebe kadınların tarama testlerini hangi dönemde yapmak istedikleri de araştırıldı. Olguların

büyük bir kısmı birinci trimestir taramasını tercih etti. Kromozomal defekte bağlı olarak, kendiliğinden anne karnında ölecek olan bir bebekte NT kalınlığının artmış bulunması nedeni ile hastanın gereksiz yere CVS ve/veya sonlandırma kararı vermek zorunda bırakılması, NT taraması için kabul edilebilecek bir eleştiridir. Ancak, gebe kadınların bu konudaki tercihi araştırıldığında, tüm trizomi 21'li bebekler ikinci trimestire kadar ölecek bile olsa, gebelerin %70'inin yine de NT taraması istedikleri ortaya çıkmıştır (Mulvey ve Wallace 2000). Kadınlar, gebelik sonucu ne olursa olsun, Down sendromlu bir bebekleri olup olmaya-çağın ve gebelik kaybedilirse de, bunu altında yatan nedenin ne olduğunu genellikle bilmek isterler.

Hasta kararına saygının klinik önemi

Hasta kararına saygı tıbbi etik ve kanunların temel prensiplerindedir. Bu etik prensip doktoru hasta tercihini ortaya çıkarmak ve uygulamak zorunda bırakır. Hasta kararına saygı birinci trimestir taramasında iki nedenle daha önemlidir. Birinci, fetal anomalilerin erken tanısı sayesinde gebeliğin erken dönemde sonlandırılması pek çok kadın için önemlidir. İkinci, pek çok ilk trimestir taraması sonrasında eğer risk düşük çıkarsa, kadınlar endişeden kurtularak invaziv test yaptırmamayı seçebilirler. Sonuç olarak, yüksek kalitedeki ilk trimestir taraması gebe kadınların kendi karar verebilme özgürlüklerini belirgin şekilde artırır (Chasen ve ark 2001).

Kadınların tercihi

- Gebe kadınların büyük bir kısmı tarama ve prenatal tanı uygulamalarının ikinci trimestirden çok birinci trimestirde yapılmasını tercih eder.

REFERANSLAR

Bindra R, Heath V, Liao A, 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.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1*.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

KROMOZOMAL BOZUKLUKLARIN SONOGRAFİK BULGULARI

Her kromozomal defektin, yol açtığı sendroma ait değişik tanınabilme özellikleri vardır. Bu bölümde, trizomi 21 ve diğer major kromozomal defektlerin 1. ve 2. trimestir sonografik bulguları irdelendi.

BİRİNCİ TRİMESTİR ULTRASONOGRAFİSİ

Tüm kromozomal defektlerde NT kalınlığı 11–13⁺⁶. haftalarda artar (Snijder ve ark 1988). Trizomi 21, 18 ve 13 de NT kalınlığının artma paterni birbirine benzer ve bu bozukluklarda ortalama NT yaklaşık olarak, CRL 'e göre normal olguların median değerlerinin 2.5 mm üzerindedir. Turner sendromunda ise median NT, normal olguların median değerlerinin 8 mm üzerindedir.

Trizomi 21'de, NT'deki artışın yanı sıra, fetusların %60–70'inde nasal kemik yoktur, %25'inde maksilla kısadır ve %80'inde de Doppler muayensinde duktus venosusda anormal dalga şekli görülür. Trizomi 18'li olgularda, erken başlayan büyüme geriliği, bradikardiye eğilim yanı sıra %30 olguda eksomfalos, %75'inde tek umblikal arter vardır. Olguların %55'inde ise nasal kemik yoktur. Trizomi 13'lü olguların yaklaşık %70'inde taşikardi, yaklaşık %40'ında ise erken başlayan gelişme geriliği, megasistis, holoprozensefali veya eksomfalos vardır. Turner sendromunda erken başlayan

gelişme geriliği ve olguların yaklaşık %50 sinde taşikardi vardır. Triploidide erken başlayan asimetrik gelişme geriliği, %30 olguda bradikardi, yaklaşık %40 olguda holoprozensefali, eksomfalos veya posterior fossa kisti ve yaklaşık %30'unda da plasentada molar değişim bulunur.

Fetal nasal kemiğin olmaması ("Absence of nasal bone")

Langdon Down 1866 da, trizomi 21'li hastaların karakteristik bulgularını tarif ederken, en sık rastlanılan bulgu olarak nasal kemiğin küçük olmasını tanımlamıştı. Down sendromlu hastaların %50'sinde burun kökü derinliğinin kısa olduğu antropometrik çalışmalarda gösterildi (Farkas ve ark 2001). Benzer şekilde abort materyallerinin post mortem röntgeni çekildiğinde, olguların %50'sinde nasal kemikteki ossifikasyonun olmadığı veya kemiğin hipoplazik olduğu bulundu. Onbeş ve yirmi dördüncü hafta arasında yapılan sonografik çalışmalar ise, trizomi 21'li olguların %65'inde nasal kemiğin olmadığını veya kısa olduğunu gösterdi.

Fetal nasal kemik 11–13⁺⁶. haftalar arasında sonografi ile gösterilebilir (Cicero ve ark 2001). Pek çok çalışmada nasal kemiğin 11–13⁺⁶. haftalarda olmaması ile trizomi 21 ve diğer kromozomal bozukluklar arasında belirgin bir bağlantı olduğu gösterildi (Nicolaidis 2004). Bu çalışmalardan elde edilen 15.822 fetusu kapsayan birleştirilmiş data, fetal profilin %97.4 olguda başarı ile muayene edilebildiğini, nasal kemiğin normal olguların %1.4 ünde, trizomi 21'li fetusların ise %69'unda bulunmadığını gösterdi.

Bu çalışmalardan elde edilen diğer önemli bulgular ise şunlardı; nasal kemiğin olmama sıklığı CRL' in büyümesi ile azalır, NT kalınlığının artmasına paralel olarak artar ve görece olarak Afro-Karabian etnik gurubunda Beyaz ırktan daha sıktır. Sonuç olarak, trizomi 21 taramasında olasılık

Nasal kemiğin muayenesi

- Gebelik haftası 11 ile 13⁺⁶ ve CRL ölçümü 45 ile 84 mm arasında olmalıdır.
- Ekrandaki görüntü sadece baş ve üst toraks görülecek kadar büyütülmelidir.
- Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır.
- Burunun ultrason görünümü 3 farklı çizgi şeklinde olmalıdır. Üstteki çizgi cildin, onun altında kalın ve üzerindeki cilt çizgisinden daha belirgin olan nasal kemiğin görüntüsüdür. Üçüncü çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı seviyededir ve burunun ucunu betimler.
- Fetal profil 11–13⁺⁶ hafta arasında olguların %95'inde görüntülenir.
- Kromozomal olarak normal olan olgularda nasal kemik olmama sıklığı, Beyaz etnik grupta %1'den az, Afro-Karabian'larda ise yaklaşık %10 dur.
- Trizomi 21'li olguların %60–70'inde, trizomi 18'lilerin yaklaşık %50'sinde ve trizomi 13'lülerin %30'unda nasal kemik yoktur.
- Sonografi ile nasal kemik varlığının belirlenmesi ve NT ölçümü ve biyokimyasal olarak anne serumunda serbest β -hCG ve PAPP-A analizi ile yapılan kombine tarama tekniği %5 yalancı pozitiflik ile trizomi 21'li olguların %95'inden fazlasını tanır.
- Bu tip risk belirleme muayeneleri yapacak sonografırların uygun eğitim ve sertifikalandırmayı takiben fetal profil incelemesi yapmaları şarttır.

oranı belirlenirken bu faktörlerin de göz önüne alınması gereklidir (Cicero 2004).

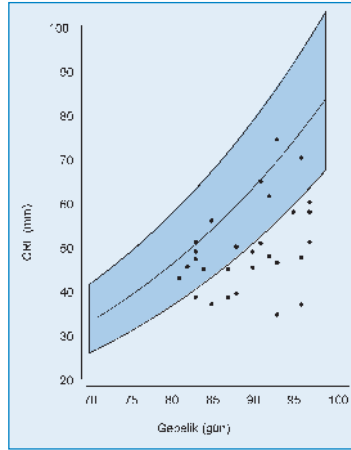
Birinci trimmestr sonografik ve biyokimyasal taramalarının birleştirilmesi

Ultrason ile NT kalınlığı ve nasal kemiğin olup olmamasını, anne serumunda serbest β -hCG ve PAPP-A ölçümü ile

birleştirerek risk hesaplaması yapan trizomi 21 taramasının performansını değerlendirilmek için, 11–13⁺⁶. hafta arası 100 trizomi 21’li ve 400 kromozomal normal olgu ile kontrollü çalışma yapıldı (Cicero ve ark 2003). Trizomi 21’i yakalama oranı, %5 yanlış pozitiflikte, %97 olarak bulundu.

Baş-popo mesafesi “Crown–rump length” (CRL)

Trizomi 18 ve triploidide orta veya ciddi büyüme geriliği, trizomi 13 ve Turner sendromunda hafif büyüme geriliği olmasına rağmen, trizomi 21’li fetuslarda büyüme normaldir (Şekil 1; Nicolaides ve ark 1996).



Şekil 1. Triploidili fetuslardaki CRL’in kromozomal olarak normal fetusların ölçümlerinden elde edilen referans çizgilerine (ortalama, 5. ve 95. persantiller) göre dağılımı.

CRL ve kromozomal defektler

- Trizomi 18 ve triploidi orta veya ciddi büyüme geriliği ile birlikte dir.
- Trizomi 13 ve Turner sendromu hafif büyüme geriliği ile birlikte dir.
- Trizomi 21’li fetuslarda büyüme kural olarak normaldir.

Maksilla uzunluğu

Longdon Down trizomi 21'li birleylerin yüzlerini basık yüz ("flat face") olarak tanımladı. Bu görünüm, maksilla gelişiminin tamamlanmaması nedeni ile oluşabilir. Yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda olguların %50' sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptandı (Farkas, ve ark 2001).

Fetal maksilla 11–13⁺⁶. hafta arasında sonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (Cicero ve ark 2004). İlk olarak orta sagittal kesitte fetal profil elde edilir. Daha sonra, maksilla ve mandibul kemiğinin ramus ve kondillerini ayırt etmek için, prob hafifçe dışarıya doğru açlandırılır. (Şekil 2). Kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla doğrusal olarak büyür. CRL uzunluğundaki her 1 mm artışta maksilla 0.1 mm uzar. Kromozomal olarak normal olan fetuslarda median maksilla uzunluğu trizomi 21'li olgulardan belirgin şekilde daha kısa olup, aradaki fark yaklaşık 0.7 mm dir. Bunun yanı sıra, NT kalınlığı ile maksilla uzunluğu arasında da belirgin bir ilişki vardır ve nasal kemiği olmayanlarda



Şekil 2. Oniki haftalık fetusta maksilla ölçümünü gösteren ultrason resmi.

maksilla uzunluğu, olanlara nazaran daha kısadır. Sonuç olarak, maksilla uzunluğunun trizomi 21 taraması üzerinde ki bağımsız etkisi tam olarak belirlenememiştir. Diğer kromozomal bozukluklarda ise maksilla uzunluğunda belirgin bir değişiklik yoktur.

Kulak uzunluğu

Kısa kulak, doğum sonrasında Down sendromunu tanımada en önemli bulgularından birisidir. Fetal kulak ultrason ile kolayca gösterilip ölçülebilir (Sacchini ve ark 2003). Trizomi 21’li fetuslarda kulak uzunluğunun median değeri, aynı CRL’deki normallere göre belirgin şekilde kısa olmasına karşın, normalden sapma oranı çok küçük olduğu için trizomi 21 taramasında kullanımı faydasızdır.

Femur ve humerus uzunluğu

Trizomi 21’in belirgin özelliklerinden birisi de kısa vücut yapısıdır. Humerus kısalığı, femura oranla daha sık rastlanan bir bulgudur. Trizomi 21’li fetuslarda femur ve humerus uzunluğunun median değeri, aynı CRL’deki normallere göre belirgin şekilde kısa olmasına karşın, normalden sapma oranı çok küçük olduğu için, trizomi 21 taramasında kullanımı faydasızdır. (Longo ve ark 2004)

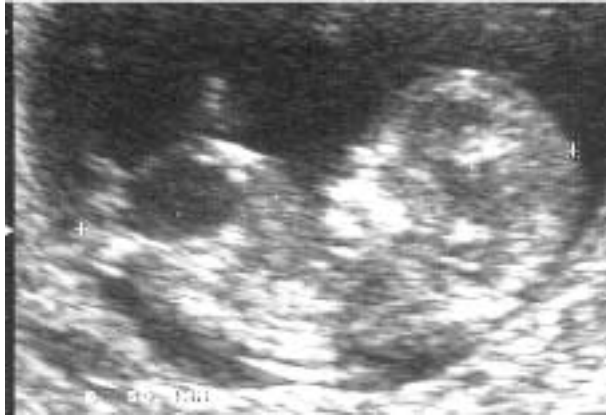
Tek umblikal arter

Tek umblikal arter gebeliklerin %1’inde bulunur. Bütün major organ sistemi anomalileri ve kromozomal defektler ile birlikte bulunabilir. Birinci trimestirde ultrason makinesinin renkli Doppler fonksiyonu kullanılarak, mesanenin her iki yanında ve umblikal kordonun göbek hizasında giriş yerindeki devamlılığı, alt fetal abdomenin oblik transvers kesitinde gösterilebilir. Tek umblikal arter 11–13⁺⁶. hafta

arasında kromozomal olarak normal fetuslarda %3, trizomi 18'de ise %80 oranında görülür (Rembuskos ve ark 2003). Tek umblikal arterli fetuslarda gözlenen trizomi 21'li olgu sayısı ile, anne yaşı ve NT'ye göre hesaplanan olgu sayısı arasında anlamlı bir fark yoktur. Bunun aksine, tek umblikal arterli olan fetuslarda trizomi 18 riski 7 kez daha yüksektir. Ancak, trizomi 18'lerdeki major anomalilerin büyük bir kısmı, 11–13⁶. hafta arasında kolayca tanınabilir. Birlikte bulunabilen diğer anomaliler de 16–20. hafta arasında ayırt edilebileceği için, ultrason muayenesinde sadece tek umblikal arter görmeyi bir karyotipleme endikasyonu olarak kabul etmek doğru değildir.

Megasistis

Ultrasonografide fetal mesane 11. haftada %80, 13. haftada ise tüm olgularda görülür. Bu gebelik haftalarında mesanenin uzunluğu 6 mm'nin altındadır. Fetal megasistis birinci trimesterde uzunlama mesane boyunun 7 mm veya üzerinde olması ile tanımlanır. Gebeliklerin 1/1.500'ünde görülür (Şekil 3).



Şekil 3. Oniki haftalık megasistisli fetusun ultrason resmi.

Mesanenin uzunlama çapı 7–15 mm arasında ise başta trizomi 13 ve 18 olmak üzere kromozomal defekt olma sıklığı yaklaşık %20 dir. Ancak, kromozomal olarak normal olan gruptaki olguların %90'ında megasistis kendiliğinden kaybolur (Liao ve ark 2003). Buna karşın, uzunlama mesane boyunun 15 mm'nin üzerinde olduğu olgularda ise kromozomal defekt riski yaklaşık %10 dur ve kromozomu normal olgularda ilerleyici obstrüktif üropati kaçınılmazdır. Kromozomal defekti olan olguların %75'inde, normal olguların ise %30'unda megasistis ve artmış NT kalınlığı birlikte görülür. Anne yaşı ve NT kalınlığı megasistis ile birlikte göz önüne alındığında trizomi 13 veya 18 olma olasılığı 6.7 kat artar.

Eksomfalos

Eksomfalos prevalansı 11–13⁺⁶ hafta arasında yaklaşık 1/1.000. Bu, canlı doğan olguların prevalansının 4 katıdır (Şekil 4). Olguların çoğunda altta yatan neden trizomi 18 olmakla birlikte, kromozomal defekt sıklığı birinci trimesterde %60, gebelik ortasında %30 ve yenidoğanda %15 dir. Trizomi 18 riski anne yaşına paralel olarak artar, ancak bu bebeklerin intrauterine kaybedilme riski yüksek olduğu için, gebelik yaşının büyümesi ile görülme sıklığı azalır. Buna karşın, kromozomal olarak normal olan eksomfaluslu fetusların intrauterin kaybedilme riski bu anomalinin olmadığı gruptan farklı değildir. Sonuç olarak, eksomfalos prevalansı ve kromozomal defekt ile birlikte olma riski anne yaşı ile artar, gebelik haftasının büyümesi ile azalır (Snijders ve ark 1995).

Koroid pleksus kisti, piyelektazi ve kalpte ekojenik odak

Koroid pleksus kisti, piyelektazi ve kalpte ekojenik odak prevalansı 11–14. hafta arasında %2.2, %0.9 ve %0.6 dir



Şekil 4. Trizomi 18’li, 12 haftalık fetusda eksomfalos ve artmış nukal translusensi kalınlığını gösteren ultrason resmi.

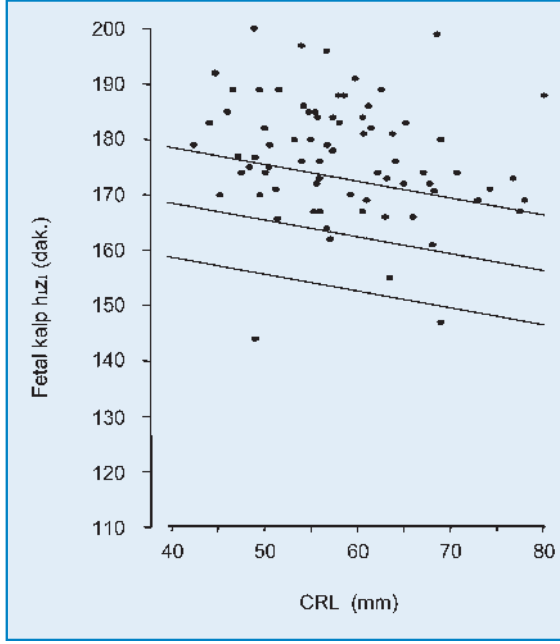
(Whitlow ve ark 1988). İlk sonuçlar prevelanslarının kromozomal olarak anormal olanlarda, normallere göre, ikinci trimesterde olduğu gibi, daha sık olacağını düşündürmektedir. Ancak, bu belirteçlerin olasılık oranlarının hesaplanması için, prevelanslarının belirlenmesi gerekir.

Plasenta hacmi

CRL’e paralel olarak artan plasenta hacmi üç boyutlu ultrason yardımı ile 11–13⁺⁶. haftalarda hesaplanabilir. Trizomi 21’li olgularda plasenta hacminde anlamlı bir değişiklik olmamasına karşın, trizomi 18’li olgularda belirgin şekilde azalır.

Fetal kalp atım hızı

Normal gebeliklerde kalp atım hızı 5. gebelik haftasında 100 civarında iken, 10. gebelik haftasında 170’e yükselir ve daha sonra 14. gebelik haftasında 155 olacak şekilde



Şekil 5. Trizomi 13'lü olgulardaki kalp atım hızlarının, kromozomal olarak normal olan fetuslardaki, CRL'e göre normal olan kalp atım hızlarından elde edilen referans çizgileri (ortalama, 5. ve 95. persantil) üzerindeki dağılımı.

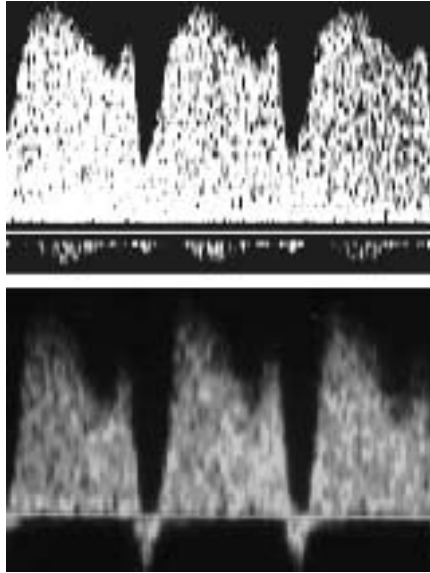
azalır. Trizomi 13 ve Turner sendromunda 10–13⁺⁶. haftalar arasında taşikardi olmasına karşın, trizomi 18 ve triploidide bradikardi saptanır (Şekil 5; Liao ve ark 2001). Trizomi 21'de ise kalp hızında hafif bir artışı vardır. Kalp atım hızının belirlenmesi, trizomi 21 için birinci trimestirdeki tarama testlerinin etkinliğini artırmamasına rağmen, trizomi 13'lü fetusları ayırt etmek için kullanışlıdır.

Duktus venozusun Doppler muayenesi

Duktus venosus, umbilikal venden gelen oksijenden zengin kanın kalbe ulaşmasını, foramen ovale yolu ile sol atriuma geçtikten sonra koroner ve serebral dolaşıma gitmesini

sağlayan özel bir şanttır. Duktustaki kan akımının karakteristik özellikleri; ventriküler sistol (S-dalgası) ve diastolde (D-dalgası) akım hızının yüksek olması ve atrial sistol (a-dalgası) sırasında da ileriye doğru olan akımın devam etmesidir. Gebeliğin 2. ve 3. trimestirinde gizli veya aşikar kalp yetersizliği gelişirse, a dalgası kaybolabilir veya tersine “reverse” dönebilir.

Kromozomal defekt, kalp anomalileri ve gebelik prognozunun kötü olduğu olgularda 10–13⁺⁶. hafta arasında anormal duktal akım gözlenir (Şekil 6; Matias ve ark 1998, Borell ve ark 2003). Bu konuda uzman merkezlerde yapılan, 5000 den fazla 10–13⁺⁶. hafta arası gebeliği kapsayan çalışmada 280 trizomi 21’li olgu saptandı. Trizomi 21’li olguların %80’inde ve kromozomu normal olan fetusların %5’inde duktus venosus muayenesinde anormal akım varlığı gözlemlendi



Şekil 6. On iki haftalık fetusda duktus venosus akım şekilleri. Üstte normal, altta anormal akım örnekleri.

(Nicolaidis 2004). Anormal duktal akım ile NT kalınlığı arasında neredeyse yok denecek kadar zayıf bir ilişki bulundu. Bu bulgular duktus venosus muayenesinin, NT ölçümü ile birleştirildiğinde, trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırabileceğini düşündürdü.

Duktal akım muayenesinin zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir inceleme olması nedeni ile, rutin ilk trimester taramasına eklenip eklenemeyeceği henüz kesinlik kazanmadı. Ancak, fetal NT ve anne serumu biyokimyasal testleri ile yapılan tarama sonucu sınırda olan olgularda, hastaya ait riskin yeniden değerlendirilmesi amacıyla, bazı özel merkezlerde kullanılabilir.

Duktus venozusda anormal akım ve kromozomal defekt

- Kromozomal olarak normal olan fetusların %5'inde, trizomi 21'lerin %80'inde 10–13⁺⁶. haftalar arasında anormal duktal akım vardır.
- Duktus venozus incelemesi trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırmak için NT ölçümüne eklenebilir.
- Duktal akım muayenesi, zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir incelemedir. Bu nedenle, ilk trimester taramasında rutin kullanımı zor olmakla birlikte, fetal NT ve anne serumu biyokimyasal testleri ile yapılan tarama sonucu sınırda olan olgularda, hastaya ait riskin yeniden değerlendirilmesi amacıyla, bazı özel merkezlerde kullanılabilir.

Diğer damarların Doppler incelemeleri

Uterin arterler

Kromozomal olarak normal ve anormal 10–13⁺⁶. haftalık gebeliklerde, uterin arterde ölçülen pulsatilite indeksleri (PI), arasında anlamlı bir fark yoktur. Sonuç olarak, major kromozomal anomalilerdeki artmış intrauterine fetal kayıp

riskinin ve gelişme geriliğinin, ilk trimestirde yetersiz ple-santasyona bağlı olma ihtimali zayıftır. Uterin arter Doppler muayenesi, kromozomal anomalilerin taranmasında faydalı değildir.

Umblikal arter

Umblikal arter Doppler muayenesi trizomi 21 taramasında faydalı değildir. Ancak trizomi 18'li olgularda akım direnci artar ve olguların %20'sinde devam eden ters diyastol sonu akımı ("reverse end-diastolic flow "(REDF)) vardır.

Umblikal ven

İkinci ve üçüncü trimestirde umblikal venöz akımda dalgalanma, fetal durumun kötülüğünü gösteren geç ve ciddi bulgulardan birisidir. Pulsatil akım 11-13⁺⁶. hafta arasındaki normal fetusların %25'inde ve trizomi 18 veya 13'lü fetusların ise %90'ında gözlenir. Ancak, trizomi 21'li fetuslarda gözlenen pulsatil akım prevelansı, kromozomal olarak normal olan fetuslardan belirgin olarak farklı değildir.

Juguler ven ve karotis arteri

Fetal juguler ven ve karotis arteri pulsatile indeksi sonuçları ile fetal NT arasında bir ilişki olmadığı gibi, koromozomal olarak normal olan veya olamayan olgular arasında da anlamlı bir farklılık yoktur.

İKİNCİ TRİMESTİR ULTRASONOGRAFİSİ

Birinci trimestirde olduğu gibi ikinci trimestirde de her kromozomal defektin yol açtığı karakteristik sendroma ait ultrasonografik tanı kriterleri vardır (Tablo 1; Snijders ve

Nicolaides 1996, Nicolaides ve ark 1992). Rutin ultrason muayenesi sırasında bir anomali veya belirteç saptanırsa, birlikte olabilecek diğer belirteçlerde araştırılmalıdır. Eğer bunların varlığı saptanırsa, ilgili kromozomal defekte ait olabilecek risk belirgin olarak artar. Tanımlanan anomali izole ise invaziv test kararı anomalinin tipine göre değişir.

Tablo 1. Sık görülen kromozomal defektlere ait sonografik anormallikler.

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Triploidi	Turner
Ventrikülomegali	+	+	+	+	
Holoprosensefali			+		
Koroid pleksus kisti		+			
Dandy-Walker kompleksi		+	+		
Fasyal yarıklık		+	+		
Mikrognati		+		+	
Nasal hipoplazi	+				
Ense ödemi	+	+	+		
Kistik higroma					+
Diyafragmatik herni		+	+		
Kardiak defekt	+	+	+	+	+
Eksamfolus		+	+		
Duodenal atresi	+				
Ösofagus atrezisi	+	+			
Renal defekt	+	+	+	+	+
Kısa ekstremite	+	+		+	+
Klinodaktili	+				
"Overlapping fingers"		+			
Polidaktili			+		
Sindaktili				+	
Talipes		+	+	+	
Fetal büyüme geriliği		+		+	+

İkinci trimesterde sonografi: kromozomal defektlerin fenotipik görünümü

- Trizomi 21'de; nasal kemik hipoplazisi, artmış ense pilisi kalınlığı, kardiyak anomali, intrakardiyak ekojenik odak, duodenal atrezi ve ekojenik barsak, hafif hidronefroz, femur kısalığı, daha da anlamlı olarak humerus kısalığı, ayak baş parmağında sandal gap ve klinodaktili veya elde 5. orta falanksın hipoplazisi bulunabilir.
- Trizomi 18'de; çilek şeklinde kafa "strawberry-shaped head", korioid pleksus kisti, korpus kallozumun olmaması, geniş sisterna magna, fasyal yarıq, mikrognati, ense ödemi, kalp anomalisi, diafragmaatik herni, ösefagus atrezisi, genellikle içinde sadece barsakların bulunduğu eksomfalos, tek umbilikal arter, böbrek anomalisi, ekojenik barsak, miyelomeningosel, büyüme geriliği, kısa ekstremiteler, radius aplazisi, parmakların üst üste binmesi "overlapping fingers" ve talipes veya ayakta "rocker bottom" deformitesi bulunabilir.
- Trizomi 13'de; holoprosensefali, mikrosefali, yüz anomalileri, kalp anomalileri, en sık büyük ve ekojenik böbrek olmak üzere diğer böbrek anomalileri, eksomfalos ve post aksial polidaktili bulunabilir.
- Triploidide; fazla kromozom paternal kaynaklı ise molar gebelik ortaya çıkar. Gebelik nadiren 20. haftadan sonraya kadar büyüyebilir. Eğer çift maternal kromozom varsa gebelik üçüncü trimestire kadar ulaşabilir. Plasentanın görünümü normal olmakla birlikte incedir. Bu olgularda ağır asimmetrik gelişme geriliği görülür. Genellikle hafif ventrikülomegali, mikrognati, kalp anomalisi, meylomeningosel, sindaktili ve baş parmakta "hitch-hiker" deformitesi görülür.
- Turner sendromunda; boyunda büyük kistik higroma, generalize ödem, hafif püeral efüzyon ve asit, kalp anomalisi ve ultrason görünümü bilateral hidronefroz şüphesi uyandıran atnalı böbrek bulunabilir.

Ventrikülomegali

Ventrikülomegalinin doğumdaki prevalansı 1/1000 dir. Kromozomal ve genetik anomali, beyin kanaması veya infeksiyon başlıca bilinen nedenler olmasına rağmen, olguların pek çoğunda sebep belli değildir. Ventrikülomegalide tüm kromozomal anomalilerin prevalansı yaklaşık %10 dur. En sık rastlananlar ise trizomi 21, 18, 13 ve triploididir. Kromozomal anomali prevalansı hafif-orta ventrikülomegalide, ağır olgulardan daha fazladır.

Holoprosensefali

Holoprosensafalinin doğumdaki prevalansı 1/10.000 dir. Pek çok olguda neden, kromozomal anomali veya genetik bozukluk olmasına rağmen büyük bir kısmında etyoloji belli değildir. Holoprosensafalide tüm kromozomal anomalilerin prevalansı yaklaşık %30 dur. En sık rastlananlar ise trizomi 13 ve 18 dir. Holoprosensefali sıklıkla orta hat yüz defekti “mid-facial defect” ile birlikte dir. Holoprosensefalinin ekstrasfasyal anomaliler ile birlikte olduğu olgularda kromozomal defekt sıklığı, izole veya sfasyal anomaliler ile birlikte olduğu olgulardan daha fazladır.

Koroid pleksus kisti

Koroid pleksus kisti 16–24. haftalar arasındaki fetusların %2'sinde bulunur, fakat olguların %95'inde 28. hafta civarında gerileyip, her hangi bir patolojiye neden olmadan kaybolur. Kromozomal anomalilerden özellikle trizomi 18 ile koroid pleksus kisti arasında ilişki vardır. Ancak trizomi 18'li olgularda tanı koyduracak başka sonografik özellikler de bulunur. Bu nedenle, koroid pleksus kisti görüldüğünde trizomi 18'in diğer bulguları aranmalıdır. Eğer kist izole ise, trizomi 18 riski sınırdan artar.

Dandy-Walker kompleks

Serebellar vermis anomalisi, sisterna magna ve dördüncü ventrikülün kistik genişlemesi ile karakterize anomalileri içerir. Dandy-Walker malformasyonu (serebellar vermisin tüm ya da kısmi agenesisi ile birlikte posterior fossa genişlemesi), Dandy-Walker variant (serebellar vermisin posterior fossa genişlemesi olmadan kısmi agenesisi) ve mega-sisterna magna (vermis ve 4. ventrikül normal) olarak sınıflanır. Dandy-Walker malformasyonunun doğumdaki prevalansı 1/30.000 dir. Kromozomal bozukluk, 50 den fazla genetik sendrom, konjenital enfeksiyon, warfarin gibi teratojenler sebep olabildiği gibi izole de olabilir. Tüm kromozomal defektlerdeki prevalansı %40 olup, genellikle neden trizomi 13, 18 ve triploididir.

Fasyal yarık

Yarık damak ve/veya dudak canlı doğumların 1/800'ünde görülür. Genetik ve çevresel faktörler neden olabilir. Doğum sonrasında yüzde yarık olan bebeklerin %1'inde kromozom anomalisi vardır. Ancak prenatal serilerdeki prevalansı %20 olup, en çok trizomi 13 ve 18 ile birlikte dir. Prevelanslar arasındaki bu büyük farklılığın nedeni, prenatal dönemde incelenen olguların seçilmiş vakalardan oluşması ve beraberlerinde pek çok farklı anomalinin de bulunmasıdır.

Mikrognati

Mikrognatinin doğumdaki prevalansı 1/1.000 dir. Başta trizomi 18 ve triploidi olmak üzere pek çok kromozomal anomali ve genetik sendromda bu nonspesifik bulgu görülebilir. Fetal mikrognati ile ilgili yapılmış 2 çalışmada, olgularda kromozomal defekt görülme prevalansı %60 olarak bulundu. Ayrıca, tüm fetuslarda başka anomaliler ve gelişme geriliği de vardı.

Nasal kemik hipoplazisi

Gebeliğin 15–24. haftaları arasında yapılan sonografik araştırmalarda trizomi 21’li fetusların %65’inde, nasal kemiğin hiç görülmemesi veya 2.5 mm den kısa olması şeklinde tanımlanan, nasal kemik hipoplazisi olduğu gösterildi (Sonek ve Nicolaides 2002, Cicerone ve ark 2003). Kromozomal olarak normal olan fetuslarda nasal kemik hipoplazisi annenin etnik orjini ile yakından ilgilidir. Beyaz ırkta %1, Afro-Karabian’larda ise %10 olasılıkla nasal kemik hipoplazisi, normal olgularda da bulunabilir. Anne yaşı, serum biyokimyası ve utrason ile nasal kemik ve diğer belirteçlerin ikinci trimestirde kombine test olarak kullanımı, henüz kesin tanı değeri bilgileri oluşmadığı için, şimdilik erkendir. Bununla birlikte şu anda elimizdeki datalar, bu bulgunun, ikinci trimesitrdeki trizomi 21 taramasının en duyarlı ve özgün tek belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Diyafragmatik herni

Doğumda diafragmatik heni prevelansı 1/3.000 civarında olup genellikle sporadiktir. Kromozomal anomali prevelansı yaklaşık %20 olup, genellikle neden trizomi 18 dir.

Kalp anomalileri

Kalp ve büyük arter anomalileri canlı doğumlarda 4–7/1.000, l doğumlarda ise 30/1.000 oranında görülür. Kalp anomalilerinin etyolojisi heterojen olup, pek çok genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Trizomi 13 ve 18’li olguların %90’ından fazlasında, trizomi 21 ve Turner sendromlu olguların %40’ında kardiyak anomali vardır. Ultrasonografik olarak prenatal dönemde tanınabilen fetal kardiyak anomalilerde kromozomal defekt oranı %25 dir.

Eksomfalos

Eksomfalos'un doğumdaki prevalansı 1/4.000 dir. Genellikle sporadik olmakla birlikte bazı genetik sendromlarda da görülür. Gebeliğin ortasında %30, neonatal dönemde ise %15 oranında başta trizomi 18 ve 13 olmak üzere kromozomal anomalilerle birlikte olabilir. Kromozomal anomali prevalansı, eksomfolus kesesinde sadece barsakların olduğu olgularda, karaciğerin de kesede olduğu olgulardan 4 kat daha fazladır.

Ösefagus atrezisi

Ösefagus atrezisinin doğumdaki prevalansı 1/3.000 dir. Olguların %90'ı trakeoösefageal fistül ile birlikte olup, sporadiktir. Bu problem ile doğan bebeklerin %3-4'ünde kromozomal defekt vardır. Prenatal dönemde incelenen olguların ise %20'sinde kromozomal defekt vardır ve en sık rastlanılan trizomi 18 dir.

Doudenal atrezi

Doudenal atrezi veya stenozun doğumdaki prevalansı 1/5.000 civarındadır. Bazı olgularda otozomal resesif kalıtım paterni olmasına karşın, büyük kısmı sporadiktir. Olguların %40'ı trizomi 21 ile birlikte dir.

Üriner sistem anomalileri

Üriner sistem anomalilerinin, pek çok kromozomal defekte sık olarak bulunduğu prenatal çalışmalarda gösterilmiştir. Tanımlanan problemin tek yada iki tarafta birden olması, börek anomalilerinin farklılığı, üreteral veya üreterik obstrüksiyon, normal ya da oligohidroamniyos ile birlikte olması kromozomal defekt riskini değiştirmez. Kromozomal defekt

prevelansı kız fetuslarda erkeklerden 2 kat daha fazladır. Kromozomal defekt paterni ve buna bağılı olarak ortaya çıkan malformasyonlar, farklı tip böbrek anomalileri ile birlikte dir. Şöyle ki, hafif hidronefrozda en sık trizomi 21 görölmesine karşı, orta/ağıır hidronefroz, multikistik böbrek ve renal agenezide en sık neden trizomi 18 ve 13 dür.

Ekstremitte anomalileri

Trizomi 21, 18, triploidi ve Turner sendromunda uzun kemikler olması gerektiğinden daha kısadır. Sindaktili triploidi ile, klinodaktili ve sandal gap trisomy 21 ile, polidaktili trizomi 13 ile, parmakların üst üste binmesi, ayakta “rocker bottom” deformitesi ve talipes ise trizomi 18 ile birlikte görölür

Fetal büyüme geriliği

Düşük doğum ağırlığı kromozomal defektlerin pek çoğunda bulunabilen yaygın bir bulgudur. Buna karşı, kromozomal defekte düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların sadece %1’inde rastlanır. Kromozomal defektli gebeliklerin büyük bir kısmı spontan abort veya intrauterin kayıp ile sonlandığı için, doğum sonrası datalardan elde edilen rakamlar, kromozomal defekt ve büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi olması gerektiğinden daha az gösterir. Fetal büyüme geriliğinde en sık rastlanan kromozomal defekt, triploidi ve trizomi 18 dir.

Kromozomal defekt prevelansının en yüksek olduğı durumlar; fetal büyüme geriliğinin fetusda yapısal anomali ile birlikte olduğı, amniyotik sıvı hacminin normal veya artmış olduğı ve bunun yanı sıra umblikal ve uterin arter Doppler muayene sonuçlarının normal olduğı olgulardır. Bu nedenle, kromozomal anomaliye bağılı olan büyüme geriliği ile plasental yetersizliğe bağılı olanı birbirinden ayırt

etmek gereklidir. Plasental yetersizliğe bağılı olan büyüme geriliğinin karakteristik özellikleri; amniyos sıvısında azalma, umbilikal ve/veya uterin arter akımlarında direnç artışı ve fetal dolaşımdaki yeniden dağılım “redistribution” dır.

Major anomaliler

İkinci trimesterde bir major anomali görülecek olursa, izole olduğundan emin bile olursa, fetal karyotip yapma önerilmelidir. Bu anomalilerin prevalansı azdır ve bu nedenle parasal yük oluşturmaz.

Anomali ölümcül veya holoposensefalide olduğu gibi ciddi sakatlıkla sonlanacak bile olsa, altta yatan nedeni öğrenip tekrarlama riskini belirlemek için karyotipleme yapılmalıdır.

Anomali diafragmatik hernide olduğu gibi intrauterin veya postnatal cerrahi ile düzeltilebilecek bir sorun ise, yine altta yatan kromozomal defektin belirlenebilmesi için karyotipleme yapmak mantıklıdır çünkü, diafragmatik hernide trizomi 13 ve 18 sık görülür.

Minör anomaliler veya az zararlı belirteçler “soft marker”

Minor fetal anomali veya “soft marker” olarak tanımlanan, sık görülen ultrason bulguları, beraberinde kromozomal bir defekt yok ise genellikle sakatlık nedeni değildir. Gebeliklerin hepsinde bu bulgular nedeni ile karyotip yapma, abort olasılığını artırması ve ekonomik olarak pahalı olması nedeni ile eleştiri alacaktır. Hastaya ait kromozomal defekt riskinin hesaplanması, hastaya riskinin “yüksek” olduğunu söyleyip invaziv işlem önermekten daha doğru olacaktır.

Yeni risk önceki riskin (anne yaşı, gebelik haftası, daha önce etkilenmiş bir gebeliğinin olup olmadığı, bu gebelik için yapılmış NT tarama ve/veya biyokimyasal tarama sonucuna göre hesaplanır) yeni tanımlanan anomali veya belirtecin olasılık oranı ile çarpılması sonucunda elde edilir.

Trizomi 21'e ait yaygın belirteçlerin hesaplanmış pozitif ve negatif olasılık oranları tablo 2'de verilmiştir (Nyberg ve ark 2001, Bromley ve ark 2002, Nicolaidis 2003).

Tablo 2. İkinci trimesterde „major ve minor anomali veya belirteçlerin trizomi 21’li ve kromozomal olarak normal olan fetuslardaki prevalansı. Veriler iki büyük serinin birleştirilmesinden elde edilmiştir (Nyberg ve ark 2001; Bromley ve ark 2002). Bu data sayesinde her bir belirteç için pozitif ve negatif olasılık oranları (%95 güven aralığında) hesaplanabilir. Son kolonda her bir belirtecin izole olduğu durumdaki olasılık oranı görülmektedir.

Sonografik belirteç	Trizomy 21	Normal	Pozitif olasılık oranı	Negatif olasılık oranı	Izole belirteç (OO)
Ense kalınlığı	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Kısa humerus	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Kısa femur	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Hidronefroz	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (5.16–8.80)	1.0
Ekojenik fokus	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Ekojenik barsak	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.340–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Major defekt	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

OO = Olasılık oranı

Major ve minor anomaliler trizomi 21’li olguların %75’inde, kromozomal olarak normal fetusların ise %10–15’inde görülür. Bu bilgiye göre, trizomi 21 için olasılık oranı, eğer görülen her hangi bir anomali veya belirteç yok ise 0.30 dur. Her olgu için olasılık oranı, trizomi 21’li gebeliklerdeki belirteçlerin prevelansının, kromozomal olarak normal olanlardaki prevelansa bölünmesi ile elde edilir. Örnek olarak, intrakardiak ekojenik odağın trizomi 21’deki görülme sıklığı %28.2, kromozomal olarak normal olan fetuslarda ise %4.4 dür. Buna göre pozitif olasılık oranı $6.41 (28.2/4.4)$ dir. Negatif olasılık oranı ise $0.75 (71.8/95.6)$ dir. Sonuç olarak ekojenik bir odağın olması önceki riski 6.41 faktör ile artırır, fakat bu bulgu yok ise %25 azaltır.

Tablo 2 de yer alan 6 belirteçten herbiri için aynı mantık geçerlidir. Örneğin, önceki riski $1/1.000$ olan, 25 yaşında bir kadının 20. haftadaki ultrason muayenesinde, kalpte ekjenik odak saptanmış, ense pili kalın değil, humerus ve femur kısa değil, hidronefroz, ekjenik barsak ve major anomali yok ise birleşik olasılık oranı $1.1 (6.41 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.85 \times 0.87 \times 0.79)$ dir ve gebenin yeni riski $1/1.000$ civarındadır. Eğer olguda sadece hafif hidronefroz (olasılık oranı 1) varsa, hesaplanan yeni risk yine aynı olur. Buna karşın intrakardiak odak ve hafif hidronefroz birlikte ise, birleştirilmiş olasılık oranı $8.42 (6.41 \times 6.77 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.87 \times 0.79)$ dir ve buna bağlı hesaplanan yeni risk $1/1.000$ den, $1/119$ ’a artar.

İkinci trimestir ultrason belirteçleri ve fetal NT veya $11-13^{+6}$. haftalarda anne serumundaki free β -hCG veya PAPP-A arasındaki ilişkiyi bildiren bir data yoktur. Ayrıca, birbirleri arasındaki ilişkiyi açıklayacak görünür bir fizyolojik neden de yoktur. Bu nedenle herbirinin bağımsız birer değişken olarak kabul edilmesi akla uygundur. Sonuç olarak, bir belirtece

bağlı olarak gebelikteki riski hesaplarırken, daha önce yapılmış tarama testlerinin sonuçlarını göz önüne almak mantıklıdır. Örneğin, 20. hafta ultrason muayenesine gelmiş, 32 yaşında bir gebenin (yaş ve gebelik haftasında göre riski 1/559), 11-13⁺⁶. haftada yapılan NT muayenesi sonucunda riski 7 kat azalmış (1/3913) olsun. Yirminci haftada yapılan ultrason muayenesinde izole hiperekojenik barsak görüldüğünde, yeni risk, faktör 3 ile çarpılmış olduğu için, 1/1304 olacaktır. Eğer aynı gebeye NT taraması yapılmadığını varasayarsak, riski 1/559 den, 1/186'ya artmış olur.

Farklı tarama sonuçlarının birbirinden bağımsız olduğunu varsayan ardışık tarama testlerinin bazı istisnaları da vardır. İkinci trimestir ultrasonunda saptanan ense ödemi veya kardiyak defekt, 11-13⁺⁶. hafta NT taramasından bağımsız olarak değerlendirilemez.

REFERANSLAR

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.

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 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373-9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt 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.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

ARTMIŞ NUKAL TRANSLUSENSİ VE NORMAL KARYOTİP

NT kalınlığının artması trizomi 21 ve diğer kromozomal defektlerin en yaygın fenotipik bulgusudur. Aynı zamanda bebek ölümü, pek çok farklı malformasyon, deformasyon ve disgenezi veya genetik sendrom ile de ilgili olabilir. Bu bölümde NT'nin artmış olması nedeni ile karyotipleme yapıp, kromozomal olarak normal olduğu saptanan fetusların akıbetleri irdelenecektir.

Bu bilgiler ışığında her NT gurubu için, intrauterin yaşama şansı ve major bir anomalisi olmayan bebeğe sahip olabilme olasılığı hesaplanabilir. Bu da, ebeveynlerin NT'nin arttığı durumlarda bilgilendirilmesinde ve uygun takip planının belirlenmesinde ciddi fayda sağlar.

Normal fetuslarda NT kalınlığı CRL'e paralel olarak artar. Median ve 95. persantil NT değerleri sırasıyla, CRL ölçümü 45 mm olan fetus için 1.2 ve 2.1, CRL'i 84 mm olan fetus için ise 1.9 ve 2.7 mm dir (Snijder ve ark 1998). Ancak 99. persantil değeri CRL ile çok fazla değişmez ve yaklaşık 3.5 mm dir. Artmış NT tanımı, 95. persantilin üzerindeki değerler için kullanır. Biriken sınının septalı olup olmaması, sadece boyun bölgesinde ya da tüm vücudu kaplayacak şekilde görünümü tanımı değıştirmez. Artmış NT 14.

Tablo 1. Nokal translusensi (NT) kalınlığı ile kromozomal defekt, fetal kayıp ve major anomalisi olmayan sağlıklı bebek doğum prevalansı arasındaki ilişki. Son kolonda major anomalisi olmayan sağlıklı bebek sahibi olma ihtimalinin prevalansı görülmektedir.

NT	Kromozomal defekt	Normal karyotip		Canlı ve sağlam
		Fetal kayıp	Major fetal anomali	
<95. persantil	%0.2	%1.3	%1.6	%97
95–99. persantil	%3.7	%1.3	%2.5	%93
3.5–4.4 mm	%21.1	%2.7	%10.0	%70
4.5–5.4 mm	%33.3	%3.4	%18.5	%50
5.5–6.4 mm	%50.5	%10.1	%24.2	%30
≥6.5 mm	%64.5	%19.0	%46.2	%15

haftadan sonra genellikle kaybolur fakat bazı olgularda ense ödemi veya kistik higroma şeklinde devam edebilir.

ARTMIŞ NUKAL TRANSLUSENSİLİ FETUSLARIN AKİBETİ

NT kalınlığı ile kromozomal defekt, fetal kayıp ve major fetal anomali prevalansı arasındaki ilişki tablo 1’de gösterilmiştir (Souka ve ark 2004).

Kromozomal defektler

Kromozomal defekt prevalansı NT kalınlığına paralel olarak belirgin şekilde artar (Tablo 1; Snijders ve ark 1988). Kromozomal olarak anormal gurubun; % 50’sini trizomi 21, %25’ini trizomi 18 veya 13, %10’unu Turner sendromu, %5’ini triploidi ve %10’u da diğer kromozomal defektler oluşturur.

Fetal ölüm

Kromozomal olarak normal olan fetuslarda fetal ölüm NT'nin kalınlaşması ile belirgin şekilde artar. NT'nin 95–99. persantil arasında olduğu olgularda %1.3 olan fetal ölüm oranı, NT'nin 6.5 mm ve üzerine çıktığı olgularda %20'ye ulaşır (Tablo 1; Souka ve ark 2001, Michailidis ve Economides 2001). Bazı olgularda NT artışından ciddi hidropsa ilerleme görülür ve çoğu 20. hafta civarında intrauterin kaybedilirler.

Fetal anomaliler

Medikal ve/veya cerrahi tedavi gerektiren ya da mental geriliğe yol açan anomali, major fetal anomali olarak tanımlanır. Fetal NT'nin arttığı olgularda, major fetal anomali prevelansının da arttığı pek çok çalışmanın ortak sonucudur.

Kromozom analiz sonucu normal olan, NT kalınlığı ise artmış bulunan, toplam 6.153 olguyu içeren, 28 çalışmada, major anomali prevelansı %7.3 olarak bulundu (Souka ve ark 2004). Ancak, incelen çalışmalarda anormal NT olarak kabul edilen minimum NT kalınlığı 2–5 mm arasında olduğu için, major anomali prevelanslarında da %3 ile %50 arasında değişen büyük farklılıklar vardı.

Kromozom analiz sonucu normal olan fetuslardaki major fetal anomali prevelansı NT kalınlığı ile artar. NT'nin 95. persantilin altında olduğu olgularda %1.6 olan fetal anomali oranı, 95–99. persantil arasında %2.5'a çıkar, NT'nin 6.5 mm ve üzerinde olduğu olgularda ise belirgin şekilde artarak %45'e yükselir (Tablo 1; Souka ve ark, Michailidis ve Economides 2001).

Gelişme geriliği

Kromozomal ve anatomik olarak normal olup, NT'si artmış olan fetusları doğum sonrası uzun süre izleyen çalışmalara göre, gelişme geriliğinin prevalansı %2 ila %4 arasındadır (Souka ve ark 2004). Ancak, çalışmalardan sadece bir tanesinde kontrol grubu ile kıyaslama yapıldığı için, bu bulguların anlamlılığını tam olarak değerlendirmek zordur. Brady ve ark (1998), fetal dönemde NT'si 3.5 mm ve üzerinde olan 89 çocuk ile NT'si 3.5 mm'nin altında olan 302 çocuğu klinik olarak takip ettiler. Bu çalışmada, her iki gruptan birer çocuğun belirlenen gelişim aşamalarından daha geri kaldığı saptandı.

ARTMIŞ NUKAL TRANSLUSENSİ İLE BİRLİKTE OLAN ANOMALİLER

NT'si artmış fetuslarda rastlanan geniş anomali yelpazesi tablo 2'de özetlemiştir.

Anensefali, holoprozensefali, gastroşizis, renal anomaliler ve spina bifida gibi bazı anomalilerin gözlenen prevalansları, toplumun genel prevalansından farklı olmayabilir. Ancak, major kardiak anomali, diafragmatik herni, eksomfalos, "body stalk" anomalisi, iskelet anomalisi ve konjenital adrenal hiperplazi, fetal akinezideformasyon silsilesi, Noonan sendromu, Smith-Lemli-Optiz sendromu ve spinal musküler atrofi gibi bazı genetik sendromların prevalansı ise genel toplumdakinden daha yüksektir. İşte bu nedenle artmış NT ile bu tip anormaliler arasında gerçek bir ilgi olabilir.

Kardiak defektler

NT'si artmış olan fetuslarda, kromozom analizi sonucu normal yada anormal olsun, kalp defekti görülme olasılığı

Tablo 2. Artmış Nokal translusensili fetuslarda bildirilen fetal anomaliler.

Merkezi sinir sistemi defektleri	Gastrointestinal defektler	Fetal anemi
Akrani / anensefali	Crohn hastalığı	Blackfan Diamond anemisi
Korpus kallosum agenezisi	Duodenal atrezi	Konjenital eritropoietik porfiri
Kraniosinostosis	Özofageal atresi	Diseritropoietik anemi
Dandy Walker malformasyonu	İnce barsak tıkanması	Fanconi anemisi
Diastematomyeli		Parvovirus B19 enfeksiyonu
Ensefalosel	Genitouriner defektler	Talassaemia- α (*)
Fowler sendromu	Ambigüus genitalya	
Holoprozensefali	Konjenital adrenal hiperplasi	Neuromusküler defektler
Hidroletalus sendromu	Konjenital nefrotik sendrom	Fetal akinesi deformasyon silsilesi
İnensefali	Hidronefrosis	Miyotonik distrofi (*)
Joubert sendromu	Hipospadias	Spinal muskular atrofi (*)
Makrosefali	İnfanitil polikistik böbrek	
Mikrosefali	Meckel-Gruber sendromu	Metabolik defektler
Spina bifida	Megasistis	Beckwith-Wiedemann sendromu
Trigonosefali C	Multikistik displastik böbrek	GM1 gangliosidosis (*)
Ventrikülomegali	Renal agenezi	Uzun zincir 3-hidroksiyaçil-koenzym A Dehidrogenaz eksikliği (*)
		Mukopolisakkaridosis tip VII (*)
Fasiyal defektler	İskelet defektleri	Smith-Lemli-Opitz sendromu (*)
Agnati/mikrognati	Akondrojenazi	Vitamin D 'ye dirençli raşitizm
Fasyal kleft	Akondroplasi	Zellweger sendromu (*)
Mikroftalmi	"Asphyxiating thoracic dystrophy"	
Treacher-Collins sendromu	Blomstrand osteokondrodizplasi	Diğer defektler
	Kampomelik çüclük	Body stalk anomalisi
Boyun defektleri	Kleidokranial displasi	Brachmann-de Lange sendromu
Kistik higroma	Hipokondroplasi	CHARGE birlikteliği
Boyunda lipom	Hipofosfatazi	İmmün sistem yetersizliği
	Jarcha-Levin sendromu	Konjenital lenfödem
Kalp defektleri	Kifoskolyosis	EEC sendromu
Di George sendromu	Ekstremité kısalık defektleri	Neonatal miyoklonik ensefalopati
	Nance-Sweeney sendromu	Noonan sendromu
Pulmoner defektler	Osteogenesis imperfekta	Perleman sendromu
Kistik adenomatoid malformasyon	Roberts sendromu	Stickler sendromu
Diafragmatik herni	Robinow sendromu	Sınıflandırmayayan sendromlar
Fryn sendromu	Kısa kaburga polidaktili sendromu	Ağır gelişme geriliği
	Sirenomeli	
Abdominal duvar defektleri	Talipes ekinovarus	
Kloakal ekstrofi	Tanatorfik çüclük	
Eksomfalos	VACTER birlikteliği	
Gastroşisis		

yüksektir (Hyett ve ark. 1997, 1999). NT taramasının kalp defektlerini belirlemedeki etkinliği 8 farklı çalışmada gösterildi (Souka ve ark 2004). İzlenen toplam 27.256 gebelikte kardiyak defekt prevalansı 2.4/1.000 olarak bulundu. Kardiyak defektleri yakalama oranı, %4.9 yanlış pozitiflik ile, %37.5 dur.

Tarama çalışmalarının meta analizinde, NT için eşik değer 95. ve 97. persantil olarak alındığında, kalp defektlerini yakalama oranı sırasıyla %37 ve %31 olarak bulundu. (Makrydimas ve ark 2003). Kromozomal olarak normal olan fetuslarda major kalp defekti prevalansı NT kalınlığına paralel olarak belirgin şekilde artar. Major kalp defekti prevalansı, NT kalınlığı 95. persantilin altında ise 1.6/1.000, NT 2.5–3 mm arasında ise yaklaşık %1, NT 3.5–4.4 mm arasında ise %3, NT 4.5–5.4 arasında ise %7, NT 5.5–6.4 mm arasında ise %20 ve 6.5 mm ve üzerinde ise %30 dur (Souka ve ark 2004).

NT'nin arttığı durumlarda, kalbin fetal ekokardiografi uzmanları tarafından muayene edilmesi gerektiği, bu çalışmaların en önemli klinik sonucudur. Aslında, major kalp defektlerinin toplam prevalansı (%1–2) ile, annenin diabetik olması veya bir önceki çocukta kalp problemi olması gibi fetal ekokardiografinin tartışmasız uygulandığı durumların prevalansı birbirine benzerdir.

Günümüzde, olguları refere etmek için 95. persantil kullanıldığında, yetişmiş fetal ekokardiografi uzmanı sayısı yeterli gelmeyebilir. Buna karşın, eşik olarak 99. persantil kullanılırsa iş yükü fazlaca artmayacağı gibi, major kardiyak defekt prevalansı bu grupta da çok yüksek olduğu için, pek çok olgu yakalanabilecektir.

NT taramasında kalp defekti riski yüksek olarak belirlenen olguların fetal ekokardiografi için, 20. haftaya kadar beklemeleri gerekmez. Günümüzde ultrason makinelerinin rezolüsyonun artması, bu tip muayenelerin birinci trimestirde de yapılabilmesine olanak sağladı. Bu sayede bir uzman, 13. haftada çiftlere bebeklerinde major kalp anomalisi olup olmadığı hakkında gerçekçi bilgi verebilir. Major defektli olgularda, erken muayene doğru tanı ihtimalini artırır veya en azından şüphelenilen olgulardaki Takibin planlanmasını sağlar.

Major kardiyak anomalilerin taranmasında en ideal strateji, 11–13⁺⁶. haftalar arasında NT'si artmış olan ve ikinci trimestir muayenesinde dört odacık “four chamber” görünümünde anormallik saptanan olgularda, fetal ekokardiografinin bir uzman tarafından yapılmasıdır. Bu iki endikasyon mecburidir. Çünkü, Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu ve aort koarktasyonu gibi major kardiyak anomaliler rutin dört odacık “four-chamber” muayenesinde nadiren tanınabilir. Ancak, bu anomalilerin büyük kısmında NT artmıştır.

“Body stalk” anomalisi

Sporadik olarak rastlanılan ve ölümcül olan bu anomali 10–13⁺⁶. haftalar arasında yaklaşık 1/10.000 oranında görülür. Major abdominal duvar defekti, ciddi kifoskolyosis ve tek umbilikal arterli kısa kordon ultrasonografik bulgularıdır (Daskalakis ve ark 1997). Fetal vücudun üst yarısının amniyotik boşluk içinde, alt yarısının ise çölemik kavitede bulunması, çölemik kavite kapanmadan daha önce oluşan amniyon yırtılmasının bu sendromun olası nedeni olabileceğinin düşündürür. Fetal NT olguların %85'inde artmasına rağmen karyotip sonucu normaldir.

Diafragmatik herni

Diafragmatik hernili fetusların %40'ında NT kalınlığı artmıştır. Bu olguların %80'i neonatal dönemde pulmoner hipoplaziye bağılı olarak ölür, yaklaşık %20'si ise yaşar (Sebire ve ark 1997). NT kalınlığı büyük olan diafragmatik hernili olgularda fitiklaşma ilk trimesterde gerçekleşir ve toraks boşluğuna çıkan abdominal organlar pulmoner hipoplaziye yol açar. Fitiklaşmanın 2. veya 3 trimestire geciktiği olgularda prognoz daha iyidir.

Eksomfalos

Eksomfaloslu olguların 10–13⁺⁶. haftalar arasındaki görülme sıklığı 1/1.000 dir. En çok trizomi 18 olmak üzere kromozomal defekt oranı %60 dır (Snijders ve ark 1995). Eksomfaloslu olgularda NT kalınlığı, kromozomal olarak anormal olanların %85'inde, normallerin ise %40'ında artmıştır.

Megasistis

Uzunlama mesane boyunun 10–13⁺⁶ hafta arasında 7 mm' nin üzerinde olması ile tanınan megasistis yaklaşık 1/1.500 oranında görülür. Megasistisli olgularda NT kalınlığı, çoğunluğu trizomi 13 olmak üzere, kromozomal olarak anormal olanların %75'inde, normallerin ise yaklaşık %30'unda artmıştır (Liao ve ark 2003).

Genetik sendromlar

Tablo 3'de artmış NT ile ilişkili olan genetik sendromlar özetlenmiştir.

Tablo 3. Artmış nukal translusensi kalınlığı ile birlikte görülen sendromlar.

Genetik sendrom	Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
Akondrogezezi	OR	1/40.000	Ölümcül iskelet displazisidir. Ekstremitelerde ciddi kısıklık, dar toraks, vertebralarda hipomineralizasyon vardır. Kafa tabanı mineralizasyonu tip II formunda normal, tip I de ise azdır
Akondroplazi*	OD	1/26.000	Makrosefali, burun kökünde basıklık, lumbal lordoz ve kısa ekstremiteler, genellikle 22. haftadan sonra görülen bulgulardır.
Adrenal hiperplazi*	OR	1/5.000	Kortisol sentezindeki enzimlerden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Androjen ve kortisol ön ürünlerinin fazlalca üretilmesi ile sonuçlanır. Kızlarda ambigüus genitalyaya ile birliktedir.
Asfikse edici torasik distrofi	OR	1/70.000	Normal yaşam ve neonatal ölüm oranları değişkendir. Dar göğüs kafesi ve rizomelik ekstremiteler kısıklığı vardır. Bulgular 22. haftadan önce görülmez.
Beckwith-Wiedemann sendromu	Sporadik	1/14.000	Bazı olgularda zeka geriliği olabilir. Bunun hipogliseminin yeteri kadar tedavi edilmemesine sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. En sık nefroblastom ve hepatoblastom olmak üzere, olguların %5'inde çocukluk çağı tümörleri görülür. Prenatal sonografik bulgular makrozomi ve eksomfalosdur.
Blackfan-Diamond anemisi	OD, OR	1/200.000	Konjenital hipoplastik anemidir. Steroid ve tekrarlanan kan transfüzyonları ile tedavi edilir. En çok akut olmak üzere lösemi riski artar. Baş parmak defekti, hipertelorizm, kalp ve ürogenital anomaliler görülür.
Blomstrand osteokondrodizplasi	OR	Nadir	Ölümcül iskelet displazisidir. Ciddi ekstremiteler kısıklığı dar toraks, artmış kemik yoğunluğu.
Brachmann-Cornelia de Lange sendromu	OD	1/160.000	Zeka geriliği. Fetal büyüme geriliği, kısa ekstremiteler, kalp defekti, diafragmafik herni.
Kampomelik displazi	OR	1/200.000	Ölümcül iskelet displazisidir. Kısa ve eğri alt ekstremiteler ve dar toraks.

Tablo 3. Devamı

Genetik sendrom		Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
CHARGE birlikteliği	Sporadik	Nadir	Gözde "Cloboma", kalp "Heart" anomalisi, koanal atrezi "Atresia", büyüme ve zeka da gerilik "Retardation", gonadlarda "Gonadal" hipoplazi ve kulak "Ear" anomalileri ve/veya sağırılık kelimelerinin baş harflerinin kullanılması ile bu adı almıştır. Antenatal dönemde herhangi bir ultrason bulgusu olmayabilir.	
Kleidokranial displazi	OD	Nadir	Normal hayat beklentisi. Hipoplastik klavikula ve nasal kemik	
Di George sendromu	Sporadik	1/4.000	Olguların %90'ında de novo 22q11 delesyonu vardır. Paratiroid bezlerinin hipoplazisine bağlı olarak ortaya çıkan neonatal hipokalsemi ve timus bezinin hipoplazisi veya aplazisi sonucu enfeksiyonlara olan yatkınlık klinik özellikleridir. Fallot tetralojisi, aortik arç devamlılığının kesilmesi, trunkus arteriozus, aortik arçın sağdan çıkması ve değişik yerleşimli subklavyen arter gibi pek çok kardiyak anomali görülebilir. Kısa vücut yapısı ve orta dercede öğrenme zorluğu yaygındır.	
Diseritropoetik anemi	OD, OR	Nadir	Konjenital, genellikle hafif anemi. Bazı olgularda hidropsla birlikte ağır anemi de olabilir.	
Ektrodaktili-ektodermal displazi-yarıc damak sendromu	OD	Nadir	Fenotipik görünüm çok farklı olabilir. İkiye ayrılmış el ve ayak, yarıc dudak ve/veya damak	
Eritropoetik porfiri (Gunther's hastalığı)	OR	Nadir	Çocukluk çağı döneminde cildde ağır fotosensitivite, bülöz lezyon, enfeksiyona eğilim, kemik resorpsiyonu, cilt deformiteleri ve kronik hemolitik anemi ile görülür. Ağır olgularda fetal hidrops vardır.	
Fankoni anemisi	OR	1/22.000	Spontan kromozom instabilitesi ve pansitopeni ile karakterize konjenital aplastik anemidir. Fenotipe etkisi ve başlangıç yaşı değişkendir. Prenatal dönemde ultrason ile tanınabilecek her hangi bir bulgusu olmayabilir.	
Fetal akinezi deformasyon sisitesi	AR, sporadik	Nadir	Pek çok eklemden kontraktür yaratan, sıklıkla fetal miyopati, nöropati veya altta yatan konnektif doku anomalisi ile birlikte olan heterojen bir hastalıklıdır. Ağır olgularda, birinci trimesterde artmış NT kalınlığı ve arttrogriposis görülebilir.	

Tablo 3. Devamı

Genetik sendrom	Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
Fowler sendromu	OR	Nadir	Gelişen beyinde "disruption", disorganizasyon ve hemorajik nekroz yapan merkezi sinir sisteminin ilerleyici vaskülopatisidir. Prenatal bulgular artrogriposis ve hidransefalidir.
Fryn sendromu	OR	1/15.000	Genellikle ölümcül. Diafragmatik herni, parmak defekti, kısa ve kalıkkı boyun
GM1-Gangliosidosis*	OR	Nadir	Zeka ve motor gelişiminde erken ve ciddi gerilik ile sonlanan ilerleyici nörolojik bozukluktur. Olgular ilk 10 yıl içerisinde genellikle akciğer enfeksiyonuna bağlı olarak kaybedilirler. Viseromegali ve yaygın ödem prenatal ultrason bulgularıdır.
Hidroletalus sendromu	OR	1/20.000	Hidrosefali, korpus kallosum yokluğu, yüzde yarık, mikrognati, polidaktili, talipes ve kalpte septal defekt ile karakterize ölümcül bir sendromdur.
Hipokondroplazi	OD	1/26.000	Akondroplaziye benzer, çocukluk döneminde ortaya çıkan kısa ekstremiteli cücelik karakteristik özelliğidir. Kısa ekstremit ve makrosefali prenatal olarak görülebilir.
Hipofosfatazi	OR	1/100.000	Semptomların başlangıç yaşına göre perinatal, infantil, çocukluk çağı ve erişkin tip olarak alt guruplara ayrılır. Perinatal tipinde kafa tasi ve vertebralarda hipomineralizasyon, kısa ekstremit ve dar toraks vardır.
Infantil polistikistik böbrek	OR	1/10.000	Semptomların başlangıç yaşı ve hastalığın ciddiyetine göre perinatal, neonatal, infantil, ve juvenil olarak alt guruplara ayrılır. Prenatal dönemdeki ultrason bulguları büyük ekojenik böbrek ve oligohidroamniyosdur.
Jarcho-Levin sendromu	OR	1/500.000	Spinada disorganizasyon ve skolyoz ile karakterize heterojen bir bozukluktur. İki tipi vardır. Spodilotorasik displazide dar toraks ve yeni doğan döneminde ölümcül solunum yetersizliği vardır. Spondilokostal displazide ise bazı fiziksel sakatlıklar olmasına karşın erişkin yaşlara kadar yaşam mümkündür.
Joubert sendromu	OR	Nadir	Zeka ve gelişme geriliği vardır. Genellikle olgular ilk 5 yıl içinde ölü. Serebellar vermisin bir kısmı veya tamamı yoktur.

Tablo 3. Devamı

Genetik sendrom	Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
Uzun zincir 3-hidroksiyaçıl-koenzim A dehidrogenaz eksikliği*	OR	Nadir	Ölümcül bir hastalıktır. Musküler hipotoni, kardiomiyopati, hidrops.
Lenfödem	OD	Nadir	Lenfatik damarlar aplastik veya hipoplastiktir. Genellikle alt ekstremiteleleri etkiler. Konjenital (Milroy hastalığı, doğumda vardır), prekoks (pubertal dönemde başlar) ve tarda (orta yaşlarda başlar) olmak üzere üç tipi vardır. Konjenital lenfödem en nadir görüleni olmasına rağmen en ağır tabloyu oluşturur. Herhangi bir prenatal ultrason bulgusu olmayabilir.
Meckel-Gruber sendromu	OR	1/10.000	Ölümcüldür. Ensefalosel, bilateral polikistik böbrek ve polidaktili tipik özellikleridir.
Mukopolisakkaridosis tip VII*	OR	Nadir	Zeka geriliği, kısa vücut yapısı, makrosefali, işitme kaybı, korneal opasite ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları vardır
Miyotonic distrofi*	OD	1/25.000	Ondokuzuncu kromozom üzerinde yer alan protein kinaz geni içerisindeki bir trinükleotidin fazladan tekrarlanması sonucu ortaya çıkan bir genetik bozukluktur. Bu mutasyon, jenerasyondan jenerasyona tekrarlanarak tasımını sırasında daha da ağır hale gelebilir ve etkilenmiş annenin çocuğunu ciddi şekilde etkiler. Prenatal ultrason bulguları; bebek hareketlerinin az olması ve üçüncü trimesterde ortaya çıkan polihidroamniyosdur.
Nance-Sweeney sendromu	OR	Nadir	Zeka ve yaşam süresi normaldir. Kısa eksteremite ve vertebral anomali vardır.
Nefritik sendrom*	OR	Finlandiya'da 1/8.000	Böbrek yetersizliği nedeni ile ilk 4 yıl içerisinde transplantasyon gerekir. Prenatal dönemde geçici hidrops olabilir.
Noonan sendromu	OD	1/2.000	Ciddi kalp hastalığı olmayan olgularda yaşam normal olabilir. Olguların 1/3'ünde hafif zeka geriliği vardır. Olguların çoğu doğum sonrasında tanınabilir. Cilde ödem, hidrotoraks, polihidroamniyos ve pulmoner stenosis veya kardiomiyopati gibi kalp anomalileri prenatal dönemdeki ultrason bulguları olabilir. Ancak bu bulgular sadece 3. trimesterde görülür.

Tablo 3. Devamı

Genetik sendrom	Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
Osteogenesis imperfekta type II*	OR	1/60.000	Ölümcül iskelet displazisidir. Pek çok kırığın olduğu kısa ekstremiteler ve kaburga ve kafa tasında hipomineralizasyon klasik bulgulardır.
Perliman sendromu	OR	Nadir	Beckwith-Wiedemann sendromuna benzer. Fetal ve neonatal mortalite %60'ın üzerindedir. Yaşayanlarda ise yüksek oranda nörolojik gelişim geriliği vardır. Büyümüş böbrek ve gihtğe artan makrozomi prenatal ultrason bulgulardır.
Roberts sendromu	OR	Nadir	Sentromerlerin erken değişmesi ve ayrılması sitogenetik bulgusudur. Değişik derecede simetrik ekstremiteler defekti (tetrafakomeli), yüzde yarık, mikrosefali ve büyüme geriliği karakteristik özellikleridir.
Robinow sendromu	OR	Nadir	Ön kol kısıllığı, frontal bossing, hipertelorizm ve vertebra anomalileri ile birlikte olan iskelet defektidir.
Kısa kaburga polidaktili sendromu	OR	Nadir	Ölümcül iskelet displazisidir. Dört tipi vardır. Tip I (Saldino-Noonan) metafizler dardır. Tip II (Majeovski) yüzde yarık ve oransız olarak kısılmış fibula vardır. Tip III (Naumoff) geniş metafizler vardır. Tip IV (Beemer-Langer) orta hatın yarık dudak, ciddi kısa kaburga ve abdomen umbilikal herni ile birlikte dışarı doğru fransızdır. Kısa ekstremiteler, dar toraks ve polidaktili prenatal ultrason bulgulardır.
Smith-Lemli-Opitz sendromu*	OR	1/20.000	Ağır zeka geriliği, perinatal ve infant ölümler oranı yüksektir. Polidaktili, kardiyak defektler, ambigüus genitalite veya erkek çocukta kız tipi dış genital organ perinatal ultrason bulgulardır.
Spinal musküllerr atrofi tip 1*	OR	1/7.000	Giderrek artan kas zayıflığına bağlı olarak ortaya çıkan solunum yetersizliği nedeniyle 2. yaştan önce ölüm ile sonlanır. Fetal hareketlerde azalma genellikle bildirilen bulgudur. Semptomlar doğumda veya 6. aydan sonra başlar.
Stickler sendromu	OD	1/10.000	Birinci dekattta başlayan ilerleyici miyopi retinal yırtılma ve körlük ile sonlanır. Bunun yanı sıra sensorî-nöral duyma kaybı, boy uzunluğu normal olmasına karşın marfana benzer vücut yapısı, farklı eklemlerde erken dejeneratif değişiklikler bulgulardır. Prenatal sonografik bulgu olmayabilir, bazı olgularda yüzde yarık veya mikrogomati bildirilmiştir.

Tablo 3. Devamı

Genetik sendrom	Kalıtım	Doğumdaki prevalansı	Prognoz ve ultrasonda en sık görülen anomaliler
Talasemi- α^*	OR	Akdeniz ve Asya toplumlarında sık	Alfa lokusu tarafından kontrol edilen α zinciri, adult hemoglobin (α_2/β_2), fetal hemoglobin α_2/γ_2) ve embryonik hemoglobin (α_2/ϵ_2) de bulunur. Normalde 4 alfa geni kopyası vardır. Homozigot α -talasemide 4 gen birden yoktur ve genellikle ikinci trimesterde hidrops fetalis ile sonlanır.
Tanatoforik displazi*	Sporadik	1/10.000	Ölümcül iskelet displazisidir. Ciddi ekstremité kısalığı, dar toraks, baş ön kısmının belirgin olduğu geniş kafa vardır.
Treacher Collins sendromu	OD	1/50.000	Normal hayat beklenir. Mikroginati ve kulak deformiteleri vardır.
Trigonasefal "C" sendromu	OR	1/15.000	Bu sendromu taşıyan bireylerin yarısı yeni doğan döneminde ölü. Yaşayanalarda ise ilerleyici mikrosefali nedeni ile ciddi zeka geriliği ve sakatlıklar oluşur. Trigonasefali, küçük burun ve belirgin maksilla diğer bulgulardır.
VACTER biriktiliği	Sporadik, OR	1/6000	"Veretebra" anomalisi, "Anal" atrezi, Kalpte "Cardiac" defect, öseofagus atrezisi ile birlikte olan trakeo-ösophageal "Tracheo-Esophageal" fistül, "Radial" ve "Renal" defekti kapsar. Prognoz var olan anomalilerin ciddiyetine bağlıdır. Zeka fonksiyonları genellikle normaldir.
Vitamin D'ye dirençli raşitizm	OR	Nadir	Yok
Zellweger sendromu*	OR	1/25.000	Genellikle göğüs enfeksiyonları ve karaciğer yetmezliğine bağlı olarak ilk iki yıl içerisinde kaybedilirler. Hipertelorizm, beyin ve kalp defekti, hepatomegali, büyüme geriliği prenatal özelliklerdir.

*DNA analizi ile prenatal tanısı mümkün olan genetik sendromları gösterir

ARTMIŞ NUKAL TRANSLUSENSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

NT artışı ile birlikte görülen problemlerin heterojen olması nedeniyle, fetal boynun arakasında toplanan sıvının etyolojisini tek bir nedene bağlamak mümkün değildir. Olası mekanizmalar şunlar olabilir; kalbin disfonksiyonu, boyun ve başta venöz göllenme, ekstraselüler matriksin kompozisyonundaki değişiklikler, lenfatik drenajda yetersizlik, fetal anemi veya hipoproteinemi ve konjenital enfeksiyonlar.

Nukal translusensi artışının patofizyolojisi

- Kalbin disfonksiyonu,
- Boyun ve başta venöz göllenme,
- Ekstraselüler matriks kompozisyonunda değişiklik,
- Lenfatik drenajda yetersizlik,
- Fetal anemi
- Fetal hipoproteinemi
- Fetal enfeksiyon

Kalbin disfonksiyonu

NT'nin arttığı kromozom sonucu normal ve anormal olan olgularda kalp ve büyük damar anomalilerinin sıkça görülmesi, olayın temelinde kalp yetmezliği olabileceğini düşündürür. NT'si artmış, kromozomal defekti olan ve olmayan major kalp defektli olgularda duktus venosus akımının bozulduğunun Doppler çalışmalarında gösterilmesi, bu düşünceyi desteklemektedir (Matias ve ark 1999).

Baş ve boyunda venöz göllenme

Baş ve boyunda venöz göllenme, amniyon yırtılma silsilesinde olduğu gibi tüm fetal vücudun sıkışması, yada diafragmatik

herni ve dar torakslı iskelet displazilerinde olduğu gibi üst mediasteninin sıkışması sonucu ortaya çıkar. Ancak, osteogenezis imperfektada olduğu gibi, bazı iskelet displazilerinde, ekstraselüler matriks kompozisyonundaki değişiklikler ek veya farklı bir mekanizma ile NT kalınlığını artırabilir.

Ekstraselüler matriks kompozisyonunda değişiklik

Ekstarseluler matriksde yer alan pek çok proteinin genetik kodu 21,18 ve 13. kromozomlar üzerindedir. Kromozomal olarak anormal olan fetuslarda yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, ekstraselüler matriksin, gen düzeyindeki etkilenmeye bağlı olarak değiştii gösterildi (von Kaisenberg ve ark 1998). Kollojen metobolizmasındaki değişiklik ile ilgili genetik sendromlarda (akondrojenesis tip II, Nance–Sweeney sendromu, osteogenezis imperfekta tip II), fibroblast büyüme reseptörü anomalilerinde (akondroplazi, tanatoforik displazi gibi) veya peroksizom biogenez faktör reseptörü anomalilerinde (Zellweger sendromu gibi) fetal NT'nin artma nedeni ekstarselüler matriks kompozisyonundaki değişiklikler olabilir.

Lenfatik drenajda yetersizlik

Venöz sistemle olan bağlantıda gelişme geriliği veya primer olarak anormal genişleme, ya da lenfatik kanalların proliferasyonu sırasında lenfatik ve venöz sistem arasındaki normal akımın etkilenmesi, juguler lenfatik keselerde genişlemeye yol açar. Bu genişlemeler, NT artışını açıklayacak olası mekanizmalardan biridir. Turner sendromlu olguların ense bölgelerinden alınan dokularda yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda dermisin üst tabakasındaki lenfatik

damarların hipoplastik olduğu gösterildi (von Kaisenberg ve ark 1999). Noonan sendromu ve konjenital lenf ödem gibi, NT'si artmış ancak kromozomal analiz sonucu normal bulunan olgulardaki lenfatik boşalım yetersizliğinin nedeni, hipoplastik veya aplastik lenfatik damarlardır. Fetal akinezi deformasyon silsilesi, miyotininik distrofi ve spinal kaslar atrofi gibi konjenital nöromusküler bozukluklarda NT artışının sebebi ise, fetal hareketlerde azalmaya bağlı ortaya çıkan lenfatik drenaj yetersizliği olabilir.

Fetal anemi

Fetal anemi hiperdinamik dolaşım ile birlikte görülür. Fetustaki hemoglobinin eksikliği 7g/dl'nin altına indiğinde fetal hidrops gelişir (Nicolaidis ve ark 1988). Bu, immün ve nonimmün fetal hidropsun her ikisi için de geçerlidir. Kırmızı hücre izoimmunizasyonunda ciddi fetal anemi 16. hafta öncesinde gerçekleşmez. Çünkü, antikör kaplı eritrositlerin yıkımı, fetal retikuloendotelial sistem henüz gelişmediği için oluşamaz. Sonuç olarak, kırmızı hücre izoimmunizasyonu NT artışı ile birlikte değildir. Buna karşın, genetik nedenli fetal anemilerde (α -talasemi, Blackfan-Diamond anemisi, konjenital eritropoietik porfiri, diseritropoietik anemi, Fankoni anemisi) ve olası konjenital enfeksiyon bağlı ortaya çıkan anemide NT artmış olabilir.

Fetal hipoproteinemi

Hipoproteinemi, immün ve non immün hidrops fetalisin her ikisinde patofizyolojisinde yer alır (Nicolaidis ve ark 1995). Konjenital nefrotik sendrom ve yaygın mesangial sklerozide, proteinüriye bağlı hipoproteinemi, birinci trimesterde fetal NT artışının altında yatan mekanizma olabilir.

Fetal enfeksiyon

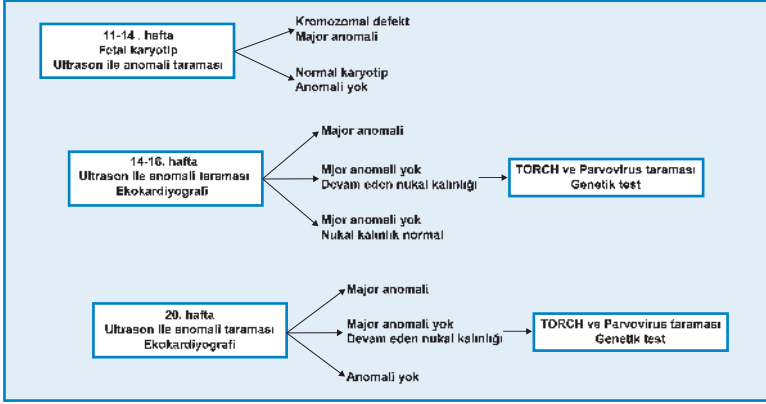
İkinci ve üçüncü trimestirdeki sebebi bilinmeyen fetal hidropslu olguların %10'unda maternal enfeksiyon bulgusu vardır ve bu olgularda fetus da enfektedir. NT'si artmış, karyotipi normal olan gebeliklerde, annelerin sadece %1.5'inde yakın dönemde fetal enfeksiyon bulgusu vardır ve fetuslar nadiren enfektedir (Sabire ve ark 1997).

Bu bulgular, NT'si artmış gebeliklerde TORCH grubu enfeksiyonların prevalansının normal gebeliklerden daha fazla olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, maternal enfeksiyonlu olgularda NT'nin artmış olması, bu organizmalarla fetal enfeksiyon geliştiğini göstermez. Bu nedenle, NT'si artmış normal kromozomlu olgularda 2. veya 3. trimestirde ense ödemi veya tüm vücudu saran hidrops olmadığı sürece maternal enfeksiyonu araştırmak gerekli değildir.

NT artışı ile birlikte olabilen tek enfeksiyon Parvovirüs B19 enfeksiyonudur. Bu olgularda NT'nin artma sebebi, miyokardial disfonksiyon veya hemopoez supresyonuna bağlı oluşan fetal anemi olabilir.

ARTMIŞ NUKAL TRANSLÜSENSİLİ OLGULARDA GEBELİK YÖNETİMİ

NT kalınlığında artma ile kromozomal bozukluk, fetal ölüm ve major fetal anomali prevalansı arasındaki ilişki tablo 1 de özetlenmiştir. Bu bulguların ışığında her NT grubu için ayrı ayrı intrauterin yaşam ve major bir anomalisi olmayan sağlıklı bebek doğurma olasılıkları hesaplanabilir. Bu bilgi, fetal NT'nin arttığı gebeliklerde, aileleri bilgilendirmede ve daha sonraki takip protokolünü belirlemede çok faydalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. NT'nin arthğı olgularda gebeliğin yönetimi.

Fetal NT 99. persantilin altında

Fetal NT'nin 99. persantilin (3.5 mm) altında olduğu olgularda ebeveynlerin karyotip yaptırma veya yaptırmama kararı, 11–13⁺⁶ hafta arasında anne yaşı, sonografik bulgular ve serum serbest β -hCG ve PAPP-A düzeylerine bağlı olarak hesaplanan, hastaya özel kromozomal defekt riskine bağlıdır.

NT sonucu 95. persantilin altında ise %97, 95–99. persantil arasında ise %93 olan major anomalisi olmayan bebek doğruma şansı, ebeveynlere göre yeterince güvenli olabilir. Ayrıca, yüksek rezolüsyonlu ultrason makinaları sayesinde, major fetal anomalilerin pek çoğunu 11–13⁺⁶. hafta arasında tanımak veya şüphelenmek mümkündür.

Gebeliğin bundan sonrası için, 20. gebelik haftasında detaylı fetal muayene yaparak büyüme ve 11–13⁺⁶. hafta arasında tanınamayan major anomalilerin araştırılması, devam etmesine karar verilen gebelikler için en uygun takip yöntemidir.

NT'nin 95–99. persantil arasında olduğu %4 olguda, özenle dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır: Birincisi; ense pilisi kalınlığının artıp artmadığının takip edilmesi. İkicisi; 95. persantilin altında %1.6 olan major fetal anomali prevalansının, bu olgularda yaklaşık %2.5 olduğu ve bu nedenle çok dikkatli bir fetal anatomi muayenesi gerektiği. Üçüncüsü; fetal kalp muayenesinin yapılması. Tercih edilen, fetal ekokardiografi uzmanı tarafından kalp muayenesi yapılmasıdır ancak, bu hizmetin hastaya sunulabilmesi eldeki imkanlara bağlıdır.

Fetal NT 99. persantilin üzerinde

Fetal NT %1 olguda 99. persantilin üzerindedir. Major kromozomal defekt riski bu olgularda yüksektir. NT'nin 4.0 mm olduğu olgularda risk yaklaşık %20, 5.0 mm'de %33, 6.0 mm'de %50 ve 6.5 mm ve üzerinde olduğu olgularda ise %65 dir. Sonuç olarak, bu olgularda CVS ile fetal karyotip yapılması ilk tercih olmalıdır.

NT'si artmış olgularda, aile hikayesinde prenatal tanısı DNA analizi ile konulabilecek genetik sendrom var ise (Tablo 3), CVS örneği aynı zamanda bu sendromların ayırt edilmesi içinde kullanılabilir. Ayrıca, NT artışı ile birlikte olabilen pek çok major anomaliyi (Tablo 3) tanıyabilmek için 11–13⁺⁶. hafta arasında detaylı ultrason yapmak şarttır.

NT kalınlığının kaybolması

Kromozomal olarak normal olan grupta, 14–16. hafta arasında fetal ekokardiografinin de içinde olduğu detaylı ultrason muayenesi, NT'yi yeniden değerlendirmek ve diğer

anomalileri tanımak veya olmadığını göstermek için yapılmalıdır. Bu muayene sırasında eğer NT kalınlığının normal sınırlara gerilediği ya da her hangi bir major anomalinin olmadığı ispatlanır ise, ebeveynlere bu bebeğin prognozunun iyi olabileceği ve major anomalisi olmayan bir bebek doğurma ihtimalinin %95'den daha fazla olduğu söylenebilir.

Ek olarak yapılması gereken tek araştırma, 20–22. haftalar arasında major anomali veya tablo 3'de belirtilen genetik sendromlara ait zor fark edilebilecek bulguların tanınması veya olmadığının gösterilmesidir. Hiç bir bulgu yok ise, major anomali veya mental ya da gelişme geriliği olan bir bebek doğurma ihtimalinin genel toplumdaki riskten daha fazla olmadığı ebeveynlere bildirilebilir.

Ense ödeme ilerleme

Nedeni bilinmeyen NT kalınlığının 14–16. hafta arasında da devam etmesi veya 20–22. haftalarda ense ödemi veya hidrops fetalise ilerlemesi, konjenital enfeksiyon veya genetik sendrom olma ihtimalini artırır. Bu durumda annede toksoplazmozis, sitomegalovirus ve parvovirus B19 araştırılması şarttır. Dört hafta arayla ödemin artıp artmadığı ultrason muayenesi ile takip edilmelidir. Ek olarak, herhangi bir aile hikayesi olmasa da, spinal musküler distrofi gibi bazı genetik bozukluklar için DNA testi yapılabilir.

Açıklanamayan ense ödeminin 20–22. haftalar arasında devam ettiği gebeliklerde, bu bebeklerde %10 olasılık ile hidrops ve fetal kayıp olabileceği veya canlı doğacak bebekte Noonan sendromu gibi bir genetik sendrom bulunabileceği ebeveynlere söylenmelidir. Mental ve gelişme geriliği riski ise %3–5 dir.

- Pek çok kromozomal defekte, geniş bir fetal anomali ve genetik sendrom yelpazesinde 11–13⁺⁶. haftalar arasındaki yaygın fenotipik görünüm, NT kalınlığının artmasıdır.
- Fetal anomali prevalansı ve gebelik prognozunun kötü olma ihtimali NT kalınlığına paralel olarak artar. Ancak, NT kalınlığı 95–99. persantil arasında olan olgularda, major anomalisiz bir bebek sahibi olma şansının %90'ın üzerinde olması ebeveynler için yeterli olabilir. NT'nin 3.5–4.4 mm olduğu fetuslarda bu şans yaklaşık %70, 4.5–5.4 mm'de %50, 5.5–6.4 mm'de %30 ve 6.5 mm ve üzerinde olduğu olgularda ise %15 dir.
- NT artışı ile birlikte olan major fetal anomalilerin pek çoğu 14. haftada tamamlanan bir dizi araştırma sonucunda tanınabilir.

REFERANSLAR

- Brady A F, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.
- Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.
- Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

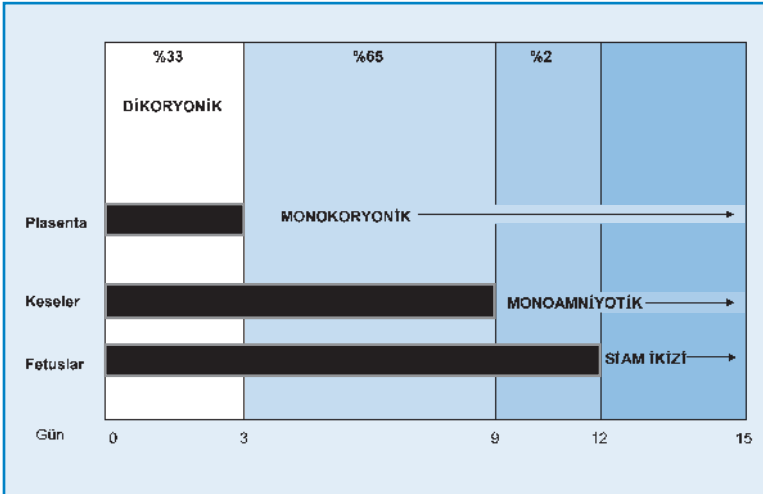
von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

ÇOĞUL GEBELİKLER

Çoğul gebelik, ovülasyon sonrasında birden fazla oositin fertilizasyonu sonucunda ortaya çıkabilir. Bu durumda fetuslar genetik olarak birbirinden farklıdırlar (polizigotik veya benzeşmeyen). Çoğul gebelik aynı zamanda bir embriyonik kitlenin iki veya daha fazla benzeşen fetusa bölünmesi sonucunda da oluşabilir (monozigotik). Polizigotik çoğul



Şekil 1. Monozigotik ikiz gebeliklerde, fertilizasyonun ilk 3 günü içerisinde embriyonik ayrılma diamnionotik ve dikoryonik, 3 ila 9. gün arasında ayrılma diamnionotik monokoryonik, 9–12 arasındaki ayrılma monoamnionotik ve monokoryonik ve 12. günden sonraki ayrılma ise yapışık ikiz gebelik olarak sonuçlanır.

gebeliklerde her zigotun kendine ait amniyon, koriyon ve placentası vardır (polikoriyonik). Monozigotik gebeliklerde ise bir kısım placentası (monokoriyonik), amniyos kesesi monoamniyotik) veya hatta fetal organlar (yapışık veya Siam ikizi) paylaşılabilir.

Tek bir embriyoya ait hücre kitlesi fertilizasyonun ilk üç günü içerisinde ikiye ayrılırsa, her fetusun kendine ait amniyon kesesi ve placentası olur (diamniyotik ve dikoriyonik) (Şekil 1). Embriyonik ayrılma fertilizasyonun 3. gününden sonra oluşmuş ise iki plasental dolaşım arasında vasküler anastomozlar vardır (monokoriyonik). Fertilizasyonu takiben 9. günden sonraki embriyonik ayrılma monokoriyonik monoamniyotik ikiz ve 12. günden sonraki ayrılma ise yapışık ikiz ile sonuçlanır.

PREVELANS VE EPİDEMİYOLOJİ

İkiz gebelik tüm gebeliklerin %1'inde görülür, 2/3'ü dizigotik, 1/3'ü ise monozigotiktir.

Dizigotik ikiz gebelik prevalansı, etnik grup (Afrika'nın bazı bölgelerinde 5 kat, Asya'nın bazı bölgelerinde ise normalin yarısı kadar), anne yaşı (35 yaşında %2), parite (4. gebelikten sonra %2) ve konsepsiyon metoduna (ovülasyon indüksiyonu ile %20) göre değişir.

Monozigotik ikiz prevalansı tüm etnik gruplarda benzerdir, anne yaşı ve pariteden etkilenmez. Ancak, altta yatan neden tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, in vitro fertilizasyon sırasında zona pelusidanın yapısında ortaya çıkan değişiklikler nedeniyle, 2-3 kat daha sık rastlanılabilir.

Son 20 yıl içerisinde ikiz gebelik sıklığında belirgin bir artış vardır. Bu artış dizigotik ikizlerde daha belirgindir. Çoğul doğum yapan olguların yaklaşık 1/3'ü geç yaşta çocuk sahibi

olanlardan oluşur ve bunun en belirgin nedeni ise yardımcı üreme tekniklerinin bu grup hastalarda daha sık kullanılmasıdır.

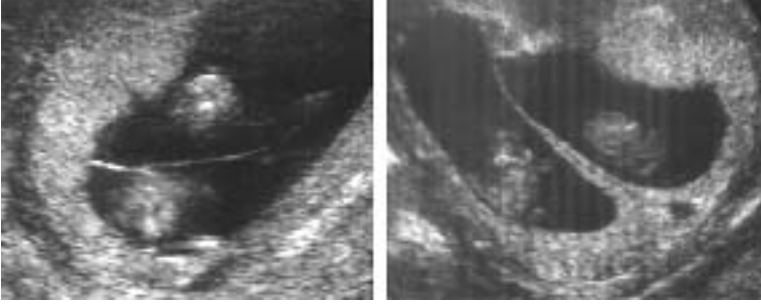
ZİGOSİTE VE KORİONİSİTENİN BELİRLENMESİ

Zigosite, sadece amniyosentez, CVS veya kordosentez örneğinde DNA analizi ile belirlenebilir. Koriyonisite ise ultrason muayenesi ile belirlenebilir. Fetal cinsiyet, plasenta sayısı ve iki amniyotik kese arasındaki membranın özellikleri bu amaçla kullanılır (Monteagudo ve ark 1994).

İkizlerde cinsiyet birbirinden farklı ise bu dizigotik ve dolayısı ile dikoriyoniktir. Ancak, ikiz gebeliklerin 2/3'ünde fetusların cinsiyeti aynıdır ve bu durumda fetuslar monokoriyonik yada dikoriyonik olabilir. Benzer şekilde, iki farklı plasenta görülürse gebelik dikoriyonik demektir fakat, olguların çoğunda her iki plasenta birbirine yapışmıştır ve dikoriyonik birleşik plasenta ile monokoriyonik plasentayı birbirinden ayırt etmek mümkün olmaz.

Dikoriyonik ikizlerde, ikizler arası membranın arasında koriyonik doku sandaviç gibi sıkışmış görülmesine rağmen, monokoriyoniklerde koriyonik doku yoktur. Koriyonistenin belirlenmesi için en uygun yöntem 6–9. haftalar arasında yapılan ultrason muayenesidir. Dikoriyonik ikizler bu dönemde iki kese arasında yer alan septum ile kolayca tanımlanabilir. Bu septum gebelik ilerledikçe inceler ve ikizler arası membrandaki koriyonik yapıyı oluşturur, fakat incelmeye rağmen membranın tabanında üçgen doku veya lambda işareti şeklinde kolayca görülebilir (Bessis ve ark 1981, Sepulveda ve ark 1997, 1997, Monteagudo ve ark 2000).

İkizler arası membranın 11–13⁺⁶. hafta arasında ultrason ile muayenesinde lambda işaretinin (Şekil 2) olması yada



Şekil 2. On ikinci haftada monokoryonik (solda) ve dikoryonik (sağda) ikiz gebeliklerin ultrason görünümü. Her iki resimde de plesenta tek bir kitle gibi görülmesine karşın dikoryonik olanda plasental doku uznaısının ikizler arası membranın arasında lamda işaretini oluşturmasına dikkat edilmelidir.

olmaması dikoryonik ve monokoryonik gebeliklerin birbirinden ayırt edilmesinde en emin metoddur. Gebeliğin ilerlemesi ile koryon tabakasında gerilemeye bağlı olarak lamda işareti daha zor tanınabillir hale gelir. Bu nedenle 20. haftadaki dikoryonik gebeliklerin sadece %85’inde lamda işareti görülebilir.

Lamda işaretinin 20. hafta ve dolayısı ile daha ileri gebelik haftalarında görülmemesi monokoryonik gebelik olduğu anlamına gelmez ve dikoryonik veya dizigotik gebeliği ekarte ettirmez. Bunun aksine, 11–13⁺⁶. hafta arasında monokoryonik olarak tanımlanan herhangi bir gebelikte daha sonra lamda işareti görülürse bu durumda hangi gebelik döneminde olursa olsun dikoryonik olarak kabul edilmelidir.

KORYONİSİTE VE GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

Abort

Ultrason ile 10–13⁺⁶. haftada canlı olduğu saptanan tekiz bir gebeliğin abort veya 24. hafta öncesinde fetal kayıp ile

sonlanma riski yaklaşık %1 dir. Dikoryonik ikizlerde bu risk %2, monokoryoniklerde ise yaklaşık %10 dur (Sebire ve ark 1997a). Monokoryoniklerde tanımlanan bu yüksek ölüm oranı erken başlayan ciddi “Twin to Twin Transfusion Syndrome” (TTTS)’e bağlıdır.

Tekiz gebeliklere oranla daha yüksek olan fetal kayıp oranını azaltmak için tek çare, monokoryonik gebelikleri 10–13⁺⁶ hafta arasında tanıma, yakından takip ve uygun tedavidir. Ciddi TTTS gelişen olgularda tedavi, birleştirici palsental damarların endoskopik laser koaglyasyonudur (Ville ve ark 1995, Senat ve ark 2004).

Perinatal mortalite

İkiz gebeliklerde perinatal mortalite tekizlerden 5 kat daha yüksektir. Bunun en önemli nedeni prematürüreye bağlı problemler olup, monokoryoniklerde (%5) dikoryoniklerden (%2) daha fazladır (Sebire ve ark 1997a). Monokoryoniklerde prematürüreye dışında bir diğer komplikasyon ise TTTS dir.

Erken preterm doğum

Her gebelik için en önemli komplikasyon bebeğin termden, özellikle de 32. haftadan önce doğmasıdır. Yirmi dördüncü haftadan önce doğan bebeklerin neredeyse tamamı kaybedilir, buna karşın 32. haftadan sonra doğanların nerdeyse tamamı yaşar. Yirmi dört ile otuz ikinci hafta arasında doğanlarda yeni doğan ölüm ve sakat kalma oranı çok yüksektir. Tekiz gebeliklerin %1’inde, dikoryoniklerin %5’inde ve monokoryoniklerin %10’unda, 24–32 hafta arasında spontan doğum yapma riski vardır (Sebire ve ark 1997a).

Büyüme geriliği

Doğum ağırlığı 5. persantilin altında olan bebek sahip olma prevalansı tekiz gebeliklerde %5, dikoryoniklerde %20 ve monokoryoniklerde ise %30 dur (Sebire ve ark 1997a, 998a). Ayrıca, her iki bebekte birden gelişme geriliği olma olasılığı dikoryoniklerde yaklaşık %2, monokoryoniklerde ise %8 dir.

Tekiz gebeliklerde genetik potansiyel ve plasental fonksiyon fetal büyümeyi belirleyen önemli iki etkidir. Monokoryoniklerde bu iki etken her iki fetus içinde geçerlidir. Sonuç olarak, başlangıçtaki tek hücre kitlesinin bölünmesi sırasında eşit olmayan parçalara ayrılması veya plasentada var olan ortak damarlardaki iki yönlü kan akımındaki çok küçük değişiklikler, monokoryonik ikizler arasındaki büyüme farkının nedenidir. Bunun aksine, dikoryonik ikizlerin yaklaşık %90'ının dizigotik olması nedeni ile ikizler arasındaki büyüme farklılığı fetusların genetik yapısına ve plasentalarına bağlıdır.

Pre-eklampsi

İkiz gebelilerde pre-eklampsi prevalansı tekiz gebeliklerden 4 kat daha fazladır fakat, monokoryonik ve dikoryonikler arasında anlamlı bir fark yoktur (Savvidou ve ark 2001).

Fetuslardan birinin ölümü

İkiz gebeliklerde fetuslardan birinin anne karnında ölümü diğer bebeğin yaşamını da tehdit eder. Bu tehdidin nedeni ve ciddiyeti gebeliğin koryonisitisine bağlıdır. Tekiz gebeliklerde ölüm ve fetusun anne karnında uzun süre kalması dissemine intravasküler koagülasyon ile sonlanabilir ancak,

ikiz gebeliklerde bir fetusun ölümünden sonra bu tablonun ortaya çıktığı nadiren bildirilmiştir.

Dikoryonik gebeliklerde bir fetusun ölümü diğer fetus için de risk oluşturur. Bunun en belirgin nedeni, ölü plasental dokunun resorpsiyonu sırasında ortaya çıkan sitokin ve prostaglandinlerin etkisi ile başlayan erken doğumdur. Dikoryonik gebeliklerde bir fetusun ölümü sonrasında diğerinin ölme veya sakat kalma riski %5–10 dur. Monokoryonik ikizlerde bir fetusun ölümü sonrasında yaşayan fetusdan ölü fetoplasental bölüme doğru kanama olur ve bu canlı fetusda akut hipotensif atağa yol açar. Bu neden ile monokoryonik ikizlerde erken doğum riskine ek olarak, en az %30 oranında ölme veya sakat kalma riski de vardır (Fusi ve ark 1991). Fetustardan birinin ölümünü takiben 24 saat içerisinde kan transfüzyonu yapılan olgularda fetal kayıp bazen önlenabilir.

Yapısal anomaliler

İkiz gebeliklerdeki yapısal anomaliler, tekizlerde de rastlanılan ve ikiz olmaya bağlı olan anomaliler şeklinde sınıflanabilir. İkiz olmaya bağlı ortaya çıkan anomaliler monozigotiklerde daha sık görülür. Gebelikte bildirilen anomaliler tip ve ciddiyet açısından iki bebeği birden etkiler veya etkilemez. Dizigotik gebeliklerde her bir fetus için yapısal anomali prevalansı tekizler ile aynıdır. Buna karşın monozigotik ikizlerde 2–3 kat daha fazladır (Burn ve ark 1991; Baldwin ve ark 1994). Her iki bebeğinde etkilenmesine çok sık rastlanmaz. Dikoryoniklerin %10'unda, monokoryonik gebeliklerin ise %20'sinde her iki bebek birden etkilenir.

Çoğul gebeliklerde fetal anomalinin her iki bebekte birden olmaması durumunda gebelik yönetimi, hiç bir şey

yapmadan bekleme veya anormal olanın sonlandırılması şeklinde olabilir. İntrauterin ölüme yol açmayacak ama ciddi sakatlık ile sonlanacak bir anomali var ise, bu durumda ebeveynlerin ciddi sakatlığı olan bir çocuğa sahip olma ile, normal bir fetusun diğer fetusun sonlandırılması sırasında kaybedilmesi arasında karar vermesi gerekir. Anomali ölümcül ise bu durumda normal bebeğin hayatını tehdit etmediği sürece, sağlam bebeği bu riske atmamak en iyi seçenektir. Dikoryonik gebeliklerde fetosid işlemi intrakardiyak potasyum verilerek yapılır ancak monokoryoniklerde umbilikal kordon damarlarını tıkamak gerekir.

“Twin-to-twin transfusion” sendromu (TTTS)

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, plasental damarlarda her iki fetusun dolaşımını birleştiren anastomozlar vardır. Bu anastomozlar arterden artere, arterden vene veya vende vene olabilir. Anatomik çalışmalarda, arterden vene olan anastomozların plasentanın derininde olduğu fakat, bu anastomozu besleyen damarların ise yüzeysel olduğu gösterildi (Benirschke ve ar 1973). Monokoryonik ikiz gebeliklerin %30’unda, plasental yatağın her iki tarafındaki arter-ven anastomozları bir tarafatan (verici “donor”) diğer taraf doğru (alıcı “recipient”) farklı miktarda kan taşır. Bunun sonucunda TTTS ortaya çıkar ve bu olguların yarısında sorun ciddidir.

Hastalığın ciddi olduğu durumda 16–24. haftadan itibaren polihidroamniyos daha belirgin hale gelir. Ultrason muayenesinde, alıcı bebekte poliüri sonucu büyük mesane ve polihidroamniyos ortaya çıkar. Verici bebekte ise, anüriye bağlı mesanenin görülememesi, fetusun anhidroamniyos nedeni ile kollabe olmuş membranlar altında hareketsiz ve uterus duvarı veya plasenta üzerine yapışmış görünümü TTTS için patognomonik bulgulardır (Şekil 3).



Şekil 3. Yirmi haftalık gebelikte ciddi TTTS. Poliürik alıcıda polihidroamniyos ve anhidroamniyos nedeni ile kollabe olmuş membranların altında plasentaya yapışıp kalmış anürik verici.

TTTS'in erken tanısı

Ciddi TTTS de altta yatan hemodinamik değişikliklerin ultrasonografik erken dönem bulguları, 10–13⁺⁶. hafta arasında fetusların birinde veya ikisinde NT kalınlığının artması olabilir. Monokoryonik ikiz gebelikte, TTTS gelişen olgularda 11–13⁺⁶. haftada ölçülen artmış NT prevalansı %30 iken, TTTS gelişmeyen olgularda ise %10 dur (Sebire ve ark 2000).

Alıcı bebeğin duktus arteriozusunda Doppler akım ölçümü, ciddi TTTS için bir diğer erken ultrason tanı metodu olabilir (Matias ve ark 2000). İkizlerin CRL ölçümleri arasındaki farklılık, gelişecek olan TTTS'i önceden tanımak için yeterli değildir.

TTTS'e bağlı amniyos sıvı hacmindeki farklılığın en erken bulgusu ikizler arasındaki membranın katlanmış olmasıdır



Şekil 4. Erken TTTS ile etkilenmiş 16 haftalık monokoryonik ikiz gebelik. Alıcının amniyos sıvısı içine doğru katlanmış ikizler arası membran ve vericinin amniyotik sıvısında artmış ekojenite.

(Şekil 4). Monokoryonik ikiz gebeliklerin %30'unda 15–17. gebelik haftaları arasında membran katlanması görülebilir ve bu olguların yarısı (toplamın %15'i) ciddi TTTS bulgusu olan poli/anhidroamniyos ilerler, diğer %15 ise orta TTTS olarak, amniyos sıvı hacminde ve fetus ölçülerinde büyük farklılık ile gebelik boyunca devam eder (Sebire ve ark 1998b).

Monokoryonik ikiz gebeliklerin 2/3'ünde membranlarda katlanma yoktur ve bu gebeliklerde TTTS'e bağlı abort veya perinatal ölüm riski artmaz.

İkiz ters arteriel perfüzyon silsilesi "Twin reversed arterial perfusion sequence" (TRAP)

TTTS'in son derece nadir görülen bir şekli olup, ikiz gebeliklerin %1'inde görülür. Monozigotik ikizlerden birisi

akardiaktır. TRAP silsilesi olarak da adlandırılan bu hastalıkta alta yatan neden, normal damar perfüzyonunun bozulması ve alıcının umbilikal arterinden vericinin arterine anostomozdur (Van Allen ve ark 1983). Verici ikizlerin en az %50'si konjestiv kalp yetmezliği veya polihidroamniyosa bağlı olarak kaybedilir. Perfüze olan ikizlerin hepsi eşlik eden değişik anomalilere bağlı olarak ölür. Prenatal tedavi, 16. hafta civarında, akardiak ikizin umbilikal kordonunu ultrasonla yönlendirilmiş diatermi veya kordon damarlarının akardiak ikizin karnının içinden laser ile koaglyasyonudur.

Koriyonisitenin prenatal dönemde belirlenmesinin önemi

- Gebeliğin sonucunu belirlemede koriyosite, zigositeden daha önemlidir.
- Monokoryonik ikiz gebeliklerde abort, perinatal ölüm, erken doğum, fetal büyüme geriliği ve fetal anomali, dikoryonik ikizlerden daha sık rastlanır.
- Monokoryonik fetuslardan birinin ölümünü takiben diğer fetus da kaybedilir veya ciddi nörolojik sekel gelişir.

ÇOĞUL GEBELİKLERDE KROMOZOMAL DEFETLER

Çoğul gebeliklerde kromozom bozukluklarının prenatal tanısı tekil gebeliklere kıyasla daha komplikedir. Birinci olarak, invaziv test sonuçları kesin olmayabilir veya işleme bağlı abort riski daha yüksek olabilir. İkinci olarak, fetusların her ikisinde birden aynı anomali olmayabilir. Bu durumda anormal olan bebeğe seçici fetosid gebeliğin devamı için gerekebilir.

Seçici fetosid işlemi, bir kaç ay sonra bile spontan abort veya erken erken doğum ile sonuçlanabilir. Fetosidin yapıldığı dönemdeki gebelik haftası bu komplikasyonların oluşumu ile

doğrudan ilgilidir. Onlatıncı haftadan sonra yapılan fetosid, 16. haftadan öncekine (%5) oran ile 3 kat daha fazla risk içerir ve fetosit yapılma haftası ile bebeğin doğum haftası arasında ters ilgi vardır (Evans ve ark 1994).

Her iki fetustan birden güvenilir karyotip sonucu almak için amniyosentez uygun bir yöntemdir. İşleme bağı fetal kayıp oranı yaklaşık %2 dir. CSV'de işleme bağı fetal kayıp oranı %1 dir, ancak olguların %1'inde, aynı plasentadan iki kez örnek alma veya kontaminasyon gibi nedenlere bağı tanısıl hatalar oluşabilir. CVS'in asıl avantajı ise, karyotip sonucu daha erken öğrenildiği için, seçici fetosidin daha güvenli gebelik haftasında yapılabilmesidir.

Anne yaşına göre tarama

Dizigotik gebeliklerde, her ikiz için anne yaşına bağı kromozomal bozukluk riski tekiz gebelikler ile aynıdır fakat, en azından bir fetusta kromozomal bozukluk olma ihtimali tekizlerden 2 kat daha fazladır. Ayrıca, dizigotik ikiz gebelik oranı anne yaşına paralel olarak arttığı için de, kromozomal bozukluk oranı tekizlerden daha fazladır.

Monozigotik gebeliklerde kromozomal bozukluk riski tekiz gebelikler ile aynıdır ve olguların çok büyük bir kısmında her iki fetus birlikte etkilenmiştir.

Spontan dizigotik ve monozigotik ikizlerin Beyaz toplumundaki oranı yaklaşık 2 ye 1 dir. Buna bağı olarak da ikiz gebeliklerde en az bir fetusta kromozomal anomali olma prevalansı tekizlerden 1.6 kat daha fazladır.

Koryonisiteyi göz önüne alarak, bir veya her iki fetusa özgün etkilenme oranlarını hesaplayıp, ebeveynleri bilgilendirmek mümkündür. Monokorionik ikizlerde, ebeveynler her iki

fetus birden etkilenirmiş gibi bilgilendirilebilir ve risk tekiz gebelikteki riske benzerdir. Gebelik dikoryonik ise, ebeveynler sadece bebeklerden birinde kromozomal anomali olma riski, tekiz gebeliklerin yaklaşık 2 katı olacaktır şeklinde bilgilendirilebilir, ayrıca her iki fetusun birden etkilenme riski, tekiz risk oranının karesi alınarak hesaplanabilir. Örneğin, 40 yaşında bir kadının yaşa bağlı trizomi 21 riski 1/100 dür. Dizigotik ikiz gebeliklerde bir fetusun etkilenme riski 1/50 ($1/100 + 1/100$) dir, ancak her iki fetusun birden etkilenme riski 1/10.000 ($1/100 \times 1/100$) dir. Monokoryonik gebelikler her zaman monozigotik olmasına karşın, dikoryonik gebeliklerin %90'ı dizigotiktir. Basit yoldan hesaplayabilmek için yukarıdaki işlemlerde tüm dikoryonikler, dizigotik olarak kabul edilmiştir.

İkinci trimestir anne serum biyokimyası ile tarama

Tekiz gebeliklerde, anne yaşı ve ikinci trimestir anne serum biyokimyasını birlikte kullanan tarama metodu, trizomi 21'li olguları %5 yanlış pozitiflik oranı ile %50–70 oranında yakalayabilir (Cucлке 1998).

İkiz gebeliklerde AFP, hCG, serbest β -hCG ve inhibin-A gibi anne serumu belirteçlerinin median değeri, tekiz gebeliklerin yaklaşık iki katıdır. Bu gerçekler göz önüne alınarak geliştirilen matematik modele göre, ikiz gebeliklerde yapılan serum taraması etkilenmiş fetusların %45'ini, %5 yanlış pozitiflik riski ile tanıyabilir (Cucлке 1998).

Prospektif çalışmalarda ikizlerde yapılan serum taraması etkin olarak bulunsa da hala aşağıdaki problemlerin çözümlerinin bulunması gerekmektedir; (a) çoğul gebelikte, invaziv tanı tekniklerinin özellikle teknik açıdan daha önemli olması nedeni ile, kabul edilir düşük yalancı pozitiflikte etkin sonuç

verebilen tanı testleri gereklidir (b) tarama sonucunun pozitif olduğu olgularda sorunun hangi fetusa ait olduğu belli değildir, (c) kromozomal anomali sadece fetuslardan birisi için geçerli ise, bu durumda seçici fetosid işlemi ikinci trimesterde yapılmak zorunda kalır ki bu dönemde birinci trimestire oranla normal fetusun kaybedilme riski daha fazladır.

NT'ye göre tarama

Dikoryonik ikiz gebeliklerde, fetal NT ölçümünün, trizomi 21 taramasındaki yakalama (%75–80) ve yanlış pozitiflik oranları, (fetus başına %5, gebelik başına %10) tekiz gebelerdekine benzerdir (Sebire ve ark 1996a, 1996b). Trizomi 21 için hastaya spesifik risk her fetus için anne yaşı ve NT kullanılarak hesaplanır. Major kromozomal bozukluklar için birinci trimesterde etkin tarama ve tanı yapılması, daha erken ve dolayısı ile ebeveynlerin kararı doğrultusunda, daha güvenli seçici fetosid yapabilme şansı verir.

Kromozomal bozukluğun sadece bir fetusda olduğu dikoryonik ikiz gebeliklerde fetal NT ile tarama yapmanın önemli bir diğer avantajı ise, seçici fetosidin tercih edildiği olgularda, sonografik olarak tanı koyduracak bir belirteç varsa, anormal ikizin işlem sırasında doğru olarak tanınmasına yardımcı olur.

Monokoryonik gebeliklerde NT taramasının yalancı pozitiflik oranı (fetus başına %8 veya gebelik başına %14) dikoryonik gebeliklerden daha yüksektir çünkü, NT ölçümü TTTS'in erken bugusu olarak da artmış olabilir. Her bir fetus için trizomi 21 riski anne yaşı ve fetal NT kullanılarak hesaplanır, bunu takiben iki fetus riskinin ortalaması, gebelik riski olarak kabul edilir.

Fetal NT ve anne serum biyokimyasına göre tarama

Normal ikiz gebeliklerde anne kilosuna göre düzeltilmiş median serum serbest β -hCG ve PAPP-A değeri yaklaşık 2.0 MoM dur. Trizomi 21'li ikiz gebeliklerde, normal ikizlere göre serbest β -hCG'nin median değeri belirgin olarak artarken, PAPP-A'nın median değeri azalır. Fetal NT ve maternal serum biyokimyası tarama testi olarak kullanıldığında, %10 yalancı pozitiflik ile, (tekiz gebelikte %5) trizomi 21'li gebelikleri yakalama oranı %85–90 dır (Spencer ve Nicolaides 2003). Anne serumundaki serbest β -hCG veya PAPP-A'nın birinci trimestir değerleri ile koriyonisite arasında belirgin bir ilişki yoktur.

Kromozomal bozukluğu olan ikiz gebeliklerde gebelik yönetimi

Her iki fetus birden kromozomal olarak sorunlu ise, ebeveynler genellikle terminasyonu seçer. Kromozomal defektin sadece bir fetusda olduğu olgularda, seçici fetosid veya gebeliği takip etme, iki önemli seçenektir. Bu durumda, seçici fetosidin yol açtığı abort riski ve buna bağlı normal fetusun kaybedilmesi ile, sakat bir bebek sahibi olmanın getireceği ağır yük arasında karar verilmelidir (Sebire ve ark 1997c).

On altıncı haftadan sonra yapılan seçici fetosidin spontan aborta yol açma riski, 16. hafatadan önce yapılanlara göre 3 kat daha fazladır ve fetosid yapılma haftası ile bebeğin doğduğu hafta arasında ters ilgi vardır. Resorbe olan fetoplental doku intrauterin infalamasyonu tetikleyebilir. Bu olay ölü dokunun büyüklüğü, dolayısı ile fetosidin yapıldığı gebelik haftasıyla doğru orantılıdır. Bu infalamatuar olay, uterin aktiviteyi artırarak düşük veya erken doğuma yol açan sitokin ve prostaglandinlerin salgılanması ile sonlanır.

Sadece bir bebekte trizomi 21 var ise bu durumda genel eğilim seçici fetosiddir, çünkü bırakıldığında bu bebeklerin büyük bir kısmı doğduktan sonra yaşayacaktır. Trizomi 18 gibi daha ölümcül bozukluklarda, etkilenen fetusların %85'i anne karnında, geri kalan canlı doğanlarda ilk bir yıl içerisinde öldüğü için, takip etme daha çok tercih edilebilir. Takip kararının alındığı bu tip olgularda seçici fetoside bağlı olan komplikasyonlardan kaçınılmış olur. Bunun karşıtı olan bir diğer görüş ise, seçici fetosid 12. haftadan sonra yapıldığında ileri gebelik haftalarında trizomi 18'li olguların kendiliklerinden ölümü ile ortaya çıkacak ölü dokudan daha az ölü fetoplazental doku olacağıdır. Buna bağlı olarak da abort veya erken doğum riski daha az olabilir.

Monokoryonik ikizlerde trizomi 21 taraması

- Monokoryonik ikizlerde kromozomal defekt riski tekiz gebelikler ile aynıdır.
- Monokoryonik gebeliklerde NT taramasının yalancı pozitiflik oranı (fetus başına %8 veya gebelik başına %14) dikoryonik gebelilerden daha yüksektir çünkü, NT ölçümü TTTS'in erken bugusu olarak da artmış olabilir
- Her bir fetus için trizomi 21 riski anne yaşı ve fetal NT kullanılarak hesaplanır, bunu takiben iki fetus riskinin ortalaması, gebelik riski olarak kabul edilir.

Dikoryonik ikizlerde trizomi 21 taraması

- Dikoryonik ikiz gebeliklerde, fetal NT ölçümünün, trizomi 21 taramasındaki yakalama (75–80) ve yanlış pozitiflik oranları, (fetus başına %5, gebelik başına %10) tekiz gebelilerdekine benzerdir
- Kromozomal defektin sadece bir fetusda olduğu olgularda, seçici fetosid veya takip etme iki önemli seçenektir.
- On altıncı haftadan sonra yapılan seçici fetosidin spontan aborta yol açma riski, 16. haftadan önce yapılanlara göre 3 kat daha fazladır.

REFERANSLAR

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169-97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973;288:1276-84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183-7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991;162:282-96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5:3-4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994;171:90-4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991;78:517-22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? Twin Res 2000;3:65-70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1994;170:824-9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476-80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228-31.

Sebire NJ, Sniijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. BJOG 1996a;103:999-1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b;103:887-90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b;104:216-9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

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.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224-7.