

T1208



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

NUCHAL TRANSLUSENSİN DOWN SENDROMUNU SAPTAMADAKİ ETKİNLİĞİ

T1208/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hicran GİRİŞ ÇETİNER

Antalya, 2001

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphane



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

NUCHAL TRANSLUSENSİN DOWN SENDROMUNU SAPTAMADAKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hicran GİRİŞ ÇETİNER

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Mine ÜNER

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2001

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER başta olmak üzere, Sayın Doç. Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan ZORLU, Sayın Yrd.Doç.Dr. Tayup ŞİMŞEK, Sayın Öğr.Gör.Dr.İnanç MENDİLCİOĞLU ve Sayın Öğr.Gör.Dr.Mehmet ŞİMŞEK'e,

Ayrıca her zamanki desteğinden dolayı eşim Mustafa'ya teşekkürlerimle.

*Dr. Hicran GİRİŞ ÇETİNER
Antalya, 2001*

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1 - 24
MATERYAL VE METOD	25 - 29
BULGULAR	30 - 40
TARTIŞMA	41 - 59
SONUÇLAR	58 - 59
ÖZET	60 - 61
KAYNAKLAR	62 - 70

GİRİŞ

Down sendromu ciddi mental retardasyonla birlikte seyreden, en sık rastlanan kromozomal anomalilerinden biridir. Doğumdaki prevalansı her 700 doğumda birdir. Down sendromlu çocuk diğer trizomilerde olduğu gibi, miada kadar gelebilip canlı doğabildiği vakit mental retardasyonu ve konjenital anomalileriyle sosyal ve ekonomik olarak büyük bir problemdir (1).

Trizomi 21 açısından 1970 lerde ilk başlatılan tarama metodu **ilerlemiş maternal yaş** idi(2,3). Sınır yaş 37 alındığında ancak popülasyonun % 5'i riskli gruba girmekte ve böylece trizomi 21'li fetüslerin ancak **%30'u** yakalanabilmekte idi. 1980'nin sonlarına doğru ileri maternal yaşa ek olarak anne dolaşımına geçen bazı fetoplazental hormonların ölçülmesini de içine alan bir tarama metodu ortaya çıkarıldı. 16. gebelik haftasında maternal serumdaki Alfa-Feto Protein (AFP), Estriol, Beta- Human Koryonik Gonadotropin (B-hCG) konsantrasyonlarının median değerinin trizomi 21'li fetüs taşıyan gebelerde farklı olduğu saptanınca, bu hormonların riskli grubu taramada kullanılabileceği düşünülerek, **Tripple Test** olarak kullanıldı. Bu test tek başına maternal yaştan daha etkili olup ancak trizomi 21'li fetüslerin **%60** ını saptayabilmekte idi(4,5).

Daha sonra trizomi 21' lilerin saptanmasında daha etkili yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. 1990 lı yılların ortalarında tarama yöntemi olarak 11-14 hafta arasında **maternal yaş ve fetal Nuchal Translucens (NT)** ölçümünün kombine olarak kullanılabileceği düşünülerek çalışmalar başlatıldı(4,5). Bu tarama metodu aslında 100 yıldır bilinen iki gözleme dayanıyordu. İlki 1866 yılında Dr. Langdon Down tarafından gözlenen ve tarif edilen çocukların enselerinin gövdelerine göre daha çok

kalın olduğuunu görüşü(6), diğeri ise Fraser ve Mitchel'in 1876 da bu durumun ilerlemiş maternal yaş ile ilgili olduğu görüşüdür(7).

Fetal NT ve maternal yaş ile tarama yapıldığı takdirde trizomi 21'li fetüslerin % 80 inin saptanabildiğine yönelik bir çok çalışma mevcuttur(4,5). Ayrıca 11-14 hafta arasında NT kalınlık artışı olan olgularda kromozomları normal olsa da kardiyak anomaliler ve genetik hastalıkların sıklığının arttığı saptanmıştır(5).

Biz bu çalışmada her hastaya birinci trimesterde NT kalınlığına ve maternal yaşa göre risk hesabı uyguladık. Riskli gruba giren hastalara invaziv test uygulanması ile karyotip tayini yapılarak, NT ölçümünün trizomi taramasında, özellikle Down sendromu taramasında ki etkinliği saptanmaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Kromozomal anomalili fetüslerin antenatal tanısı amacı ile tarama ve risk belirleme testleri yıllar içinde geliştirilmiştir.

Tarama testleri; Tüm gebelere uygulanarak tanı koydurucu asıl işlemin yapılması gereken hasta grubunu belirler. Fetüste kromozom anomalisi varlığını esas belirleyecek test, fetüse ait hücre elde edilmesini ve bu hücrelerde kromozom analizi yapılmasını sağlayacak amniosentez, koryon villus örnekleme (CVS), fetal kan örnekleme gibi invaziv işlemlerdir. Tarama kavramı **bir sınır** ortaya koyar ve o değerin üstündeki olgularda invaziv testlerin yapılmasını önerir.

En sık görülen kromozomal anomaliler trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13, Turner sendromu, 47XXX, 47XXY, 47XYY ve triploidilerdir.

Neden Down sendromu çok önemli?

Trizomi sendromları içinde en iyi tanınan ve canlı doğumlar da en sık görülen kromozom anomalisi **Down sendromudur(12).**

- Down sendromlularda, motor ve mental gelişme geriliği hastalığın esas bulgusu olmakla beraber büyük bir kısmın da atrioventriküler septal defekt, nuchal ödem, duodoneal atrezi, hiperekojen barsaklar, brakiosefali, hafif bir ventrikülomegali, hafif hidronefroz, ekstremitelerde kısalık, klinodaktili, 5. parmakta orta falanks hipoplazisi sık olarak ortaya çıkar.

- İlk yaşlarda belirgin olmayan **zeka geriliği** giderek belirgin duruma gelir. Örneğin 3 yaşın altında IQ %50 nin üzerinde iken, 3-9 yaşlarda 50 nin altında genellikle 25-50 arasındadır(12).
- 21. kromozomda normalde olması gereken iki kromozom yerine, üç kromozom yerleşmiştir. **Hastaların yaklaşık %95 i basit trizomi 21 , %4 ü translokasyon trizomi 21, %1 ise mozaik trizomi 21 tipindedir.**

Kromozomal Anomalilerinin Belirteçleri

Her kadının bebeğinde kromozomal anomali olma riski vardır. Kişilerin kromozomal anomalili çocuk doğurma riskini hesaplayabilmek için, o kişinin **background riskini** (ki bu da **maternal yaşa, gebelik haftasına ve daha önce kromozomal anomalili çocuk doğurmuş olup olmadığına bağlı**) bilmek gerekir. Background risk ile gebelikte yapılan tarama testlerinin (triple test, NI kalınlık ölçümü) sonuçlarında ortaya çıkan yeni faktörler çarpılarak **yeni risk** hesaplanır(8).

Yeni risk saptamak için background risk ile test sonucu çıkan faktörler çarpılır. Ortaya çıkan sonuç aynı zamanda bir sonraki testin background riskini meydana getirir. Buna **sequential tarama** denir(4).

1. Background Risk

- **Maternal yaş ve Gebelik haftası**

Kromozomal anomalilerin bir çoğunda risk, **maternal yaşla** ilgilidir. Ayrıca kromozomal anomalili fetüslerin çoğu normal fetüslerden daha çok inutero öldüklerinden riskin belirlenmesinde **gebelik haftası** da önemlidir(8).

İlerlemiş maternal yaş, en sık invaziv prenatal test nedenlerindendir. Son zamanlarda çocuk doğurma yaşının ilerlemesiyle, ilerlemiş anne yaşına bağlı olarak prenatal test sayısı da artmıştır.

Bir kadının yaşına bağlı olarak anoploidi olasılığında ki artış oosit formasyonunda ki nondisjunctiondan dolayıdır. Ancak mayoz esnasında ilerlemiş maternal yaşa bağlı nondisjunctiona artan eğilimin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır(2,9,10).

İlerlemiş anne yaşı için sınır, ABD’de 35 yaş seçilmiştir. Çünkü bu yaştan itibaren trizomi 21 li olma riski ile amniosenteze bağlı sekonder komplikasyonların getirdiği risk, karşılaştırıldığında yaşa bağlı risk daha yüksek çıkmaktadır. Ancak İngiltere’de 37-40 yaş uygulamasını daha uygun bir yaklaşım olarak görenler de mevcuttur(1). Sonuçta ;

Maternal yaş ilerledikçe trizomi riski artmaktadır.

Tablo(1) Maternal yaş ve gebelik haftasıyla ilişkili Trizomi 21 olası riskleri(8)

Yaş	Trizomi 21		
	12 hafta	20 hafta	40 hafta
<u>20</u>	1068	1295	1527
25	946	1147	1352
30	626	759	895
35	249	302	356
<u>40</u>	68	82	97

Tablo(1) de görüldüğü gibi 20 yaşında **miad** bir gebede olasılık yaklaşık 1/1500 iken, 35 yaşında 1/350, 40 yaşında ise 1/90 dır Bu oranlardan anlaşılması gereken 20 yaşında da Down sendromlu çocuk doğurulabilir ve 40 yaşında doğuranların çoğu da Down sendromu olmayan çocuk doğurur. **Maternal yaş bir**

tarama testidir, ancak 35 yaş sınır alındığında Down sendromlu çocukların ancak %30 nu belirleyebilmektedir(4).

Gebelik haftası azaldıkça, trizomi riski artar. Down sendromlu gebeliklerde spontan abortus riski orta trimesterde, termde olduğundan daha yüksektir(3).

Bir kromozomal anomali için intrauterin kayıp ihtimali 40. gebelik haftasında ki prevalans ile verilen gebelik haftasında ki prevalans farkından hesaplanabilir. Örneğin trizomi 21 için, 40 gebelik haftasında prevalans 1.00, 16 gebelik haftasında prevalans 1.29 ve 12. gebelik haftasında 1.44 ise 16 ile 40. gebelik haftaları arasındaki intrauterin kayıp hızı %20 ve 12-40 gebelik haftaları arasındaki kayıp hızı %30 dur(11). Tablo(2) de Snijders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirledikleri birinci ve ikinci trimesterden itibaren spontan fetüs kayıp oranları belirtilmiştir.

Tablo 2 :Kromozomal defektlerde Spontan fetüs Kaybının Oranlarının Belirlenmesi (8)

Kromozomal Defektler	Belirlenen Kayıp Oranı	
	12-40 hafta	16-40 hafta
Trizomi 21	30 %	20%
Trizomi 18	85%	75%
Trizomi 13	80%	70%
Turner sendromu	75%	50%
47XXX, 47XXY, 47XYY	5%	3%
Triploidi	>99%	>99%

İlerlemiş paternal yaşla anuploidi riskini artırıyor gibiyse de çok destekleyen bulgu saptanmamıştır. İlerleyen paternal yaş otozomal dominant mutasyonlarla beraberdir. İlerleyen zamanla beraber spermatik germlinede olan değişiklikler mutasyonlar sonucu anuploidi riskini artırıyor olabilir(2)

• Obstetrik Anamnez

Daha önceki bebeğinde veya fetüsünde trizomi 21 saptanan kadının bir sonraki gebeliğinde tekrarlama riski yaş ve gebelik haftasına bağlı **background riskinden % 0.75 daha fazladır**. Örneğin 36 yaşında ve 12 haftalık gebe olan kadında risk daha önceki doğumunda trizomi 21 anamnezi veriyorsa, risk 1/201 den (%0.05) 1/80 e (%1.25) e çıkar. Yine 21 yaşında bir kadında ise 1/1005 den (%0.01) den 1/132 (%0.76) ye çıkar.

Eğer kadının bir önceki bebeğinde veya fetüsü trizomi 21 li ise bir sonraki gebeliğinde tekrarlama riski background riskinden %0.75 daha fazladır(8).

2. Ultrason

Down sendromu taramasında ultrason kullanımı 2 yolla bize yardımcı olabilir(1,36). Birincisi down sendromu ile birlikte olan duodeneal atrezi, kardiyak defekler, hiperekojenik barsak, koroid pleksus kisti, hidronefroz gibi anomalilerin belirlenmesidir. Diğeri ise fetüsün farklı bölümlerinin kantitatif ölçümüdür; birinci trimesterde NT kalınlık ölçümü, ikinci trimesterde cephalik index (biparietal diameterin, occipitofrontal diametere oranı) femur uzunluğu, humerus uzunluğu, artmış nuchal deri kalınlığı... Bunların arasında **NT kalınlık ölçümü taramada kullanabilecek sensivite ve spesifiteye sahiptir(1).**

11-14 Gebelik Haftasında Ultrasonda Nuchal Translucens

NT, birinci trimesterde boyun bölgesinde ki cilt altı ödemin ultrasonografik görünümüdür. NT nin kromozom anomalili fetüslerde özellikle Down sendromlu olanlarda arttığı saptanmıştır.

NT olguların %95 de transabdominal ultrason ile ölçülebilir. Kalan %5 de transvaginal ultrason gerekir. Ancak ölçüm için mutlak eğitim gereklidir. Ultrason yapan kişi fetal spinanın sagittal görüntüsünü elde edebilmeli ve CRL doğru bir

şekilde alınmalıdır. Amaç NT ölçümünde herkesin aynı kriteri kullanması ile bir standartizasyonun sağlanmasıdır(14). Ölçümde dikkat edilmesi gerekenler ;

- CRL ölçümü için fetüsün iyi bir **sagittal görüntüsü** elde edilmelidir.
- Fetüsün görüntüsü **ekranın en az 3/4 nü** kaplamalıdır.
- Fetal cilt ile amnion zarı karıştırılmamalıdır, çünkü bu gebelik haftasında her ikisi de ince bir zar şeklinde görülür. Böyle bir durumda fetüsün spontan hareketi beklendiğinde, fetüs amnion zarından uzaklaşınca fetal cilt net olarak ortaya çıkar.
- Cilt ile servikal spina üzerinde ki yumuşak doku arasındaki mesafenin en geniş yeri ölçülmelidir. Ultrason sırasında üç ölçüm yapılmalı ve en büyük ölçü kullanılmalıdır.
- Testin uygulanmasında önemli olan ultrasonu yapan kişinin tecrübeli olmasıdır, ancak operatör değişkenliği de önemlidir. Pandya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olguların %95'inde aynı kişinin yaptığı ikinci ölçüm arasında 0.54 mm, iki farklı kişinin aynı hastada ki ölçümleri arasında 0.62 mm den daha az bir değişiklik olduğu saptanmıştır. Çalışmada ölçümlerde farklı görüntüden çok kaliperlerin yerinde ki farklılığın rol oynadığı saptanmıştır(15). Ancak bunu izleyen çalışmalarda aynı kişinin ikinci ölçümü ve iki farklı kişinin aynı hastada ki ölçüm farklılıkları 0.5 den daha az olduğu yayınlanmıştır(5).
- NT kalınlık ölçüm yeterliliğine ulaşmak için, Braithwaite ve arkadaşları **transabdominal 80**, transvaginal 100 ölçüm sonrası **iyi sonuçların** alındığını saptamışlardır(16).
- Whitlow ve Economides, NT ölçümünde **optimal gestasyonel yaşın 10hafta -13hafta 6gün olması gerektiğini, bu haftalarda başarı oranı % 98-%100 iken, 14 haftalık da %90 na düştüğünü** saptamış, 14 haftadan sonra fetal pozisyon daha çok vertikal olduğundan ölçümün zor olduğunu ileri sürmüştür(17).
- Pandya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada **gebelik haftası ilerledikçe NT de artmaktadır**. Bu yüzden NT ölçümü yanısıra risk hesaplanırken gebelik haftası da önemlidir(18).

- Bir fetüsün CRL ve NT ölçümü bir faktör olarak, o kadının background riski ile çarpılarak yeni **risk** hesaplanır. **NT ölçümü arttıkça**, çarpılan faktör büyük olacağından, hesaplanan **yeni riskte büyük olacaktır**. Ters olarakda NT ölçümü düşükse çarpılan faktör küçük olduğundan hesaplanan yeni riskte düşük olacaktır(8).

Gebeliğin **iki ve üçüncü trimestrinde** fetüsün boynunun arkasında sıvı birikmesi hali değişik terimlerle sınıflandırılarak, Azar ve arkadaşları tarafından Turner sendromu ile birlikte sık görüldüğünden, **nuchal kistik higroma** olarak adlandırılmıştır. **Kypros Nicholaides**e göre farklı etyolojilere eşlik ettiğinden (trizomi, kardiovasküler ve pulmoner anomaliler, iskelet dispalazisi, konjenital enfeksiyon, metabolik ve hematolojik hastalıklar gibi) **nuchal ödem** olarak adlandırılması daha uygun olarak bulunmuştur(19).

Birinci trimesterde terim olarak ense cilt kalınlığı (Nuchal Translucens) kullanılmaktadır, çünkü ikinci trimesterde bu düzelmekte ve **bir kısım vakalarda ise generalize hidrops eşlik ettiği yada etmediği nuchal ödem veya kistik higromaya dönmektedir(4)**.

1990' lı yılların başında yüksek riskli gebeliklerde ufak seriler halinde yapılan çalışmalarda ilk trimesterde artmış NT ile kromozomal anomaliler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. 20 çalışmada toplam 1698 gebedeki kromozom anomalileri ortalama prevalansı %29 olmakla beraber çalışmalarda saptanan en yüksek prevalans % 88 dir(20). Sonuçlardaki bu değişkenlik muhtemelen çalışmaya alınan gebelerin yaşları arasındaki farklılıklardan ve yine anormal NT kalınlığı diyebilmek için alınan değerlerin 2mm ile 10mm arasında değişmesinden dolayıdır. Tablo(3) de ilk trimesterde fetal NT ölçümü ile ilgili seriler, gebelik haftaları ve NT ölçümünde alınan sınırlar ve saptanan kromozom anomaliler belirtilmiştir.

Daha sonra yüksek riskli gebeliklerde tarama çalışmaları devam etmiştir. Pandya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çoğunluğu ileri anne yaşı nedeniyle fetal karyotipleme uygulanan hastalarda, müdahale öncesi NT kalınlığı ölçmüşler, 1273

gebede yaptıkları çalışmada trizomi 21 olan fetüslerin %80'inde NT ölçümünü 95. persentilin üzerinde bulmuşlardır(21).

Otorler	GH	NT (mm)	N	Anormal karyotip					
				Total	T21	T18	T13	45,X	Other
Johnson 1993	10-14	≥2.0	68	41(60%)	16	9	2	9	5
Hewitt 1993	10-14	≥2.0	29	12(41%)	5	3	1	2	1
Shulman 1992	10-13	≥3.0	88	33(38%)	21	8	2	-	2
Nicolaides 1992	10-13	≥3.0	88	33(38%)	21	8	2	-	2
Pandya 1994	10-13	≥3.0	1015	193(19%)	101	51	13	14	15
Szabo & Gellen 1990	11-12	≥3.0	8	7(88%)	7	-	-	-	-
Wilson et al 1992	8-11	≥3.0	14	3(21%)	-	-	-	1	2
Ville et al 1992	9-14	≥3.0	29	7(28%)	4	3	1	-	-
Trauffer et al 1994	10-14	≥3.0	43	21(49%)	9	4	1	4	3
Brambati et al 1995	8-15	≥3.0	70	8(19%)	?	?	?	?	?
Comas et al 1995	9-13	≥3.0	51	13(18%)	4	4	-	-	1
Szabo et al 1995	9-12	≥3.0	96	43(45%)	28	10	-	2	3
Nadel et al 1993	10-15	≥4.0	63	43(68%)	15	15	1	10	2
Savoldelli et al 1993	9-12	≥4.0	24	19(79%)	15	2	1	1	-
Shulte-Valentin 1992	10-14	≥4.0	24	19(79%)	15	2	1	1	-
Van Zalen-Sprock 1992	10-14	≥4.0	8	7(88%)	7	-	-	-	-
Cullen 1990	11-13	≥6.0	29	15(52%)	6	2	-	4	3
Suchet 1992	8-14	≥10.0	13	8(62%)	-	-	-	7	1
Total	8-15	2-10	1698	495(29%)	245	116	25	59	39

Tablo(3) İlk trimesterde fetal NT ölçümü ile ilgili seriler, gebelik haftaları, NT ölçümünde alınan sınırlar (GH=gebelik haftaları, T= trizomi NT= nuchal translusens)

Yüksek riskli gebelerde yapılan bu tarama çalışmaları sırasında saptanan bir başka bulgu da, kromozomal anomalilerin prevalansının hem NT kalınlığına hem de maternal yaşa bağımlı olduğudur. Örneğin, 10-14 gebelik haftalarında yapılan NT leri artmış olan 1015 gebede, trizomi 21, 18 ve 13 için anne yaşına kıyasla NT 3mm olduğunda 3 kat, NT 4mm olduğunda 18 kat, NT 5mm olduğunda 28 kat ve NT >6mm olduğunda 36 kat daha fazla sıklıkta saptandığı gözlenmiştir. Bunların yanısıra Turner sendromu ve triploidi insidansı 8 kat fazla bulunmuştur(21).

Belirtilen çalışmalar genelde referans merkezler olduğundan genelde yüksek riskli gebeleri içermiştir. Ancak hem düşük hemde yüksek riskli gebelikleri içeren seçilmemiş toplumlarda yapılan çalışmalarda mevcuttur.

Seçilmemiş Populasyonda Yapılan Taramalar

Zimmerman ve arkadaşlarının İsviçre’de yaptığı çalışmada, 1131 gebenin 10-13 haftalar arasında, NT kalınlıklarına bakılmış ve artmış NT ($>3\text{mm}$), 24 fetüste (%2.1) saptanmıştır. Bu çalışma da 1131 vakada saptanan trizomi 21 li fetüs sayısı 3 olup ve bunların ikisinin (%67) NT si artmış olan grubdan olduğu saptanmıştır(22).

Frimley Park ve St. Peter’s çalışmasını Pandya ve arkadaşları yapmışlar(23). Yılda 6000 doğumun olduğu bu hastanelerde NT çalışması başlamadan önce bu hastanelerde yalnızca 35 yaş üstü gebelere amniosentez önerilmekteymiş. 1993 yılında trizomi 21 li 11 fetüs doğmuş ve bunlardan yalnızca 2 tanesi antenatal dönemde saptanabilmiş. Ardından NT taramasına 10-14 hafta gebeliklerde başlanmış. Tarama yapılan gebeler içinde NT si 2.5 mm den kalın olanlara ve 35 yaş üstü tüm gebelere amniosentez önerilmiş. Yapılan analizde olguların %3.6 da NT nin arttığı saptanmış olup uygulanan invaziv girişimlerin total yüzdesi 5.1 bulunmuştur. Bu süre zarfında dört down sendromunun hepsinde NT kalınlık artışından dolayı prenatal tanı konmuştur.

Harris Birtright çalışma merkeziyle dört bölge hastanesinin ortaklaşa yürüttükleri bir çalışmada, 10-14 gebelik haftalarında 20.804 gebede NT ölçülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre ;

- Normal gebeliklerde NT, gebelik haftası ilerledikçe artmaktadır.
- Kromozomal anomalili fetüslerde, NT artmaktadır.
- Trizomi riskini belirlemek için önce background risk hesaplanır. Background risk faktöründe NT nin normal CRL medyanına göre hesaplanmış farkına bağlıdır ve buradan hesaplanmaktadır.
- Gebeliklerin ortalama %5’inde, tahmini trizomi 21 olma riski en az 1/100 olup, trizomi 21 li fetüslerin %80’ni ve diğer kromozom

anomalilerinin %77'i bu grubdan çıkar. İngiltere'de tarama yapılan gebelerin tümünün gebelik sırasındaki anne yaşı büyük olduğundan risk belirlemede ki sınır değer (cut-of point) 1/300 kullanılmaktadır ve bu sınır değeri kullanıldığında bu testin sensitivitesi %80'e çıkmaktadır(24).

“Fetal Medicine Foundation” Tarafından organize edilen ve halen süren çok merkezli araştırma projesi ; Bugün 41 ülkede, İngiltere'de 28 merkezde ve Türkiye'de NT ölçümü kullanılarak tarama yapılmaktadır. Tüm gebelerde fetal CRL ve NT ölçülmekte, risk faktörü, anne yaşı, gebelik haftasına göre olması gereken NT ölçümünden hesaplanan oranla çarpılarak hesaplanmaktadır. **Sınır değeri 1/300** olarak kullanılmaktadır. Çalışmaya alınan 100.311 gebenin 96.127 sinin takipleri tamamlanmıştır. **Kromozomları normal fetüslerin %9'unda** NT ölçümü CRL ölçümlerine göre 95. persentilin üzerinde iken **trizomi 21 saptananların %82'sinde diğer kromozomal anomalilerin %77'sinde** NT ölçümü 95. persentilin üzerinde bulunmuştur(25).

NT'si artmış olan fetüslerin letalitesi

Kromozomal anomaliler açısından ikinci trimester yerine ilk trimesterde tarama yapmanın avantajları vardır. Böylece tanı daha erken konabilecek ve gebeliğin sonlanmasını isteyen aileler için işlem daha az travmatik olacaktır. Ancak **en önemli bir dezavantaj ise ileri gebelik haftalarında spontan düşükle zaten kaybedilecek olan fetüslerin saptanmasıdır.** Kromozomal anomalili fetüslerin %30 kadarı 12-40. gebelik haftaları arasında ölmektedir. Kromozom anomalili fetüslerin intrauterin letaliteleri antenatal dönemde önerilen tüm tarama metodları için önemli bir problemdir. Aynı şey ikinci trimesterde ki tripple test için de geçerlidir ve 16-40 hafta arasındaki intrauterin letalite %20 dir(11).

3. Nuchal Translucens ve 10-14 Gebelik Haftası Biokimyası

İlk trimesterde bakılan maternal serum biokimyası, son yıllarda uygulanmaktadır. Normalde gebelik ilerledikçe maternal kan free -BhCG seviyesi azalır. Bunun aksine eğer **B-hCG yüksekse, trizomi riski artmaktadır.** Belirli bir gebelik haftası için ölçülen hCG seviyesi bir faktörü gösterir ve background riskle çarpılarak yeni risk hesaplanır.

Maternal kan PAP-A seviyesi gebelik haftası ilerledikçe artar. Belirli bir gebelik haftası için verilen PAP-A seviyesi bir faktördür ve bu background risk ile çarpılarak yeni risk hesaplanır(4).

Yani Maternal serum hCG seviyesi arttıkça trizomi 21 riski artar.

Maternal serum PAP-A seviyesi düştükçe trizomi 21 riski artar(8).

Trizomi 21 olan 80 gebe ve 500 kontrolün bulunduğu bir çalışmada, eğer **maternal yaş maternal PAP-A ve serum B-hCG** kombine kullanılırsa trizomi 21 li fetüsü saptama hızı **%60** olarak bulunmuştur. **Maternal yaş, PAP-A, f-BhCG ve NT ile kombine edildiğinde trizomi 21 i saptama oranının %90 nın üzerine çıktığına dair yayınlarda mevcuttur(26,27).**

4. 16-18 Gebelik Haftalarında Serum Biokimyası (Tripple Test)

Tripple test ikinci trimesterde, Down sendromlu fetüslerin, trizomi 18 ve nöral tüp defektlerinin (NTD) antenatal tanısı amacıyla kullanılan bir testtir.

- Maternal kanda çalışılan **alfa-fetoprotein, B-hCG ve free-Estriol'e bakılarak, yapılan non invaziv bir testtir.**
- Alfa-fetoprotein (AFP) artmış değerlerinin açık nöral tüp defektlilerle ilişkisi 1970 lerden beri bilinip kullanılırken 1984 de yapılan retrospektif bir araştırmada tesadüfen down sendromlularda **%25 daha düşük** olduğu saptanmıştır. AFP ile başlamış olan fetal unoploidiler için yapılan test, zaman içinde basamaklar halinde diğer markerların eklenmesi ile daha etkili hale getirilmiştir. (1)
- Tripple test bir tarama ve risk belirleme testidir(28).

- Bu testte ortaya konan riskte maternal yaşı getirdiği riskte dahil edilmektedir. Dolayısıyla aslında **dörtlü test**dir. **Maternal yaşı yükselmesiyle testin pozitif olma oranı da yükselir.**
- Tarama kavramı **bir sınır** değeri ortaya koyar ve o değerin üstünde ki olgularda invaziv testlerin yapılmasını önerir. Bu sınır değere (cutt-of) göre de Down sendromlu fetüsleri belirlemede ki etkinliği değişir. Sınır değeri ne kadar yüksek tutarsak, testin sensitivitesi o derece artar (Down sendromlu fetüsleri belirleyebilme gücü), ancak yanlış pozitiflik oranı (bir Down sendromlu belirlemek için yapılması gereken invaziv girişim sayısı) da o derece yükselir(28).
- Farklı merkezlerde sınır değeri olarak 1/190 ve 1/300 arasında değişen cutt-of lar alınmıştır(1).
- Retrospektif maternal örneklerin alındığı **AFP, estriol, hCG ve maternal yaşı birlikte değerlendirildiğinde Down sendromluların %60 ını, %5-6 false (+) oranı ile saptayabilmiştir. Sensitivitenin tripple testle >35yaş olan hastalar da, 35yaş> olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. False (+) oranı >35yaş olanlarda daha yüksektir** ve bu da sıklıkla amniosentez yapılmasına yol açar. (2)
- Tarama yapıldığında risk artmış olarak saptanan olgular da testin tekrarlanmasına gerek yoktur. **Tekrarlanan örneklerde sensitivitenin azaldığı saptanmıştır(2).**
- Down sendromu yada artmış trizomi 18 riskli olgularda ultrason ile fetal sayı, viabilite, gestasyonel yaşa bakılır. Anöploidi bulgusu olabilecek fetal anatomi taraması yapılır.
- Riski artmış olgularda, hastanın izni alınarak fetal invaziv girişim yapılarak kesin tanıya gidilir

AFP

Moleküler ağırlığı ve yapısı albumin benzeridir. İlk olarak fetal yolk sak da sonra fetal karaciğerde sonra da gastrointestinal sistemden üretilir(2).

AFP, **Multipl of the median = MOM** olarak ifade edilir. Gebenin AFP değerinin o gebelik haftasındaki saptanan ortalama AFP değerine oranlanmasıyla saptanır.

Maternal serum artmış AFP değerleri, açık nöral tüp defekti için %80, anencephali için %90 sensitiviteye sahiptir. Amerika'da tarama programlarında AFP nin > 2.5 MOM olan değerleri, İngiltere'de ise NTD yüksek insidanslı olduğundan >2MOM olan değerleri kullanılmıştır (2).

NTD den etkilenmiş ve etkilenmemiş fetüslerin arasındaki maternal serum AFP değerlerinde ki en büyük farkın **16-18 haftalar arasında** olduğu saptandığından **tarama testinin 16-18 haftalarda yapılmasının en sensitif olduğu saptanmıştır.** Bununla birlikte taramanın daha geniş haftaları içermesiyle taramaya daha geniş populasyon alınabileceğinden 15-22 haftalar önerilmiştir.

24 çalışmada 823 gebede AFP değerlerinin down sendromlular da 0.62 -1MOM arasında değiştiği ve **ortalaması 0.74 MOM** olarak saptanmıştır(3).

AFP, fetal zarlarda normal kromozomluda ve down sendromluda aynı değerlerde iken **maternal serumda daha düşük olmasının sebebinin** Down sendromlularda **plental transportun anormalliğinden** kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Azalmış maternal serum AFP düzeyleri, anöploidilerle birlikte özellikle Down sendromu ve trizomi 18 ile birlikte dir(29,30). Düşük AFP değerleri ve maternal yaş ile birlikte değerlendirildiğinde down sendromlu olguların %40-45'i saptanırken false (+) oranı da %6.8 olarak bulunmuştur(1,2).

Dimaio ve arkadaşları 1987 de prospektif down sendromu taramasında **sadece AFP ile 35 yaşından küçük hastalarda yaptıkları taramada down sendromluların %25-30 unu** saptamışlardır. AFP değerleri down sendromluda hem maternal serum hem amnion sıvısında daha düşükken, benzer bulgular fetal serumda saptanmamıştır (2).

B-hCG =Human Koryonik Gonadotropin

Down sendromlularda, normal kromozomlulara göre iki kat artmıştır.

Geometrik ortalama değerin etkilenmiş gebelerde 1.3MOM - 2.91MOM arasında değiştiği ve **ortalamanın 2.05MOM** olduğu 18 çalışma sonucu saptanmıştır(3).

Sinsityotrofoblastlardan salgılanır. Maternal kanda implantasyondan sonra en kısa sürede görülür ve gebeliğin 9-10. haftasına değin yükselip, 18. haftaya değin azalırken sonrasında plato çizer.

hCG alfa ve B subunitleri içerir. Alfa subuniti aminoasit içeriği ile diğer hormonlarla benzer iken B subuniti hCG ye özeldir. Free B-hCG total- hCG nin %0.5 dir. Free B-hCG değerlerinin, Down sendromu tarama testi olarak total-hCG den daha iyi olduğu saptanmıştır(3).

B-hCG değerleri de artan kilo ile interstiel sıvı artışı ve intravasküler volumun artışından dolayı azalmış olarak saptanır. Kilo ile düzeltmenin yapılması gereklidir.

Estriol

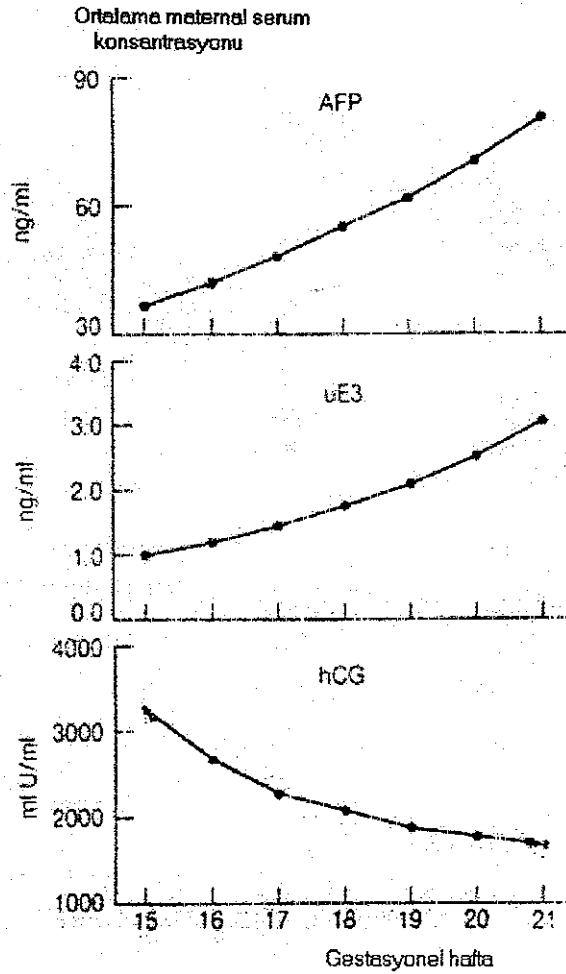
Down sendromlularda AFP gibi serbest estriol de daha düşük saptanmıştır. Onbir çalışmada ve 363 etkilenmiş vakada maternal serum free estriol geometrik ortalama değerlerinin 0.5MOM – 0.99MOM arasında değiştiği saptanmış ve **ortalaması 0.73MOM olarak kabul edilmiştir(3).**

Estriol steroid hormondur ve sinsityotrofoblastlarda fetal körsörlerden üretilir. Fetal adrenal gland dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretir. Fetal karaciğerde 16-alfa hidroksi dehidroepiandrosteron sülfata (16-&-DHEAS) çevrilir. Plesenta sulfatazi ile sülfat ayrılarak unkonjuge estriol oluşur(3).

Down sendromlularda maternal serum estriol %27 daha düşük saptanmıştır. Estriolün eklenmesi sensitiviteyi artırmamış sadece yanlış pozitiflik oranını azaltmıştır(1).

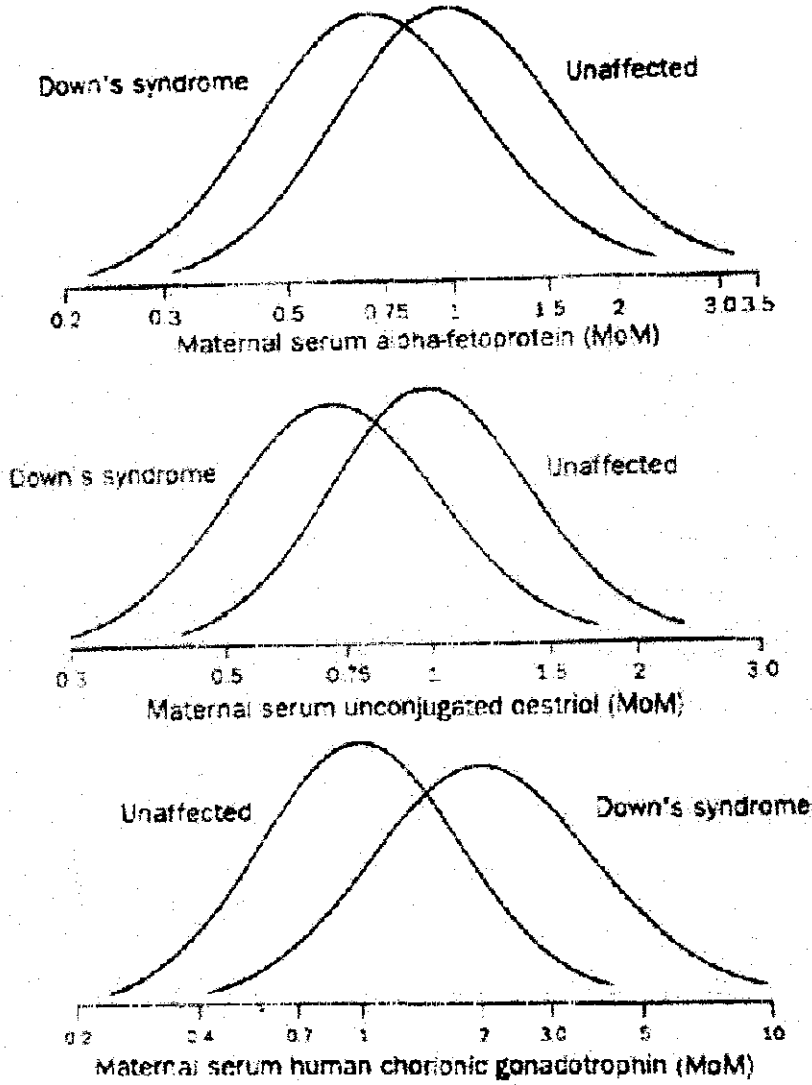
Altta yatan mekanizma tam bilinmemektedir. Ancak **normal kromozomlularda AFP ve Estriol değerleri 15-20 haftaları arasında her hafta %10 artarken hCG değerleri her hafta %25 azalır.** Tablo(4) de haftalara göre AFP, B-hCG, Estriol değerlerinin değişimi gösterilmiştir(1).

Tablo(4)15-20 haftalar arasında AFP ve Estriol %10 artarken, B-hCG'nin %25 azaldığını gösteren grafik.



Tablo(5) de Down sendromlu ve normal kromozomlu gebeliklerde ki AFP, B-hCG ve estriolün dağılımı gösterilmiştir. Dikkat edilmesi gereken AFP, f-Estriolün

azalan MOM değerleri Down sendromlularda eğriyi sola, B-hCG nin artan MOM değerleri sağa kaydırırken iki eğrinin iç içe geçmiş olmasıdır. Aynı MOM değerlerinde Down sendromlu da olabilir, normal kromozomlu fetüste olabilir (2)



Tablo(5) Down sendromlu ve normal kromozomlu fetüslerde AFP, B-hCG, f-Estriol MOM'laragöre dağılımı

Anlaşılmıştır ki, **Down sendromlu gebelerde bu 3 marker, kromozomu normal olan gebenin 3 hafta daha önceki kan düzeyleri ile uyumludur.** Yani Down sendromlunun kan değerleri **normali, 3 hafta daha geç olarak takip eder.**

Dolayısıyla bu kan değerlerinin **down sendromlularda plesental fonksiyonel immatüriteyi** yansıttığını tahmin edilmektedir. (1)

Maternal serum AFP, Estriol, B-hCG değerlerini etkileyen parametreler ;

- **İrk :** Beyaz ırkta siyahlardan %10 daha düşüktür.
- **İnsuline Bağımlı Diabet:** Diabeti olmayan gebelere göre insuline bağımlı diabeti olan gebelerde daha düşük olarak saptanırlar. Sırasıyla 0.7MOM, 0.9MOM ve 0.9MOM gibi.
- **Ağırlık: Obez** annelerde (>80kg) volum artışına bağlı AFP değerleri daha düşükken, zayıf annelerde (<52kg) daha yüksektir. Ancak 3 serum markerında artan kilo ile azaldığı saptanmış. Taramada maternal kilonun eklenmesi sensiviteyi %0.5-1 artırmıştır(3).
- **Fetüs Sayısı:** Fetal sayının artması değerlerini artırır. Örneğin AFP ikizlerde ortalama tek gebeliklerin iki katıdır. Örneğin ikiz gebeliklerde sırasıyla bu 3 marker 2.2MOM, 1.7MOM, 1.9MOM olarak saptanmıştır.
- **Gestasyonel yaş iyi belirlenmelidir. Gestasyonel yaşı olduğundan daha küçük belirlenmesi, AFP ve f-estriolün daha küçük alınması ve B-hCG nin daha yüksek alınmasına neden olacağından yanlış pozitif oranını arttıracaktır.** Gestasyonel yaşı doğrulanması fetal biparietel diameter (BPD) ile yapılır. Sonuç riskli grub içinde saptandığında ultrason ile son mensruel period ile BPD uyumlu olup olmadığına bakılmalıdır. Örneğin 37 yaşında 3 markerıda 1MOM olan annenin 16 haftalık olarak kabul edilirse riski 1/1000 iken 18 haftalık yada daha ileri hafta alınırsa riskli gruba girecektir. 18 haftalıkken 1/250, 19 haftalıkken 1/125 olması gibi. Yani risk her hafta için 2 kat artacaktır.
- **Sigara içimi:** Gebelikte sigara içimi artan AFP ve azalmış B-hCG, ve estriol değerlerine yol açar. Ancak en büyük etkinin B-hCG üzerine olduğu saptanmıştır(3).

Wald ve arkadaşlarının çalışmasında, maternal yaş ve AFP ne göre sensivite % 25 iken, maternal yaş, f-estriol, B-hCG, AFP nin katılımı ile sensivitenin %60 lara değin çıktığını ileri sürmüşlerdir(31).

Farklı merkezlerde farklı sınır değerler (cutt of) alınmıştır Tablo(6)

Risk cut -off	False (+)	Sensivite
1/190	4 5	%60
1/270	8	%68

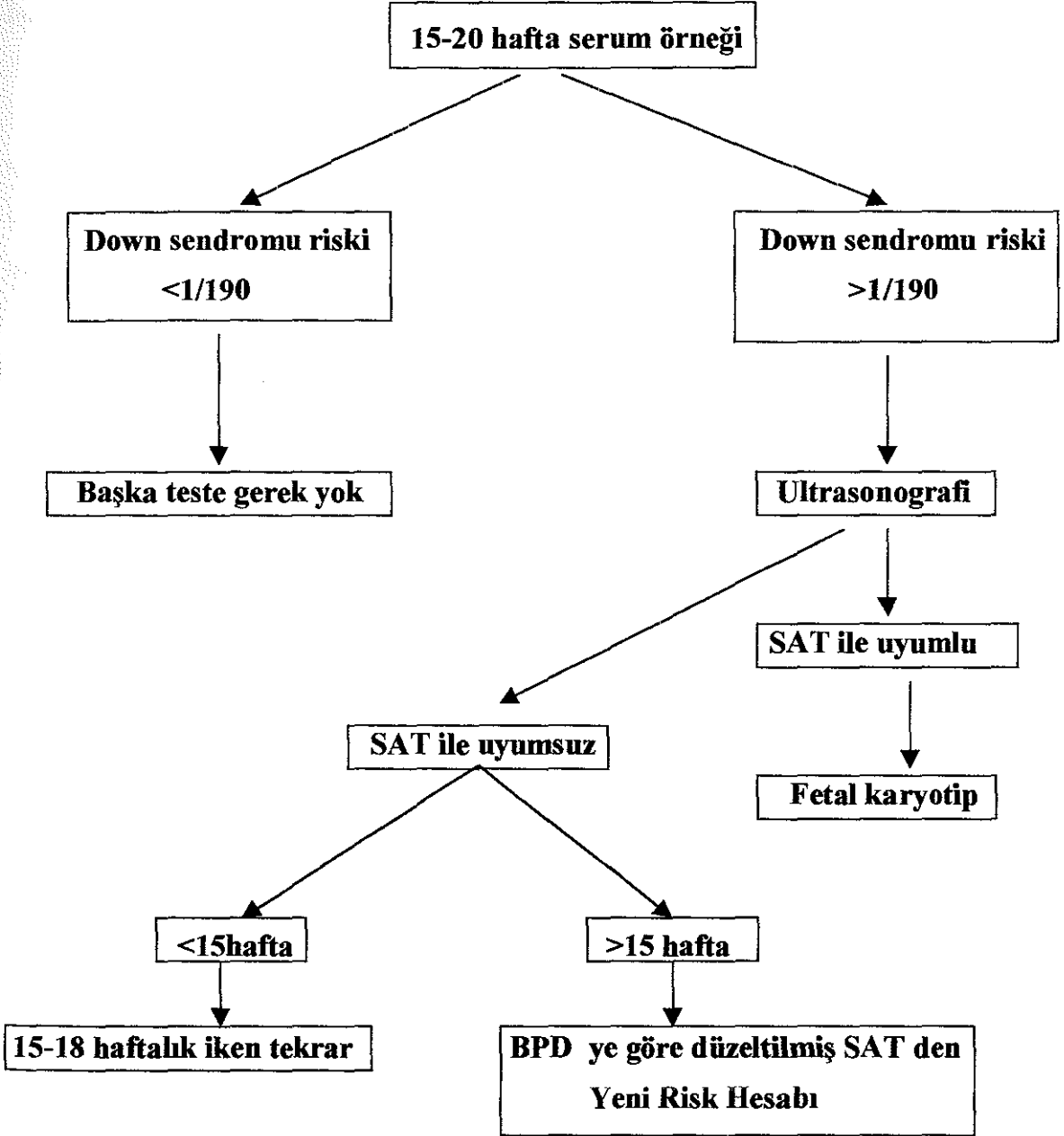
Tablo(6) Farklı cutt-of larda sensitivite ve False(+) oranlar

Cutt-of ların farklılığı sensitivitenin ve false (+)'in farklı olmasıyla sonuçlanır. Örneğin **cutt-of 1/190 alınır**sa, 20 kadından biri riskli olacak ve amniosentez uygulanacak, 50 amniosenteze karşılık 1 down sendromlu saptanacaktır. Sensivite %60 olacaktır. **Cutt-of 1/270** alınırsa ise sensitivite %68'e yükselirken false (+) %8 'e çıkacaktır. Ancak tecrübelerin gösterdiği Down riskinin özellikle **cutt-of un 1/100** den daha riskli olduğu durumlarda f(+)'oranının daha düşükken sensitivitenin daha yüksek olduğudur(1).

Uygulanabilecek tripple test yönetimi tablo (7) de gösterilmiştir(1).

15-20haftalar arasında alınan kan örneği Cutt-of un üzerinde ise; Ultrasonla gestasyonal haftaya bakılır. Gestasyonal haftanın yanlış alındığı saptanırsa (kaydedilen tarihten 9 gün veya daha fazla farklı) 15 haftalıktan daha önce uygulanmışsa test 15-18 hafta arasında tekrarlanır. 15 haftadan sonra ancak 9 günden daha erken bir hafta gösterilmişse yeni bakılan BPD ye göre yeni risk hesaplanır. Ultrasonda ki ölçüde haftayı doğruluyorsa (son adet tarihine göre uygun şekilde, USG de uyumlu, 8 gün içinde yapılmışsa) direkt invaziv test uygulanır(1).

Tripple test Yönetimi



5. İnhibin A

Down sendromunda Tripple testin sensivitesini artırabilmek için tripple testin içerdiği üç serum biokimyasal markıra inhibin-A eklenerek yapılmış çalışmalar mevcuttur. Down sendromunda inhibin-A nın artmış olduğu, ortalama 1.79MOM olduğu saptanmış(32,33). İnhibin-A nın eklenmesi **tripples testin sensivitesini %70 lere çıkarırken, yanlış (+) oranını da %2.9 lara düşürdüğü** saptanmıştır.

Maternal kilonun ve doğru gestasyonel yaşı da hesaba katıldığı, dördü serum markırları (AFP, B-hCG, f-Estriol, İnhibin-A) ve maternal yaşı kombine kullanılarak, down sendromu taraması yapan bazı merkezler %78 e varan saptama oranları bildirmişlerdir(34).

6. Üreye dirençli Nötrofil Alkalen Fosfataz

Down sendromlu gebeliklerde maternal serumda etkilenmeyenlere göre arttığı saptanmıştır. Tarama için en uygun haftalar 17-22. haftalardır.

Down sendromu taraması için tek başına çok etkili ancak rutin kullanım için yetersizdir. Sadece diğer tripple test içeriklerine ek olarak kullanılabilir(3).

Kromozomal Anomalilerde İnvazif Tanı Yöntemlerinden Amniosentez

Amnion sıvısı hücrelerinin kültürü ve karyotiplemesi ilk defa Steele ve Breg tarafından 1966 yılında gösterilmiş ve Valenti tarafından 1968 yılında ilk kez bu yöntemle trizomi 21 in tanısı yapılmıştır. Önceleri transvaginal olarak yapılan amniosentez daha sonra transabdominal yoldan yapılmaya başlanmıştır. 1960 larda körlemesine yapılan amniosentez ultrasonun kullanımı ile ultrason görüntülemesi altında yapılamaya başlanmıştır.

Fetal Kayıp :Oliger ve Ager 1986 yılında 1975-1985 yılları arasında yayımlanan çalışmaların kritiğini yapmışlar; her birinde 1000 olgunun sunulduğu 28 çalışmada amniosentez sonrası, spontan düşük, intrauterin ölüm, ve neonatal ölüm dahil **total fetal kayıp hızı %0.2-2.1** dir(3,2).

Spontan fetal kayıp ile iğnenin plesentadan geçişi, yüksek maternal serum AFP ve renkli amnion sıvısı arasında belirgin ilişkisi olduğu saptanmıştır(4).

Erken Amniosentez: Rutin amniosenteze göre daha erken, 13 haftadan önce amniosentezin uygulanmasıdır. Gebelik uterusunun tümü henüz amnion kesesi ile doldurulmadığı bu haftalarda yapılan işlemin komplikasyonları, orta trimester amniosentezin komplikasyonları ile karşılaştırılmamalıdır. Fetal kayıp hızına etki edebilecek bir önemli nokta, bu erken evrede müdahale olmasa da oluşabilecek gebelik kayıplarının zaten yüksek olmasıdır. Ultrasonografisi normal olan fetüslerin kayıp oranı bu haftalarda %2.1 dir. Erken amniosentezle fetal kayıp oranı spontan fetal abortus ve perinatal ölümlerinde dahil edildiği bir çalışmada %6.2 olarak belirlenmiştir. **Procedüre bağlı fetal kayıp oranları %3-6 arasında değişmektedir.**

İlk trimesterde elde edilecek prenatal tanı olanağı, ailede uzun süreli anksieteyi ortadan kaldırmakta ve anomali teşhis edilirse de daha kolay ve emniyetli olarak terminasyona izin vermektedir. Erken amniosentezin prenatal tanı da Koryon Villus Biopsisine alternatif oluşturacağına dair bildirilen sonuçlar umutlu olsa da bu haftalarda amnion sıvısının azalmasının etkileri henüz insanlarda tam açık değildir. Hayvan çalışmalarında fetal akciğer gelişimi ve fonksiyonlarının bozulabileceği gösterilmiştir. Onuncu haftada amnion azalması %33, 14. haftada %11 oranında olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla amnion sıvısında ki fetal hücrelerin ayrıştırılıp amnion sıvısının tekrar verilmesi (**amnioinfiltrasyon**) yöntem ve teknikleri geliştirilmeye çalışılmaktadır(35).

Erken amniosentez uygulanan grublarda talipes görölme oranı %1.6, koryon villus biopsisi (CVS) grubunda ise %0.5 olarak saptanmış, ancak arada anlamlı fark saptanmamıştır(3)

CVS de testin tekrarlanması için en sık endikasyon mozaizm iken, **erken amniosentezde fetal hücrelerin laboratuvarda üretilmemesi testin tekrarlanmasına neden olmaktadır.** Laboratuvarda ürememe ile gebelik haftası arasında ilişki saptanmıştır. Onuncu gebelik haftasında bu oran %5.3 iken, 11-13 haftalarda %1.6 olarak bulunmuştur(3).

Koryon Villus Biopsisi:

Gebeliğin erken evrelerinde tanıya ulaşma arzusu, güvenli, sonuçları doğru ve hızlı ulaşılabilir tekniklerin geliştirilmesine neden olmuştur. 1960 larda histeroskopi eşliğinde yapılan CVS çalışmaları başarısızlık ile sonlanınca, 1970 lerde CVS körlemesine transvaginal olarak uygulanmış daha sonra ultrasonun devreye girmesi ile ultrason görüntülemesi altında önce transservikal daha sonra transabdominal yoldan yapılmaya başlanmıştır(35).

Fetal Kayıp; 9-12 haftalık gebelikte spontan abortus oranı %2 olarak saptanmıştır. Kanada da çok merkezli yapılan bir çalışma da, CVS 9-12 haftalar da, amniosentez 15-17 haftalarda uygulanmıştır. Kayıp oranı CVS grubunda %7,6 iken amniosentez grubunda %7.1 olarak bulunmuştur. Yani fetal kayıp oranları arasında fark saptanmamıştır(2,36).

Onuncu gebelik haftasından önce yapılan CVS uygulamalarında 289 gebenin 5'inde ağır transvers ekstremite anomalisi, mikrognati, ve mikroglassi saptanmıştır. Bu anomalilerin CVS in uygulandığı gebelik haftası ile yakın ilişkisi olduğu görülmüştür. Tüm eksteremiteleri ampute olanlarda CVS in yapıldığı ortalama **hafta 8** iken uç parmakların ampute olduğu olgularda biopsi haftası **10.hafta** olarak saptanmıştır. Anomalinin şekli ekstremitelerin gelişme paternine uymaktadır. Buna sebep olan mekanizma hipoperfüzyon, emboli yada vazoaktif maddelerin salgılanması olabilir ve bunların hepsi travma sonucu da oluşabilir. Bu nedenlerle **CVS'in 11 gebelik haftasından sonra uygulanması önerilmektedir(4,37).**

MATERYAL ve METOD

Hasta Karakteristikleri

Çalışmaya alınan hastalar rutin gebelik takibi sebebi ile Kasım-1999 ile Haziran-2000 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. Vakaların tümü rutin antenatal takip için başvuran gebeler idi

11-14 hafta arasında ki 141 gebeye ultrason ile sagittal pozisyonda CRL ölçümü ve Nuchal translusens ölçümü yapıldı. Down sendromu için risk oranı hesaplandı. Nuchal translusens ve background riske göre down sendromu olma riski hesaplandı. Riskli (Risk oranı 1/300 den büyük olan) hastalara karyotip tayini için invaziv test olarak amniosentez yada CVS uygulandı.

Karyotipi trizomik gelen hastanın gebeliğinin prognozu aile ile görüşülüp kabul ederlerse terminasyonu şeklinde planlandı.

Nuchal translusense göre down sendromu riski artmış ancak invaziv test sonrası kromozomları normal gelen hastalar, ayrıntılı II. düzey ultrason ve ekokardiografiden geçirildi.

Nuchal translusens ölçümü esnasında son adet tarihine göre 11-14 haftalık gebe olsa da CRL si 11-14 hafta arasında olmayan hastalar, nuchal translusensi ideal planda ölçülemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalarla doğum sonrası görüşüldü. İnfantların yenidoğan bölümünde ayrıntılı muayeneden geçirilip nuchal translusensin riskli gördüğü ve görmediği tüm bebeklerin sağlıklı olup olmadıkları değerlendirildi.

Obstetrik Anamnez

Hastaların yaşları, son mensruasyon tarihleri, kaçınıcı gebelikleri olduğu, daha önceki gebeliklerinde kromozom anomalili çocuklarının olup olmadığı, bu gebelikleri sırasında vaginal kanama olup olmadığı, gebelik sırasında sigara kullanımı olup olmadığı kaydedildi. Gebelik haftası son mensrual tarihe göre hesaplandı ve CRL ölçümü ile doğrulandı. Düzensiz mensi olanlar veya son mensruasyonunun tarihini bilmeyen hastalar için sadece CRL ölçümü kullanıldı. Hastaların yaşı, gebelik haftası, daha önceki kromozomal anomalili çocuk sahibi olup olmamasına göre background risk belirlendi.

Nuchal Translusens ölçümü

Tüm ölçümlerde ultrasonda transabdominal yol kullanıldı. Ultrason makinası Toshiba marka, 5MHz transuderli, Japon üretimi, en yakın 1mm lik aralığı ölçmeye kalibre edilmiştir.

Transabdominal ultrason ile sagittal pozisyonda **CRL ölçümü** yapıldı(Fotoğraf1). CRL ölçümü 42-72mm (11 hafta- 13hafta 6 gün) arasında ki hastalar çalışmaya alındı.



Fotoğraf 1: Sagittal planda ideal CRL ölçümü

Ardından yine sagittal pozisyonda, deri ile servikal vertabranın üzerinde uzanan yumuşak doku arasında ki yarı şeffaf alan = nuchal translusens ölçüldü(Fotoğraf 2).

Ölçme esnasında şu faktörlere özellikle dikkat edildi.

1. Fetüsün görüntüsü ekranın en az $\frac{3}{4}$ 'ü olacak şekilde görüntü sağlandı
2. Fetal deri ile amnion zarının karıştırılmaması için alınan her planda amnion zarı ve fetal derinin her ikisinin de görüntülediği ölçümler alındı.
3. Sadece nuchal translusens bölgesi görüntüleniyor ancak fetal deri ve fetal amnion zarı arasında ayırım yapılamıyorsa fetüsün hareket etmesi için anne öksürtüldü ya da annenin uterusuna küçük itme hareketi yapıldı.
4. Fetüsün her ideal nuchal translusens görüntüsünde deri ile servikal vertebra üzerinde uzanan yumuşak doku arasında ki en geniş yer alındı
5. Her fetüsün ideal planda 3 ölçümü yapılarak en büyük olan değer risk hesabın da kullanıldı
6. Tüm hastaların ultrasonu ve ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı



Fotoğraf 2: Nukal Translusens Ölçümü

Ölçüm esnasında supin pozisyonunda yatmaktan dolayı rahatsız olan hastalar sol yanına yatırılıp beklendi, kendilerini iyi hissettiklerinde incelemeye devam edildi.

NT ve background riske göre risk oranı hesaplanması; İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinataloji, II. Düzey Ultrason bölümüne hasta bilgileri götürülerek yada faks yoluyla gönderilerek ulaştırıldı. Her hastanın risk oranı program yardımı ile hesaplandı.

Nuchal tanslusens ve backgrounda göre risk hesaplandığında cutt-of değeri olarak 1/300 alındı Hastaların değerlendirilmeleri değişkenlere göre 1/300 altı ve 1/300 üstü olarak yapıldı

1/300 değerinden daha yüksek riskli olan hastalara 16-20 hafta arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'da invaziv test olarak amniosentez ya da koryon villus biopsisi uygulandı. Nuchal translusensi ölçülmüş, thallasemi, spinal muskuler distrofi nedeniyle incelenen hastalara 11-13 hafta arasında CVS uygulandı

Nuchal translusensi artmış ancak kromozomları normal saptanmış hastalara 22 haftada II. Düzey ultrason ve EKO yapılması planlandı. Nuchal translusensi artmış ancak karyotipi normal hastaların gebelik prognozu takibi yapıldı. Literatürde nuchal translusens artışı ile birlikte olan kromozomları normal hastalarda rastlanan kalp ve iskelet anomalileri bakımından hastaların taraması yapıldı

İstatiksel Metodlar

İstatiksel işlemler için 'Statics Package for Social Scienses (SPSS) 10.0' software ve 'Microsoft Excel 2000' programı yardımıyla pearson korelasyon analizi, mann-whitney testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Nuchal translusens artışının trizomileri saptamada ki sensitivitesi, spesifitesi, negatif ve pozitif prediktif değerler araştırıldı.

BULGULAR

141 hastanın nuchal translusensine bakıldı. Sadece doğum yapan 91 hasta değerlendirilmeye alındı.

91 hastanın yaş ortalaması $28,5 \pm 4,71$; ortalama gebelik sayısı $2,18 \pm 1,2$; ortalama doğum sayıları $0,80 \pm 0,76$ idi. Nuchal translusens ölçüldüğünde ortalama gestasyonel hafta $12,7 \pm 0,5$ hafta ve ortalama CRL $63 \pm 3,1$ mm idi. Ortalama nuchal translusens mm olarak $2,65 \pm 1,2$ mm idi. Tablo (1) de riskli ve riskli olmayan hastaların yaş, CRL, NT ölçümleri gösterilmiştir.

Grup İstatistik

	NT300	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAŞ	1/300' den düşük	84	28,0357	4,6864	,5113
	1/300' den yüksek	7	34,7143	4,3480	1,6434
CRL	1/300' den düşük	84	12,8714	,5652	,0617
	1/300' den yüksek	7	12,6143	,6768	,2558
NT	1/300' den düşük	84	1,5854	,3969	4,331E-02
	1/300' den yüksek	7	3,8143	2,1466	,8114
	1/300' den yüksek	7	3,8143	2,1466	,8114

Tablo1: Nuchal translusensi riski 1/300 den düşük olan ve yüksek olan hastaların yaş, CRL, NT değerlerinin ortalaması ve standart deviasyon değerleri

91 hastanın 7 sinde (%7,7) risk 1/300 den büyüktü. (min=1/213, max=1/6)

Geri kalan 84'ünde (%92,3) risk 1/300 den küçüktü Tablo(2).

NT300

	Frekans	Değer Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
1/300' den düşük	84	92,3	92,3
1/300' den yüksek	7	7,7	100,0
Total	91	100,0	

Tablo(2)Riskli ve riskli olmayan hastaların frekansları

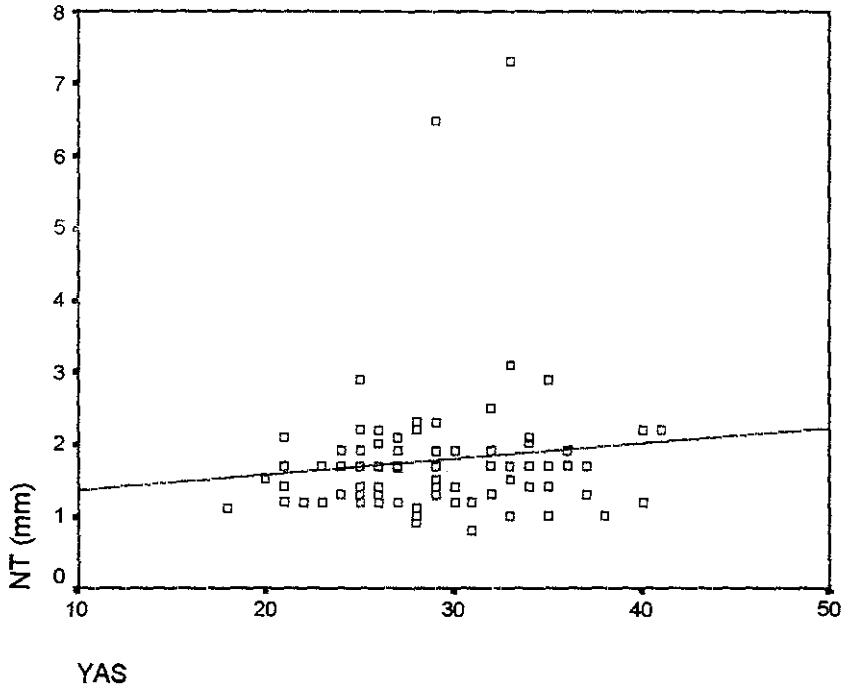
Riski yüksek olgularda yaş ortalaması 34+4,3, düşük olgularda yaş 28+4,6 idi

Yaş ile NT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.2>0.05$)

Tablo(3) Grafik(1).

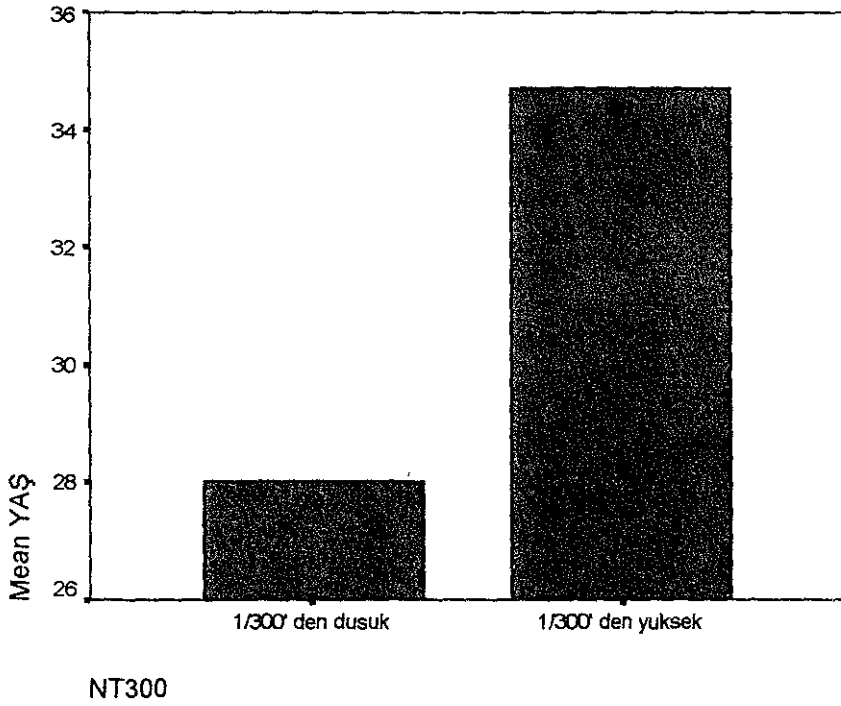
		YAŞ	NT
YAŞ	Pearson Korelasyonu	1,000	,119
	Sig. (2-basamaklı)	,	,260
	N	91	91
NT	Pearson Korelasyonu	,119	1,000
	Sig. (2-basamaklı)	,260	,
	N	91	91
	N	91	91

Tablo(3)Pearson korelasyonuna göre yaş ve NT ilişkisi.



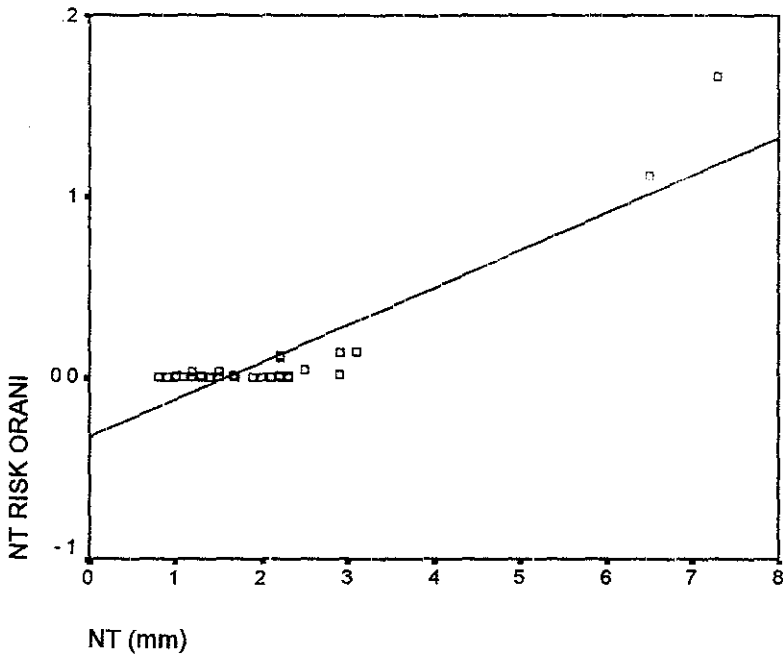
Grafik (1) NT kalınlık riski ve yaş arasında ki ilişki

Şekil (1) de riskli ve risksiz hastaların yaş ortalaması gösterilmiştir.



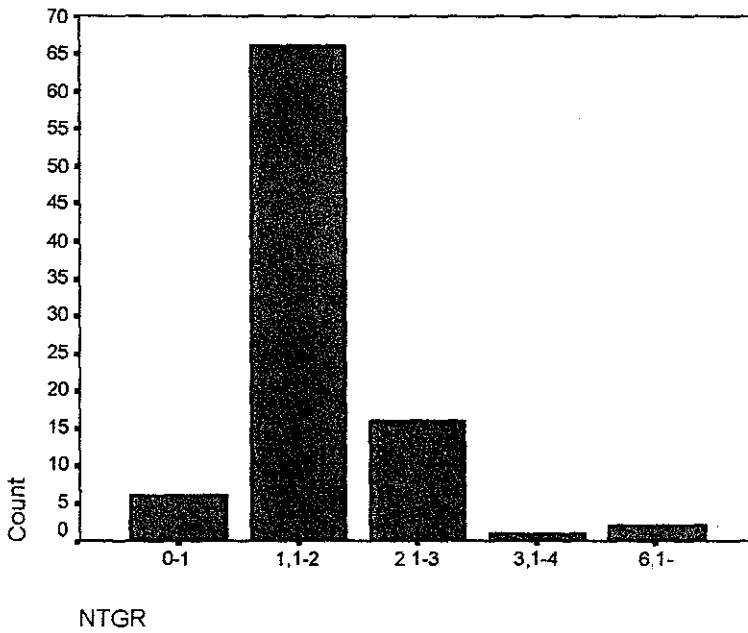
Şekil (1) Riski 1/300 den yüksek ve düşük olan olguların yaşları

Her iki grubda da nuchal translusensin artışıyla nuchal translusens risk oranı (background risk + nuchal translusens kalınlığının riski =adjusted risk) artmaktaydı. (p>0.05) Grafik (2)



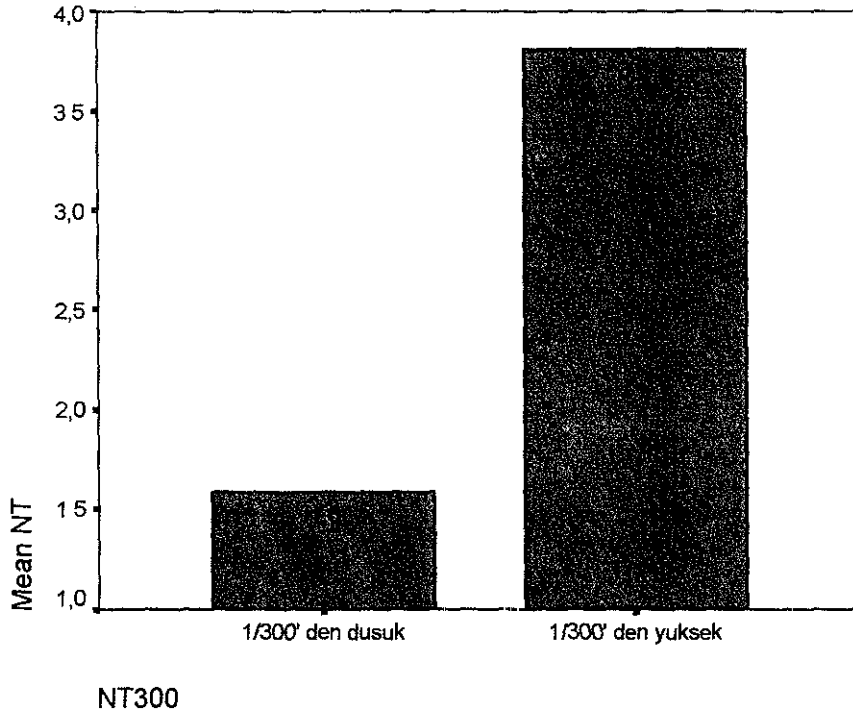
Grafik(2): Nuchal translusens kalınlığı ve Nuchal translusens risk oranına etkisi

Hastaların NT kalınlık değerlerinin en sık 1.1- 2mm arasında değiştiğini görüyoruz. Tüm hastaların NT değerlerinin dağılımı şekil(2) de gösterilmiştir.



Şekil(2): NT kalınlık değerlerinin dağılımı(mm)

Nukal translusens adjusted riski 1/300 den yüksek ve düşük olan hastaların ortalama nukal translusens kalınlık değerleri, riski yüksek hastalarda 3.8mm, riski düşük hastalarda 1.6 mm idi Şekil(3).

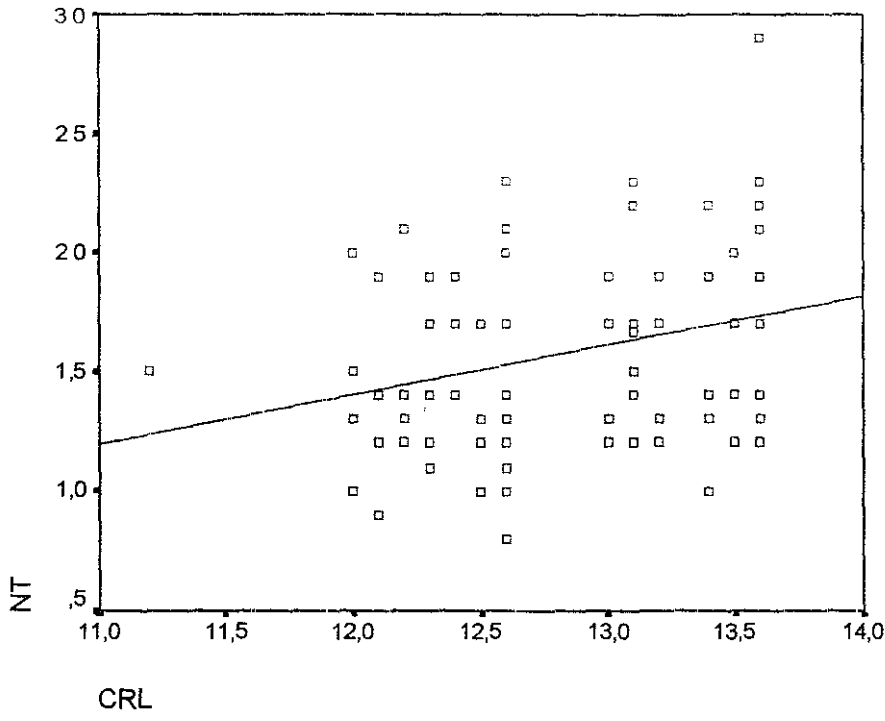


Şekil (3):NT riskinin 1/300 den düşük ve yüksek olduğu değerlerde ortalama NT değerleri

Riski 1/300 den küçük hastalarda gestasyonel haftanın artmasıyla NT kalınlığında artmıştır (($p=0.006$ $p<0.05$) tablo(4) ve grafik(3)).

		NT	CRL
NT	Pearson Korelasyonu	1,000	,295
	Sig. (2-basamaklı)	,	,006
	N	84	84
CRL	Pearson Correlation	,295	1,000
	Sig. (2-basamaklı)	,006	,
	N	84	84
	N	84	84

Tablo(4) NT ve CRL arasındaki korelesyon tablosu



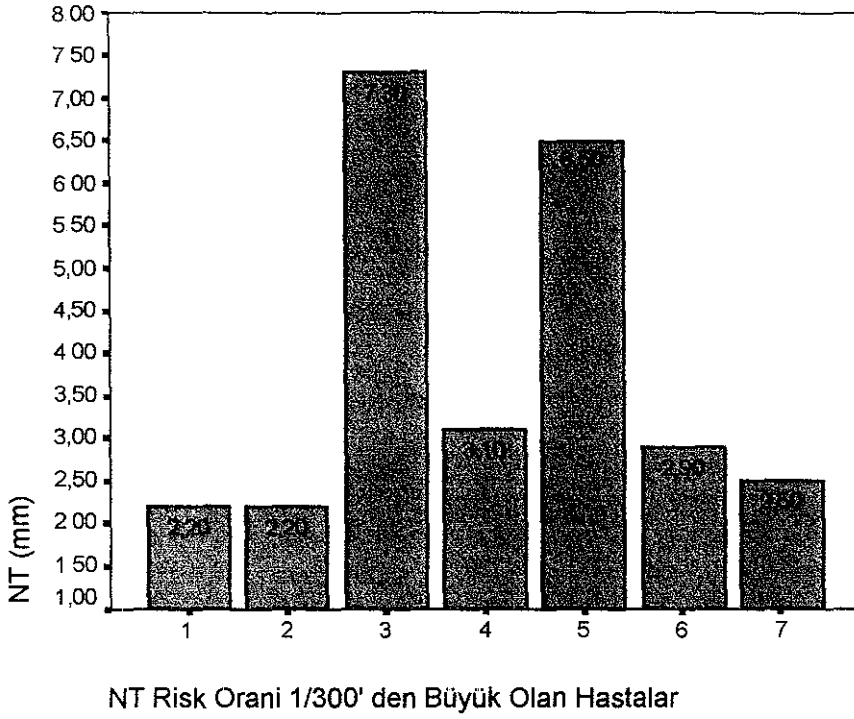
Grafik(3) NT ve CRL arasındaki ilişki

Nükal translusens riski yüksek hastaların bilgileri Tablo(5) de sunulmuştur.

Hasta no	Yaş	NT (mm)	CRL(hafta)	NT(risk)	Background risk	İnvaziv Test
1	41	2.2	12.5	1/79	1/269	Amniosentez
2	40	2.2	12.4	1/90	1/80	Missed Abortus
3	33	7.3	12.6	1/6	1/399	Amniosentez
4	33	3.1	13.3	1/69	1/339	Amniosentez
5	29	10	13.1	1/9	1/758	Amniosentez
6	35	2.9	12.6	1/70	1/269	Amniosentez
7	32	2.5	11.6	1/213	1/449	Maternal EX

Tablo(5) NT riski >1/300 olan hastaların bulguları

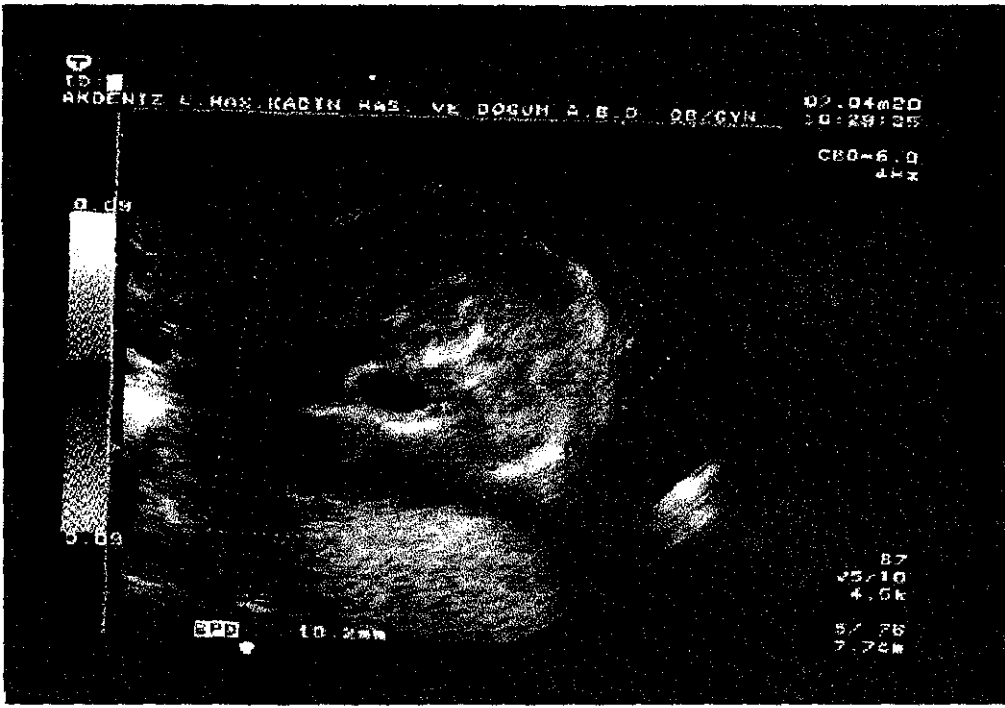
Nukal translusens adjusted riski 1/300 den büyük hastaların nukal translusens değerleri şekil (4) da gösterilmiştir. Hastalar 1,2,3... nolu hasta olarak gösterilmiştir.



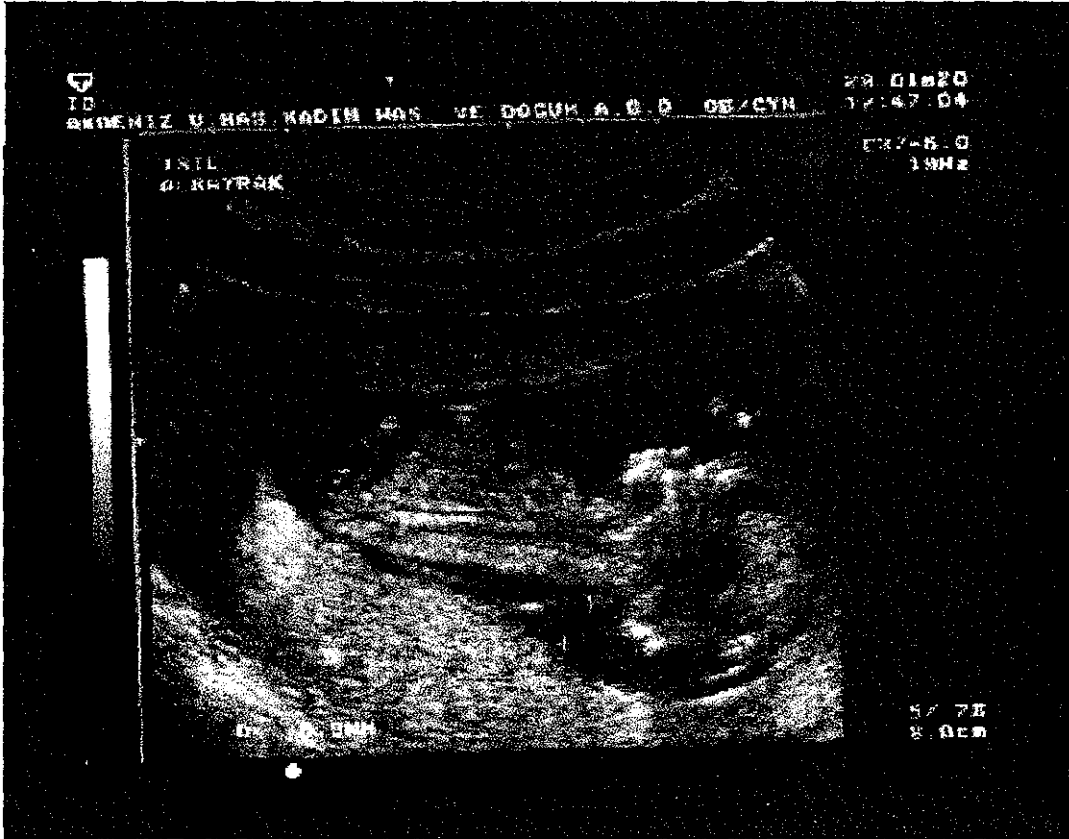
Şekil (4) Riski 1/300 den büyük hastaların nukal translusens değerleri

Riski yüksek 7 hastanın 5 ine amniosentez uygulandı. Amniosentez sonuçları 5 hasta da da normal kromozom sonuçları ile uyumlu idi.

Üç nolu hastanın, NT değeri ilk bakıldığında 11 hafta 6 günlük iken 4mm idi. Hasta tekrar değerlendirildiğinde bir hafta sonra 12hafta 6 günlük iken NT 7,3 mm idi. Ancak transvers planda bakıldığında lateralde septa benzeri bant şeklinde hiperekojen görüntü mevcuttu (Fotoğraf 3). Basit septalı nukal translusens olabileceği düşünüldü. NT risk hesabı yapılırken ölçülen en yüksek değer olduğundan 7.3 mm değeri alındı. Amniosentez sonuçları normal gelince hasta takibe alındı. 22 haftalıkken II. Düzey ultrason uygulandığında daha önce saptanan, septalı, NT alanının rezorbe olduğu ve başka ek anomalinin de bulunmadığı saptandı. Hastamız miadında sağlıklı bir infant doğurdu. Yenidoğan bölümün de ayrıntılı muayene tetkiklerden geçirildiğinde anormal sonuç bulunmadı.

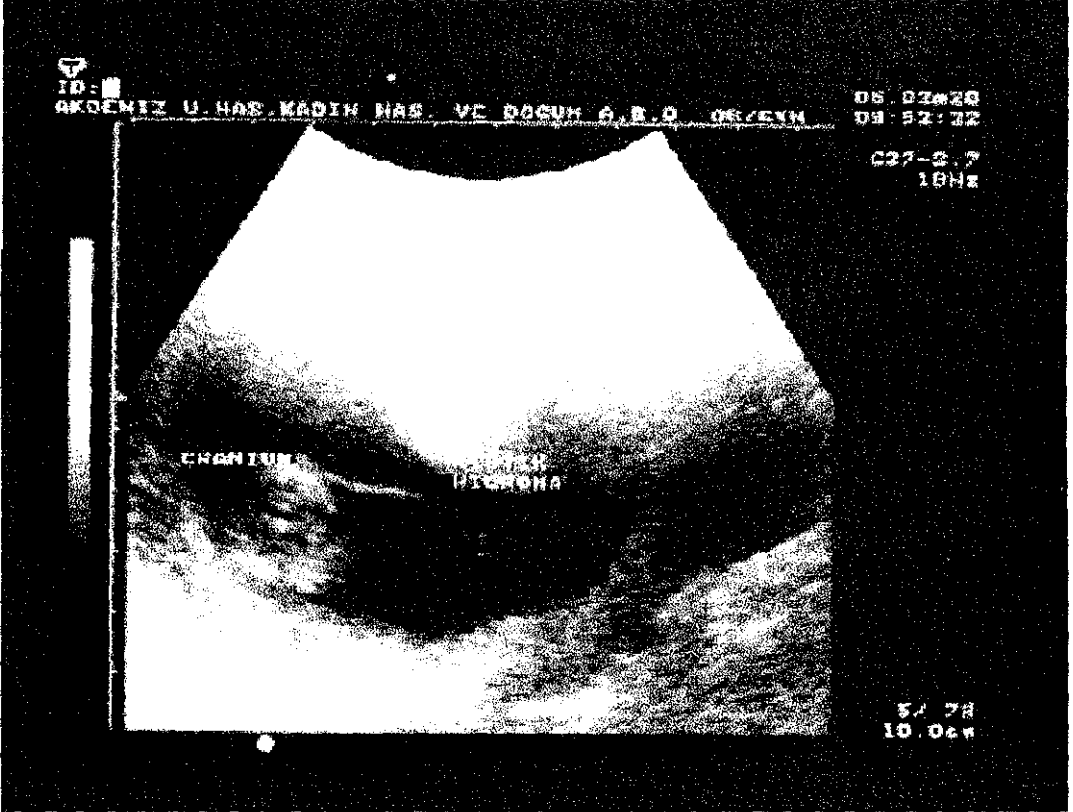


Fotoğraf 3 : 3 nolu hastanın Septalı Artmış Nukal Translusens kalınlığı



Fotoğraf 4: 3 nolu hastanın artmış nukal translusens kalınlığı (NT=7.3mm)

NT=10mm olan 5 nolu hastanın ise lumbal bölgede cilt altı 4mm olarak **genel hidrops**la uyumlu idi. Boyun bölgesinde ki translusens artışı septasız basit büyük kistik higroma idi. Fetal ellerin sürekli çene altında olması **exremite anomalisi** olabileceğini düşündürdü. Hastanın daha önceki gebeliğinden multipl pterygium sendromlu, kromozom analizi normal multipl extremitte kontraktürleri olan olan bir yaşıyanı mevcuttu. Sıklıkla otozomal resesif ve nadir olarak X e bağlı geçişli olan bu sendromla beraber giden anomaliler bakımından ayrıntılı ultrason yapıldığın da ek olabilecek sadece **polihidroamnios** mevcuttu. Yapılan amniosentez sonucu kromozom anomalisi olmasa da basit kistik higroma, hidrops, polihidroamnios ve extremitte anomalisinin devam etmesi üzerine fetal sendrom olabileceğinden, gebelik 19 haftalıkken aileye bilgi verilerek, rızası alınarak sonlandırıldı. Postpartum bulguları multipl pterigium sendromunu destekler bulguları. Özellikle alt ve üst extremitte kontraktürleri belirgindi (Fotoğraf 4)



Fotoğraf 4: 5 nolu hastanın transvers planda basit septasız kistik higroması

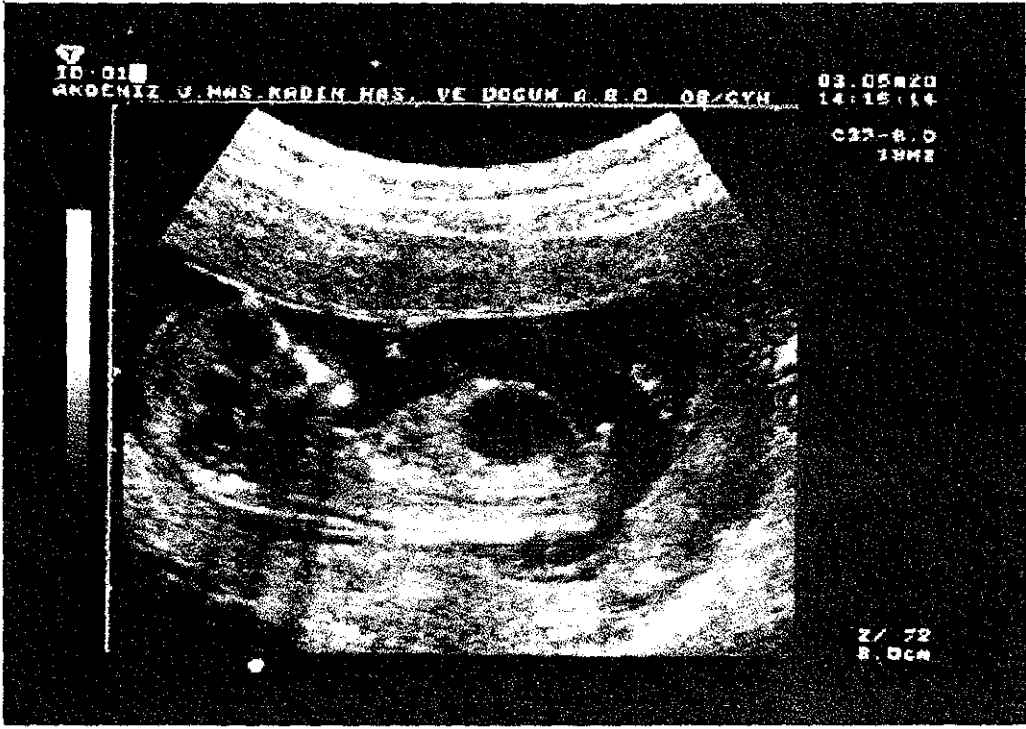
Nukal translusensi artmış diğer 1, 4 ve 6 nolu hastaların nukal translusens kalınlığı 2.2mm, 3.1mm, 2.9mm idi. Amniosentez sonuçları kromozom anomalisinin olmadığını gösteriyordu. 22 haftalıkken yapılan II düzey ultrason, ekokardiografi sonuçları doğaldı. Bu 3 hastamızda miadında sağlıklı infantlar doğurdular. Post partum yenidoğan muayeneleri de doğaldı.

Diğer riskli 2 ve 7 nolu hastalarımıza invaziv test uygulanamadı. Amniosenteze çağrılan 7 nolu hastanın epilepsi nedeniyle ex olduğu öğrenilmiş ve dolayısıyla amniosentez uygulanamamıştır. Diğer 2 nolu hastada ise amniosentez uygulanacağına missed abortus olduğu saptandı. Amniosentez uygulanmasını hasta istemedi. İndüksiyonla doğurtulduğunda makroskopik anomali görülmedi. Ancak kromozom tetkiki yapılamadı.

91 hastanın 13'üne invaziv test uygulandı. Bunların 10 tanesi amniosentez, 3 tanesi CVS idi. İnvaziv test uygulanma nedenleri;

- 5 olguda nukal translusens risk artışı,
- 2 olguda ileri yaş,
- 2 olguda öykü (Önceki gebeliklerin de down sendromlu çocuk),
- 1 olguda fetal anomali (megasistis),
- 2 olguda talassemia majör yaşayan,
- 1 olguda spinal musculus atrofili çocuk öyküsü

Bir hastamızın CRL = 54mm (12hafta 0 günlük) iken yapılan nukal translusens kalınlığı=1.7 mm (CRL sine göre 95. persentilin altında, risk <1/300) iken mesanenin büyüklüğü dikkat çekti. Mesane Anterior-posterior ölçümü **16mm** olduğundan **megasistis** saptandı(Fotoğraf 5). Amniosentez sonucu normal kromozomlarla uyumlu idi. 22 hafta da yapılan II düzey ultrasonunda mesane normal boyutlu idi. Ek anomali yoktu. Hastamız miadında sağlıklı infant doğurdu. Postpartum muayenesi ve tetkiklerinde ek anomali saptanmadı.



Fotoğraf 5: Megacistis (Anterior-posterior=16mm)

Nokal translusens artışı olmayan riski 1/300 den düşük bulunan gebeliği miada gelen 81 hastanın, doğum yaptıktan sonra infantları, yenidoğan bölümün de değerlendirildi NT kalınlığının riskli görmediği hasta grubuna (81 olgu) dahil olguların bebeklerinin ayrıntılı muayenelerinde Down sendromlu çocuk saptanmadı, diğer kromozom anomalisini düşündüren patoloji görülmedi.

TARTIŞMA

Down sendromu canlı doğumlarda en sık rastlanılan kromozom anomalisidir. Down sendromlu çocukların çoğu yaşarlar(39). Genelde down sendromlu çocuklarda IQ<50 dür. Bir kısmın da kalp ve barsak anomalileri olur ve ileri yaşlarda lösemi ve alzhemier hastalığı gelişme riski yüksektir(40). Dolayısıyla aile ve toplum için önemli bir yük oluştururlar.

Down sendromlu çocuk doğurma olasılığı anne yaşı ile birlikte artar. Bu risk yirmi yaşında bir kadında 1500, 35 yaşında 350 ve 45 yaşında ise 30 doğumda birdir(41). Bu oranlardan anlaşılması gereken, 20 yaşındada down sendromlu çocuk doğurulabilir ve 40 yaşında doğum yapan gebelerin çoğu da down sendromu olmayan çocuk doğurur.

1970 lerde başlatılan **ilk tarama testi maternal yaştır**. 35 yaş sınır alındığında down sendromlu çocukların ancak %30 u belirlenebilmekteydi. 1980 lerin sonlarına doğru ileri anne yaşına ek olarak maternal dolaşımına geçen bazı fetoplesental hormonların ölçülmesini de içine alan bir tarama metodu (**=trippel test**) uygulanmıştır. Tek başına maternal yaştan daha etkin olan bu **testin sensitivitesi %60 dır**(42). Trippel test down sendromlu fetüsleri belirleyebilmek amacıyla ortaya konan ve maternal serumda AFP, HCG ve estriole bakılarak yapılan noninvaziv bir esttir.

Tripple test down sendromlu fetüslerin antenetal tanısı amacıyla, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve bir kadar da tartışılan bir testtir.

Tripple test bir tarama ve risk belirleme testidir. Bu cümlede iki önemli kavram söz konusudur; birincisi tarama kavramıdır, bir diğeri de kromozom anomalili çocuk doğurma riskini belirleme kavramıdır. Bu iki kavram içiçe kavramlardır ancak hangisinin ön plana çıkarılacağı testin pratik kullanımında son derece etkilidir. Tarama kavramı tüm gebelere uygulanarak, tanı koydurucu asıl işlemin yapılması gereken grubu belirler. Fetüste kromozom anomalisi varlığını belirleyecek asıl test, fetüse ait hücre elde edilmesini ve bu hücrelerde kromozom analizi yapılmasını sağlayacak amniosentez, fetal kan örneklemesi gibi invaziv girişimlerdir. Tarama kavramı doğal olarak bir sınır değer ortaya koyar ve o değerin üstündeki olgularda, invaziv testlerin yapılmasını önerir. Bu sınır değere göre Down sendromlu fetüsleri belirlemedeki etkinliği (sensitivitesi, spesifitesi, yanlış pozitiflik oranı) değişir. **Sınır değeri ne kadar yüksek tutarsak testin sensitivitesi artar, (Down sendromlu fetüsleri belirleyebilme gücü), ancak yanlış pozitiflik oranı (bir Down sendromlu fetüs belirleyebilmek için yapılması gereken invaziv girişim sayısı) da o derece yükselir.** Sınır değerler olarak 1/200, 1/250, 1/300 gibi değerler ortaya konmuştur. Burada en önemli bir nokta da tripple testte ortaya konan riskte, maternal yaşın getirdiği arka plandaki riskinde hesaba katılmasıdır. Bu açıdan dördü testtir. Dolayısıyla maternal yaş arttıkça doğal olarak testin pozitif olma oranında yükselir. Literatürde bir metaanalizde ki bu tür çalışmalar değerlendirildiğinde(4);

> 35 yaş Tarama pozitif gebe oranı ----- %25

< 35 yaş Tarama pozitif gebe oranı ----- %4

olarak saptanmış Bunun anlamı;

> 35 yaş gebe grubunda 4 adet tripple test---- 1 pozitif

< 35 yaş gebe grubunda 25 adet tripple test-----1 pozitif

olacaktır. Bu metaanalize göre;

Yaş	Tripple sensitivitesi	yanlış (+)
< 35 yaş	%57 (53-58)	%4 (3-5)
>35 yaş	% 85 (75-100)	%25 (20-29)

Bu tabloya göre < 35yaş gebelerde 1 Down sendromlu yakalamak için **50 Amniosentez** yapmak gereklidir. Diğer çok önemli bir anlamı da pozitif tripple test değerlendirmesi ile 5 down sendromlu fetüsün ancak 3 ünü belirleyebilir, diğer ikisi riski düşük çıkan grubdadir.

Yine bu tabloya göre **> 35yaş gebelerde** 1 Down sendromluyu yakalamak için 100 amniosentez yapmak gereklidir. Pozitif çıkan tripple test sonucu ile 5 Down sendromlu fetüsün 4 nün belirlenebildiğidir.

Tripple test bir risk belirleme testidir. Bize o yaşta ve o kan değerine sahip bir gebenin down sendromlu çocuk sahibi olma riskini gösterir. AFP, B-hCG ve f-Estriol değerleri gebelik haftaları ile değişen değerlerdir. Maternal kanda AFP ve Estriol gebelik haftası içinde artarken HCG ise önce çok yükselir sonra ise azalır. Bu değerler MOM değeri olarak ifade edilir. Dolayısıyla gebelik haftasının doğru olarak hesaplanması gereklidir. Eğer gebelik haftası yanlış hesaplanırsa, ortaya konan risk gerçek riski ifade etmeyecektir. Yani tripple testin yanlış pozitif oranı gestasyonal yaşı doğru hesaplanmasına bağlıdır. Son mensrual tarihe dayanarak hesaplanan gestasyonel haftanın ultrasonla doğrulanması gereklidir(43,44).

Risk belirleme açısından bakıldığında testi şu şekilde yorumlayabiliriz. Örneğin risk 1/40 gibi yüksek bir değer çıkarsa, bu değerlere sahip 40 gebeden 39 nun normal çocuk doğuracağını, 1/1000 düşük bir değerde ise bu gebenin 1000 de 1 olasılıkla da olsa Down sendromlu çocuk doğurabileceğini gösterir

Fetüsün gerçekten Down sendromlu olup olmadığını anlamanın kesin yolu ise amniosentezdir. Amniosentezin ise %0.5 (200 işlemde 1) düşük riski vardır.

Belirtilen risk terazisinin bir kefesinde, amniosentez riski diğer kefedeki karar vermek aileye aittir. Kimi aile için düşük riski çok önemlidir, kimisi içinse Down sendromlu çocuk doğurma riski önemlidir.



Amniosentezde abortus riski

Testte Down riski

Tripple testin pozitif olarak yorumlanması invaziv test girişimini gerektirirken, negatif olarak yorumlanması ise teste göre sorun olmadığını göstermesidir. Aslında daha doğru olan yaklaşım, aileye testin ne anlama geldiğini detaylı olarak anlatmak, **Down sendromlu çocuk doğurma riskini ortaya koymak, karşı tarafta ise invaziv girişimin risklerini bildirmektir. Karar tamamen aileye aittir ve görevimiz aileyi bu konuda bilgilendirmektir.** Bu çeşit yaklaşım; konunun aileye anlatılması ve tartışılması için zaman ve sabır gerektirmesine karşın, en doğru olanıdır.

Tripple test sonucuna göre uygulanan kabaca 50 amniosentez ile 1 Down sendromlu fetüs yakalanabilmektedir. Bu hesaba göre;

200 amniosentez işleminde -----1 fetal kayıp oranı vardır. Dolayısıyla 4 Down sendromlu yakalayabilmek için -----1 sağlıklı fetüs kaybı söz konusudur.

Tripple test yıllardan beri uyguladığımız bir standart bir test iken sonuçta bir akım problemler ile de birlikte.

1. %5 yanlış pozitiflik oranı ile halen 1 Down sendromlu yakalamak için yaklaşık 50 amniosentez yapmak gerekirken; sonuçta 200 amniosentezde 4 Down sendromlu yakalarken 1 sağlıklı fetüs kaybedilmektedir(26).

2. Geç gestasyonel haftada uygulanmaktadır. Down sendromlu fetüs

yakalandığında gebeliğe alışmış bir anne ve hayalini kurduğu bebeği mevcuttur. İkinci trimesterde terminasyon, birinci trimesterde ki terminasyona göre anne için daha travmatik olacaktır (45).

3. Tripple test yaklaşık %30- 40 oranında Down sendromluyu kaçırmaktadır.

İkinci trimester tarama testi olan tripple testin başarısı, Down sendromu taraması için halen sınırlıdır (45). İkinci trimester ultrason taraması ile Down sendromu markerlarının ultrasonografik olarak taranması da geç gestasyonel hafta sorununu getirir(46).

Tripple testine dördüncü olarak İnhibin A eklenmesi sensitiviteyi %75 lere yükseltirken teşhisin ikinci trimesterde geç olarak konmasını engelliyememektedir. Ayrıca inhibin A eklense de yine Down sendromlu olgular kaçırılmaktadır.

Birinci trimesterde uygulanan, sensitivesi daha yüksek, daha az invaziv olan, Down sendromu tarama testine olan ihtiyaç; fetal nukal translusens ölçümünü içeren ultrasonografik tarama testini doğurmuştur

Biz bu çalışmaya Nukal translusensin Down sendromluyu yakalayabilmesinde ki etkinliğini saptamak için yola çıktık. Ancak riski artmış (%7.7) hastalarımızda kromozom analizini normal olarak saptadık. Bunu hasta popülasyonunun az olmasına bağlıyoruz. 700 de bir rastlanan Down sendromu taramasının daha geniş popülasyonda yapılması gerektiği açıktır. Örneğin Harris Birthright merkezi ve dört ayrı hastanada yapılan 10-14 haftalarda ki nukal translusens taramasında 20 804 gebelik taranmıştır(48). Bu alışmada;

- Kromozomu normal gebeliklerde gestasyonel haftanın artışı (CRL artışı) ile NT artışı saptanmıştır.
- Kromozomu anormal gebeliklerde NT kalınlığı artmıştır.
- Down sendromu riski; background riske ve fetüsün CRL si ile uyumlu normal NT median değerinden olan değişiklik derecesine bağlıdır.

- Taranan popülasyonda maternal yaş yüksek olduğundan cutt-of 1/300 alındığında grubun %5 i riskli olarak saptanmış Trizomi 21 için testin sensitivitesi %80 olarak belirlenmiştir(47,49).

- **Bizim çalışmamızda da riskli olmayan (risk <1/300) gebeliklerde gestasyonel hafta arttıkça (CRL ye göre) NT artmaktaydı(P = 0.006 < 0.02).**

NT artışı ve kromozom anomalilerini taramada ki yerini araştıran Zoppi ve arkadaşları değişik cutt-of larla 5210 hastadada ki kromozom anomalili fetüsleri saptamaya çalışmıştır. Bu çalışmada ki değişik cutt-of larla Down sendromu saptama oranı Tablo(6) da gösterilmiştir(1).

Tablo(6) Değişik cutt-of larla Down sendromu, normal kromozomlu fetüs saptama oranı

Risk Oranı	Tüm fetüslerde	Normal fetüslerde	Downlı fetüs	Total kromozom anomali
> 1/300	%12	%11	%80	%89
>1/200	%9.1	%8.1	%74	%80
>1/100	%5.1	%4.2	%70	%73

Maternal yaş ve NT artışı birlikte değerlendirildiğinde kromozom anomalilerini saptamada tüm cutt-of risk oranlarında efektif olduğu ancak **1/300 cutt- of ile Downlı fetüs yakalayabilme oranının arttığı saptanmıştır. Bizde çalışmamızda cutt-of olarak 1/300 sınırını aldık. Alınan cutt-of oranı yükseldikçe, sensitivite artmış olsa da yanlış(+) oranı da artacaktır.**

Economides ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11-14 haftalar arasında taranan 2281 gebede **CRL sine göre 99. persentilden büyük NT değerlerini riskli olarak** aldıklarında 8 Downlı fetüsün 6 sını saptayabilmişler (**%75 sensitivite**), yakalanmayan 2 Downlı fetüsün NT riski düşükken, 16 gebelik haftasında yapılan trippele testlerinde de risk düşük olarak saptanmıştır(49).

Homerton –St Bartholomew's-Royal London hastanesinde Thilaganathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12-13 haftalarda yine maternal yaş ve fetal NT kombinasyonu ile tarama yapılmış. Yüksek risklileri saptamada **cutt-of olarak 1/100** kullanılmış ve tarama %26 hastada pozitif bulunmuştur. Down sendromlu 7 hastanın 5'i (%71) bu grubdan saptanmıştır(50).

Bir Yunan çalışması olan Theodoropoulos ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10-14 gebelik haftası arasında NT ölçümü ile 3550 gebe taranmış. Ortalama maternal yaş 29 iken gebelerin %7.8 si 37 yaşında veya daha büyükmüş. Beş ultrasonografin tümünde birinci trimester taramada Fetal Medicine Foundation'dan sertifika almış kişilermiş. Tüm vakalarda ideal ölçüm sağlanmış. **Yüksek risklileri saptamada 1/300 sınırı** aldıklarında popülasyonun %4.9 u yüksek riskli olarak saptanmış ve Down sendromlu onbir fetüsten 10'nunu (%91) NT tarama testi ile yakalayabilmişlerdir(51).

Thilaganathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci trimesterde 10-14 haftalarda 11.398 gebe kadında yapılan NT ölçümü ile yapılan taramada **cutt-of 1/200** alındığında Down sendromluların %76sını ve anöploid fetüslerin %81 ni yakalayabilmişlerdir. Birinci trimesterde fetal kromozomal anomali taraması için nukal translusensinin etkin bir metod olduğu sonucuna varmışlardır(52).

Fransız kaynaklı çok merkezli yapılan başka bir çalışmada ise 4582 gebe 10-14 hafta arasında tarandığında, NT ölçümünde 2.5mm sınır alıp invaziv test uygulandığında riskli gebelerin ancak %7.4'ünde kromozomal anomali saptamışlardır. Nukal translusensin kromozomal anomali taramasında etkinliğini gösteren daha büyük çalışmalara gerek duyulduğunu ileri sürmüşlerdir(53).

Faraud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek riskli grubda ki NT, marker sınırı **1/250 sınırı alındığında**, gestasyonel yaş ve maternal yaşa göre değişen NT nin patolojik sınırının daha iyi ifade edileceğini belirtmişlerdir. Bu cutt-of un 38 yaş ve daha küçük yaşda ki gebeler de trizomi 21 in prenatal taramasının sensitivitesini yükselteceğini ileri sürmüşlerdir(54).

Çalışmamızda hastalarımızın % 9.8 si 35yaş≤ olarak saptanmış olup, cutt-of değeri de 1/300 olarak alınmıştır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında cutt-of olarak farklı çalışmalarda farklı değerlerin alındığını görüyoruz. NT, gestasyonal yaşla arttığı için tüm gestasyonal haftalar için aynı NT (mm) nin sınır alınmayacağı ortadadır. Örneğin **cutt-of olarak tek bir değer = 2.5 mm alındığında 10 haftalık bir gebelikte yanlış pozitiflik oranı %1.3 gibi düşük bir oranda iken, 13 haftalık bir gebelikte ise aynı cutt-of ile %13 gibi yüksek bir değer saptanacaktır(54).** Fetal Medicine Foundation (FMF) araştırmacıları CRL ye göre 95. persentil NT değerinin üzerini alarak gestasyonal yaşın bu etkisini eklemişlerdir(55). FMF araştırmacıları NT değerlerinde 95. persentilini kullandıklarında **cutt-of olarak 10.hafta için 2.2mm, 14.haftada ise 2.8mm değerlerini kullanmışlardır(56).** Biagotti ve arkadaşlarının çalışmasına göre de ikinci trimesterde ki gibi haftaya göre MOM değerleri kullanılmasına benzer olarak 95. persentil değerinin sınır olarak kullanılması, sensitivitenin yüksekliğini korurken yanlış pozitif değerini düşürecektir(57).

Ancak geniş popülasyonu taramada, değişen fetal CRL ye göre sadece NT nin 95 persentilin üzerini almanın değerli olmayacağını ileri süren bir çok yayın vardır(58,59). NT, gestasyonel yaş ve maternal yaş birlikte değerlendirildiğinde Down sendromu riskinin daha emniyetli şekilde tayin edilebileceği ileri sürülmüştür(45)

NT kalınlığı ölçümünde sonografistlerin eğitim düzeyi, farklı çalışmalarda farklı sonuçların alınmasında önemli bir etkindir. NT ölçme ve tekrar tekrar ölçüldüğünde aynı sonuçları almak için eğitim gereklidir. Braithwaite'in yayınına göre **en iyi sonuçlar, transabdominal yoldan 80, transvaginal yoldan 100 ölçümden sonra alınabilmektedir (16).**

Eğitim alan sonografistin motivasyonu da önemlidir. Gözlemsel olarak yaklaşan sonografistlerle (sonuçlarla ilişkisiz, sadece ölçüm yapan= Observational grub), klinik pratikte bunu uygulayan, ölçümleri kaydeden grub (=intervational grub) karşılaştırıldığında ölçümleri kaydeden grubun tüm ölçümlerde %100 başarılı iken diğer

grub %85 gibi daha düşük oranda başarılı olabilmışlardır. Ölçümleri kaydeden grubun >2.5mm den olgularının sayısı %2.3 iken, diğer grubun NT >2.5mm olarak saptadığı olguların sayısı %12 gibi yüksek oranda saptamışlardır (Gözlemsel sonografistlerin f(+) oranı yüksek)(58).

Aynı eğitimi alan sonografistler dikkatli ölçüm yapıp kaydetse de sonografistin kendi ölçümleri arasında ve diğer sonografistin aynı hastada ölçüm yaptığında ölçümlerde yine de farklılık mevcuttur. Bu da vakaların %95'inde 0.5mm den daha küçük değerler saptanmıştır(60).

Bizim çalışmamızda da her bir hasta için 3 ideal ölçüm alındığında aynı kişi tarafından yapılan ölçümler arasında bu **literatür bilgisi ile uyumlu olarak 0.5 mmden daha az fark vardı.**

Bernardio ve arkadaşlarının çalışmasına göre uygun görüntünün sağlanması ve caliper yerleşiminin otomasyonu ile ölçümlerde ki farklılıklar azaltılabilir. İki iyi ölçüm mevcutsa, diğerine göre en iyi planda olan alınmalıdır(61). Herman ve arkadaşlarının çalışmasında aynı görüntü de caliperların iki nokta üzerine konması (on-to- on) ile biri noktanın üzerine diğerinin dışına konması (on-to-out) arasında, fetal boyut ve NT kalınlığı ile direkt ilişkili olarak 0.90mm kadar fark saptanmıştır(17). Bu iki ölçüm sonuçları, risk hesaplanmasında dikkate değer sonuç farklılıkları verebileceği sonucuna varmışlardır. Bizde çalışmamızda tüm hastalarımızda caliperları iki nokta üzerine yerleştirdik.

Rutin pratikte sadece NT ölçümünü kullanarak tarama yapan 9 çalışma tabloda gösterilmiştir(62).

Otorler	Gebelik haftası	N	Ölçümde Başarı	NT Cutt-of	FPR	Trizomi21 saptama oranı
Pandya 1995	10-14	1763	100 %	>2.5	3.6%	4 de 3 (75%)
Szabo 1995	9-12	3380	100%	>3	1.6%	31 de 28 (90%)
Bewley 1995	8-13	1704	66%	>3	6.0%	3 de 1 (33%)
Bower 1995	8-14	1481	97%	>3	6.3%	8 de 4 (50%)
Kornman 1996	8-13	923	58%	>3	6.3%	4 de 2 (50%)
Zimmerman1996	10-13	1131	100%	>3	1.9%	3 de 2 (67%)
Taipale 1997	10-16	10010	99%	>3	0.8%	13 de 7 (54%)
Hafner 1998	10-14	4371	100%	>2.5	1.7%	7 de 4 (57%)
Pajkrt 1998	10-14	1547	96%	>3	2.2%	9 da 6 (67%)
Theodoropoulos1998	10-14	3550	%96	95.pers.	3 %	11 de 10 (91%)
Snijders 1998	11-14	96127	%97	95.pers.	2.2%	326 da 234(72%)

Tablo(6): Fetal NT taramasının uygulandığı çalışmalar (FPR=False pozitif oran)

Kypros Nicolaides'e göre bu çalışmalardan (Tablo 6) önemli sonuçlar çıkmıştır.

- Rutin birinci trimesterde ultrasonda %96-100 NT ölçümü başarılı olmuştur. Başarıda birinci etken **gebelik haftasının 10-14 haftada olması, diğeri ise sonografistlerin ölçüm için motive olmalarıdır.** Dolayısıyla üç çalışmanın bize verdiği sonuç, 8 haftalık gebelikler de başlayan NT ölçümünün erken olduğu ve saptama oranını %50 lere düşürdüğüdür.
- Bewley (1995) ve Kornman'ın (1996) çalışmasında görülen ise NT ölçüm sonucundan haberi olmayan sonografistlerin NT başarılı ölçüm oranını %66 ve %58 lere düşürdüğüdür.

- **Cutt-off olarak belirli bir değ er alınmaktansa o haftaya yönelik 95.persentilin üzerinde ki değ erleri almak sensiviteyi artırmış ve yanlış(+) oranını düşürmüştür(62).**

Herhangi bir tarama testinin performansı hastalığın populasyonunda ki prevalansına bağlı olduğundan tarama testlerini geniş populasyonunda yapmak gereklidir. Yapılan  alışmalar genelde referans merkezleri olup, genelde riskli hastaların invaziv test uygulanması için gönderildiği yerler olduğundan bu konuda eleştiri almışlardır.  oğunlukta riskli grubun içerdiği hasta grupları olduğundan sonuçların geniş populasyonu yansıtmayacağını ileri sürmüşlerdir(45).

Ayrıca NT ile Down sendromu saptama oranı bu çalışmaların ortalama sonuçlarına bakarsak %70 dir. Ancak ortalamayı yükselten tablo(6) da ki son iki çalışmadır. Sadece diğer çalışmalar dikkate alınırsa **ortalama saptama oranı %50 dir.** Tripple testinin sensivitesinden daha azdır(45).

NT taramasını içeren çalışmalar farklı sensivite veren çalışmalar olmaları yanında, eleştiri alan bir noktada makalelerde ** alışma dizaynı hakkında yeterli bilgi i ermemeleridir.**  zellikle  l  doğan veya spontan abortuslu vakaların makalade açıklanmaması eleştiri almıştır. Örneğin Snijdersin çalışmasında 10-14 hafta arasında taranan hastaların %40 nın intrauterin ölüm veya spontan abortusla sonuçlandığı bildirilsede istatistiksel hesaplamada bunlar dikkate alınmamış ve sensivitenin daha yüksek çıkmasına sebep olmuştur(326 Downlının 268 inin yakalandığı =%82 olarak hesaplanmış). **Abortus ve exitus vakalarını da katarsak 443 Down olgusunun 268 ini saptamış olacağından sensivite %60 olacak ve ikinci trimester testinin sensivitesine eşit olacaktır(55).**

Malone ve arkadaşlarının NT ile ilgili çalışmaları değerlendiren yayınlarında, Down sendromu taramasında standart yeri olan testin halen tripple test olduğunu ve NT ile yapılan çalışmaların halen araştırmasal nitelikte olduğunu belirtmişlerdir(45) Bu sonuca da NT ile ilgili çalışmalarda, hasta populasyonun genel populasyonu yansıtmadığı genelde yüksek riskli hastalardan oluştuğu, gebe takiplerinin kromozom analizi sonrası ve post partum dönemde pediatrik takiplerin iyi olmadığı (NT

taramasının yakalayamadığı down sendromlular ?), ayrıca NT sine bakılan hastaların kromozom analizi öncesi spontan abortusla sonlananların hesaba katılmadığı için sonuçların belirtilen kadar iyi olmadığı görüşüne varmışlardır. Makalelerinde tripple test ile NT tarama sonuçlarının direkt karşılaştırılmaması gerektiği; NT nin birinci trimesterde tripple testin ikinci trimestere yönelik testler olup birinci trimesterde henüz aborte olmayan down sendromlu daha fazla olduğu için NT taraması ile daha fazla Down sendromlu yakalanmasının doğal olduğunu belirtmişler(45).

Malone ve arkadaşları (45) bazı eleştirilerinde haklı olsada haksız olduğu yanlar da vardır. Örneğin özellikle ‘seçilmemiş popülasyonda yapılan taramalar’ olarak yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birisi Frimley Park ve St. Peter’s çalışması(23) olup 10-14 haftalar arasında, NT > 2.5mm olan hastalar ve 35 yaşından büyük gebelere kromozom analizi uygulanmış ve NT sine bakılan hastaların %74 ü aynı hastanede doğum yapmış ve post partum takipleri yapılmıştır. Bu sürede 4 down sendromlunun da NT taraması ile prenatal teşhisi konabilmiştir.

Tripple test yıllardır yapılan standart bir testtir, sensitivitesi %60 dır. İkinci trimesterde yapılması tanının geç konması bakımından dezavantajdır. Sadece bir kan örneği ile sonuca ulaşmak gibi düşünülse de gestasyonal haftanın olduğundan daha erken (özellikle 8 günü aşan) kaydı, gestasyonal haftanın USG ile doğrulanmamış olduğu durumlarda yanlış pozitif çıkmakta, gereksiz invaziv girişim yapılarak, amniosentez komplikasyonu olarak sağlıklı fetüsler kaybedilebilmektedir.

NT ile ilgili araştırmaların sensitivitesi farklı sonuçlar olsa da;

- Son yılların geniş popülasyonda, eğitimli sonografistlerle, gebelerin NT ölçümünden sonraki gebelik seyrinin kaydedildiği ve bebeğinde yenidoğanda takiplerinin yapılarak kaydedildiği bir çok çalışma mevcut olup NT ve maternal yaşa bağlı taramalarda ki sensitivite %70-80 arasında değişmektedir.
- Maternal yaş, PAP-A, free B-HCG fetal NT ölçümü ile kombine edildiğinde sensitivite %90 nın üstüne çıkmaktadır.
- NT’nin ilk trimesterde uygulanması büyük bir avantajdır. Gebelik ilerlemeden tanı konabilmekte ve gebelik sonlandırılabilir.

- İlk trimesterde NT taraması için gelen hastaya fetal anomali açısından da tarama yapılabilmekte kranial defektler (anencephali, exencephali, acrania), kardiyak defektler, diaphragma hernisi, gastrointestinal sistem defektleri (gastroşizis, exomphalos), renal defektler, iskelet defektleri saptanabilmektedir.
- **Ayrıca Nukal translusensi artmış hastaların kromozomları normal de gelse bazı genetik sendromlarla ve geniş oranda değişen fetal anormalitelerle beraber olabildiğini destekleyen bir çok yayın vardır.** 10-14 hafta arasında, nukal translusensi artmış ancak kromozomları normal olarak rapor edilen hastaların literatürlerde en sık birlikte olduğu durumlar; major kardiyak defektler, diafragmatik herni, exomphalos, megasistis, body stalk anomalisi, acondrogonia, asfiktik torasik distrofi, Jarko-levin sendromu, Fryn's sendromu, hydrolethrus sendromu, Smits-Lemli-Opitz sendromudur(64).

Bizim çalışmamızda da Nukal translusensi artmış kromozomu normal olan hastamızda Multipl Pterygium sendromu saptadık.

Multipl pterygium sendromu, multipl kontraktür ve kistik higroma gibi bitişik, içinde halkaların olduğu weblerle seyreden bir sendromdur. Ekstremitelerde eklem yerlerinde fleksiyon kontraktürü, kistik higroma, polihidroamnios, hydrops, hipertelorizm, mikrognatia ultrasonla saptanabilen bulgulardandır. Etiyoloji olarak anormal kollegen gelişimi, anormal konnektif doku fonksiyonu, anormal lenfatik ve kas gelişimine bağlanmıştır. Bazı araştırmacılar da erken gebelikte intrauterin hareket azlığına bağlamışlarsa da neden tam açık değildir(65).

Bizim 5 nolu hastamızda, ilk olarak 13 haftalıkken septasız maksimum 10mm olan kistik higroma, beraberinde ellerin sürekli çene altında olması, hidrops (lomber bölgede cilt altı kalınlığı 4mm idi) ve hareket azlığı dikkat çekti. İdeal CRL ve NT ölçüm esnasında hareket etmesi beklenirken 20 dakikada hareket etmediği dikkati çekti. Onyedinci gebelik haftasında yapılan ultrasonografisinde ek olarak polihidroamnios saptandı. Kromozom analizi 46XY ile uyumlu idi. Bu sendrom bir çok vakada otozomal resesif geçişli olup, nadir vakalarda X'e bağlı geçiş gösteriyordu. Literatürü taradığımızda daha önceki gebeliğinde de multipl pterygium

sendromlu ex gebelik anamnezi olup ikinci gebeliğinde de aynı sendromlu hastalara rastladık(66,67,69,71). Ayrıca rekürren abortuslarla da seyredebildiği, orta trimester rekürren kayıplarda anomalilerle seyreden durumlarda hereditör bir neden olarak ayırıcı tanıda düşünülmesini öneren literatür bilgilerine rastladık(68,70).

Nukal translusens kalınlığının artışının tam nedeni belli değilse de lenfatik anormallikten kaynaklanabilir. **İçi sıvı dolu higroma ve hafif artmış nukal translusens belki de aynı anormalliğin iki ucu olabilir(72,81). Lenfatik anormallik, konjenital malformasyon olarak juguler lenfatik kanal ile internal juguler ven arasında iletişim yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir.** Kistik higroma ya da artan nukal translusensin gerilemesi, birinci trimesterde olan anormalliğin ikinci trimesterde yok olmasına, yeni kollateral lenf yollarının açılmasına bağlanabilir(73).

Wilson ve arkadaşları da NT kalınlık artışı ile ilgili varyasyonları 4 bölüme ayırmıştır(74).

1. **Lokalize Nukal sıvı**
2. **Diffuz Nukal sıvı**
3. **Kistik higroma**
4. **Fetal hidrops**

Kistik higroma ile seyreden gebeliklerde %49 oranda normal karyotip saptanırken, fetal kromozom anomalisi % 51 oranında saptanır. **En sık birlikte olan anomaliler de %33 oranında Turner sendromu iken %15 oranında Down sendromudur(75,81).** Birinci trimesterde nukal higromalı normal karyotipli hastalarda prognozun çok iyi olduğu, bu gebeliklerin %80' ninin üçüncü trimestere geldiği saptanmıştır. Kistik higromalı gebeliklerde prognozu gösterme de septa varlığı, kromozom sonuçları, higromanın volumunun ($70cc^3 < volum < 70cc^3$) etkisi karşılaştırıldığında en önemli faktörlerin **kromozom anormalliğinin olmaması ve septanın olmaması olduğu görülmüştür(76,77,78,79)**

Bizim 3 nolu hastamızda da septalı, ancak kromozomları normal ve volumu 70 den küçük, ikinci trimesterde gerilemiş olan higroma literatür bilgileri ile uyumlu

olarak prognozu iyi seyretti. İkinci trimesterde spontan olarak gerilediği saptandı. Yapılan ekokardiografide ve ayrıntılı II. Düzey ultrasonda ek anomali saptanmadı. Kistik higromanın spontan gerilemesi ve beraberinde ek anomali olmaması da iyi prognoz göstergelerinden kabul edildiğinden bu hastamızın prognozu literatür bilgileri ile uyumlu olarak iyi oldu(78,79).

Kistik higromalı 5 nolu hastada ise septasız ve kromozomları normal olsa da volumun 70cc den büyük olması, ek başka anomalilerin olması prognozun kötü olabileceğini gösteriyordu. Sonuçta gebelik, kromozomları normalde olsa kistik higroma, polihidroamnios, multipl kontraktür, hidrops bulguları nedeniyle 2. trimesterde sonlandırıldı.

Bir vakamızda 12 haftada yapılan NT taramasında mesane büyüklüğü dikkat çekici idi. Anterior-posterior boyut 16mm idi. NT 1.7 olarak saptandı. Background riski ve NT kalınlığına göre kromozom anomali riski 1/300 den düşüktü. Megasistis olarak değerlendirdiğimiz hastaya ikinci trimesterde amniosentez yaptığımızda kromozomlarını normal saptadık. II. Düzey ultrason taramasında ek anomali saptanmadı, ayrıca mesane büyüklüğü gerilemiş olup, ant-post çap 3mm idi. Favre ve arkadaşlarının çalışmasına göre 11-15 hafta arasında rastlanan erken fetal megasistis yüksek oranda ek anomalilerle birlikte idi(82). Ek olarak NT artışı, higroma, omholosel ve özellikle intestinal anomalilerle birlikte olabilirdi. Bizim vakamızda olduğu gibi sadece dilate mesanenin olduğu nadir vakalarında saptandığı bildirilmektedir(83,84).

Thalasemili fetüslerde NT artışı var mıdır? Lam ve arkadaşları homozigot alfa-talasemili anemik fetüslerde yaptıkları taramada bulunan NT MOM değerlerini o haftaya göre olması gereken MOM değerleri ile karşılaştırdıkları zaman yaklaşık %19 kadar daha fazla bulmuşlardır(85). Bu klinik olarak önemsiz olabilecek 0.3-0.4mm kadar farka karşılık gelmiştir. Bu artış fetal anemi ile açıklanabilirse de yine de artan NT değerlerinde kromozom anomali ihtimaline karşı dikkatli olunması önerilmektedir. Bizim vakalarımızdan 2 hastamızda daha önceki yaşayan çocukları thalasemi majör olan, taşıyıcı olan anneler vardı. CVS sonucunda thalasemi majör saptanan fetüsde 13 haftalıkken yapılan NT kalınlığı 1.2mm idi. Gestasyonal haftaya

göre CRL artmış olabilecekken 13 haftaya göre 5. persentile yakın bir değer saptadık. Bu değer kromozom anomali riskini olabildiğince azaltmıştı. Belki de bu fetüs anemi henüz başlamamıştı. Kromozom analizi 46XX ile uyumlu idi.

NT kalınlığı artmış kromozomları normal hastalarda, fetal anormalitelerin olmasına sekonder prognozun kötü olduğu saptanmıştır. Artan NT kalınlığı ile birlikte mis abortus ve perinatal ölüm oranının artması, NT kalınlığını ölçen bir çok araştırmanın ortak bulgusu olarak saptanmıştır. NT kalınlığı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Tablo (6)da NT arttıkça canlı sağlıklı doğum oranının azaldığını görüyoruz(64,87,88).

NT kalınlığı	Canlı sağlıklı doğum
< 4.5mm	→ %90
4.5-6.4mm	→ %80
>6.5mm	→ %45

Tablo(6) NT kalınlığı arttıkça prognoz kötüleşmekte

Kypros Nicolaides bu sonuçlara göre, NT kalınlığı artmış fetüsün ailesine bilgi vermenin yararlı olacağını ve sonografistin gebeliğin takibinde dikkatli olması gerektiğini belirtiyor. Tabii ki artmış NT kalınlığında, önce beraberinde anomali aramaktan çok kromozom anomalisinin ekarte edilmesini öneriyor(64).

Bizim çalışmamızda da NT kalınlığı 4.5 mm den küçük olanların prognozu iyi idi. NT si <4.5mm olan hastalarımızda %80 oranında canlı sağlıklı doğum gerçekleşti. NT kalınlığı >6.5mm olan hastalarımızda ise canlı sağlıklı doğum %50 gibi düşük oranda idi.

Artan NT nedenini araştıran pek çok çalışma vardır. Öne sürülen, fetal boyunda ki subcutanoz ödemin altında yatan mekanizmanın tek olmadığıdır. Olabilecek mekanizmalar(90, 91,92,94,95);

1. Kalp ve büyük arter anomalileri ile birlikte olan **kardiak yetmezlik**

2. **Venöz konjesyon;** Amnion rüptürünü takiben fetal vücuda basıyla baş ve boyunda oluşan konjesyon, yada diafragmatik herni nedeniyle superior mediastinal kompresyon sonucunda yada iskelet displazilerinde olduğu gibi dar göğüs sonucunda oluşan venöz konjesyon,
3. Değişik **nöromuskuler hastalıktan** dolayı fetal hareketin azalmasından dolayı **lenfatik drenaj yetersizliği,**
4. **Lenfatik sistemin** geç ya da **anormal gelişimi,**
5. **Subkutanöz dokuyu** değiştiren tüm durumlar.

Birinci trimesterde NT kalınlığının ortalama %78 olan sensitivitesini artırmak için birinci trimester maternal serum biokimyası ile kombine edildi. **PAP-A 'nın tek başına down sendromu saptama oranı %42 iken B-HCG nin ise tek başına %25 idi(96,97,98).** Ayrıca her iki markerda NT kalınlığından bağımsız parametrelerdir. Kombine edildiklerinde ikinci trimester serum biokimyası ile tripple test kadar (%55-%63)down sendromu saptama oranı elde edilmiştir(99,100). PAPP-A , f-BhCG, NT kalınlığı ve maternal yaş ile kombine edildiğinde **Down sendromu saptama oranı %89 (yanlış pozitiflik oranı %5 iken) lara ulaşmaktadır(101).** Krantz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise aynı kombinasyonla %5 yanlış pozitif oranıyla, Down sendromu saptama oranı %91 olarak saptanmıştır(103).

Bu tarama testlerinin 100 Down sendromludan 89 unu yakalayabilmesi gerçekten mutluluk verici bir olaydır. Ayrıca birinci trimester biokimya testlerinin yeni bir teknikle kan örnekleme ile 30 dakika için de sonuç alınması, NT kalınlığının aynı gün bakılarak hastanın yaşında katıldığı bir paket risk hesaplanması sonucunda, eğer riskli ise invaziv testin (CVS, erken amniosentez) uygulanarak kısa sürede sonuç elde edilmesi, **OSCAR klinikleri** ile (One-stop-clinics for early assesment of fetal risk) belki de mümkün olabilir(102). İlk kez gebelik kontrolü için gelen hastaya kısa sürede tanının konması ve gebeliğin birinci trimesterde iken sonlandırılması ile gerçekten anne için çok daha az travmatik müdahale oluşturacaktır.

SONUÇLAR

Birinci trimesterde, NT kalınlığı ölçümü ve maternal yaşı kombine olarak kullanılması Down sendromunu saptamada ki değerini araştıran çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda ki şekilde özetlenebilir;

- Kromozomu normal gebeliklerde CRL artışıyla (gebelik haftası) NT kalınlığı artmaktadır. Riski 1/300 den düşük gebeliklerde NT ve CRL arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.006$ $p<0.05$).
- NT kalınlığı, yaştan bağımsızdır. Yaşın ilerlemesi ile NT kalınlık artışı arasında ki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.2 > p=0.05$).
- NT ve maternal yaşı kombine edilmesiyle hesaplanan kombine riskte, riski artmış olanların (risk oranı $>1/300$) oranı %7.7,
- NT ve maternal yaşa göre hesaplanan kombine riskte riskli saptanan en küçük NT kalınlığı 2.2mm, en yüksek NT kalınlığı 10mm idi.
- Kombine riske göre riskli saptanan olgular tüm olguların %7.7 si olup, bu hastaların %71 ne uygulanan invaziv test sonucunda kromozom analizi normal olarak saptandı.

- NT kalınlığı ve maternal yaşa göre riski artmış hastalarda NT kalınlığının mm olarak artmasıyla korele olarak prognoz kötü idi. NT kalınlığı >4.5mm den olan hastalarda canlı sağlıklı doğum %50 oranında bulundu.
- NT kalınlığı ve maternal yaşa göre riski artmış hastalarda NT<4.5mm ise prognoz çok daha yüz güldürücü olup canlı sağlıklı doğum oranı bu grubda %80 olarak saptandı.
- NT kalınlığı ve maternal yaşa göre riskli görülmeyen hastalarda prognoz çok iyi idi. Olguların %84 de NT kalınlığı ve maternal yaşa göre Down sendromu riski <1/300 idi. Bu hastaların tümü (%100) canlı ve anomalisi olmayan çocuklar doğurdu.
- 11-14 hafta arasında NT ölçümü yapılması, bu haftalarda anomali taraması içinde bir fırsattır. Biz tüm hastalarda %2.3 oranında anomali saptadık(Megasistis, Multipl pterygium sendromu).
- Kromozom anomalisi olmayıp, NT kalınlığı artmış hastalarda kardiyak defektler, iskelet anomalileri ile birlikte olabilen genetik sendromların rastlanma olasılığı artmıştır. Bizim NT kalınlığı 10mm olup, basit kistik higroma saptadığımız hastada, polihidroamnios, hidrops, hareket azlığı, ellerin sürekli çene altında olması ile dikkat çeken üst ekstremité kontraktürü bulguları ile Multipl pterygium sendromu ile uyumlu idi.
- NT kalınlığının Down sendromlu fetüsleri saptayabilmede ki etkinliği bu çalışma da saptanamadı. Bunu hasta popülasyonumuzun dar olmasına bağlıyoruz. Bu tür tarama testleri düşük ve yüksek riskli hasta gruplarının tümünü içeren geniş popülasyonlarda yapılmalıdır.

ÖZET

Down sendromu ciddi mental retardasyonla birlikte seyreden, doğumda ki prevalansı **700 doğumda bir** olan kromozomal anomalilerindendir. Down sendromlu çocuk, miada kadar gelip canlı doğabildiği vakit **mental retardasyonu ve konjenital anomalileriyle sosyal ve ekonomik olarak büyük bir problemdir.**

1970 lerde başlatılan ilk tarama testi **maternal yaştır. Ancak 35 yaş sınır alındığında Down sendromlu çocukların ancak %30 nu belirleyebilmektedir.** Yirmi yaşında miad bir gebede yaşa bağlı Down sendromu olasılığı yaklaşık 1/1500 iken, 35 yaşında 1/350 , 40 yaşında ise 1/90 dır. Bu oranlardan anladığımız **20 yaşında da Down sendromlu çocuk doğurulabilir ve 40 yaşında da doğuranların çoğu da Down sendromu olmayan çocuk doğurur.** Maternal yaştan tek başına Down sendromunu taramada yetersiz kaldığı açıktır.

1980 lerin sonlarına doğru ileri maternal yaşa ek olarak maternal dolaşımına geçen bazı fetoplesental hormonların ölçülmesini de içine alan bir tarama metodu (=triple test) kullanılmaya başlanmıştır. **Tek başına maternal yaştan daha etkin olan bu testin sensivitesi %60 dır.** Triple test yıllardan beri uyguladığımız bir standart bir test iken, sonuçta bir takım problemler ile de birliktedir. **Triple test yaklaşık %30- 40 oranında Down sendromlu olguyu kaçırmaktadır. Yanlış pozitiflik oranı %5 olan triple test ile 1 Down sendromlu yakalamak için, yaklaşık 50 amniosentez yapmak gerekirken; sonuçta 200 amniosentezle 4 Down sendromlu olgu yakalarken 1 sağlıklı fetüs kaybedilmektedir.** Geç gestasyonel haftada uygulanmaktadır. **Down sendromlu fetüs yakalandığında gebeliğe alışmış bir anne ve hayalini kurduğu bebeği mevcuttur.** İkinci trimesterde terminasyon, birinci trimesterde ki terminasyona göre anne için daha çok travmatik ve komplikasyonlu olacaktır.

İkinci trimester tarama testi olan triple testin başarısı, Down sendromu taraması için halen sınırlıdır. Ancak ikinci trimester ultrason taraması ile Down sendromu markırlarının ultrasonografik olarak taranması da yine geç gestasyonel hafta sorununu getirir.

Birinci trimesterde uygulanan, sensitivitesi daha yüksek, daha az invaziv test yapılmasına yol açan, fetal nukal translusens (NT) kalınlık ölçümünü içeren ultrasonografik tarama testini doğurmuştur. Birinci trimesterde NT kalınlık artışı ile kromozom anomalileri arasında ki ilişki güçlü şekilde ortaya konmuştur.

- **NT ve maternal yaş kombine olarak Down sendromu taramasında kullanıldığında sensitivite %78 lere yükselmektedir. Tripple teste göre belirgin yüksektir.**

- **İlk trimesterde uygulanması, erken tanı ve gebeliğin yönetimi bakımından avantajdır.**

- **NT kalınlığı için bakılan hastaya, birinci trimester ultrasonografik anomali taramasının da yapılmasını sağlar.**

- **Kromozomları normal NT kalınlığı artmış hastalarda, kardiyak anomaliler ve genetik sendromlar daha sık rastlandığından bu tür fetal anomalilerin yakalanmasında rol oynar.**

- **NT kalınlık ölçümü ve maternal yaşa ek olarak birinci trimester maternal serum biokimyası (PAPP-A, f-B-hCG) eklenerek kombine kullanıldıklarında Down sendromu taramasında ki sensitivite % 89 lara ulaşmaktadır.**

- **NT kalınlık ölçümünde standartizasyon nedeniyle mutlak eğitim gerekliliği negatif bir özelliğidir. Ayrıca birinci trimesterde uygulanması zaten abortusla sonlanacak gebeliklerin saptanmasına yol açar.**

Biz NT kalınlık artışının Down sendromunu saptamada ki yerini saptamak amacıyla çalışmayı başlattık. Ancak NT kalınlık artışı ve maternal yaşa göre risk artışı olan hastalarımızın kromozom analizi normaldi. Bu sonucu hasta popülasyonumuzun dar olmasına bağlıyoruz. Bu tür tarama testleri daha geniş popülasyonlarda uygulanmalıdır. Ancak bizim çalışmamızın ve şu an sonuçlanmış araştırmaların sonucuna göre kromozom analizi normal olup NT kalınlık artışı olan hastalarda, daha sık fetal anomaliler ve genetik sendromlar olduğudur. Kromozomu normal olup NT kalınlığı artışı olan bu gebeliklerde NT kalınlığı arttıkça prognoz daha kötü olmaktadır. Bizim çalışmamızda kromozomu normal olan gebelerde NT kalınlığı 6.5mm den büyükse canlı sağlıklı doğum oranını %50, NT kalınlığı 4.5 den küçükse canlı sağlıklı doğum oranını %85 olarak saptandı.

Kaynaklar

1. Yankowitz J, Williamson R: Abnormalities of alpha- fetoprotein and other biochemical tests. In James DK(ed): High Risk Pregnancy. 2th ed. London, Saunders, 1999, p 153 2
2. Angela L. Scioscia M: Prenatal Genetic Diagnosis. In Creasy R, Resnik R(ed): Maternal-Fetal Medicine, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1999, p 44
3. Cuckle HS, Wald NJ: Screening for Down's Syndrome. In Butter W(ed): Prenatal Diagnosis and prognosis, London, Rjillilford, 1996, p 67.
4. Ermiş H, İbrahimoglu L, Nicolaides K: Gebelikte 10-14 haftaları arasında Trisomi Taraması, Jinekoloji ve Obstetrik Sürekli Eğitim Dergisi, 3:5-18, 1999
5. Nicolaides K: Early Fetal Sonography. In Şen C(ed): Embryonic- Fetal sonography. 1th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 1.
6. Down J: Observation on an ethnic classification of idiots. Lecture reports, London Hospital, 3:259:1866.
7. Fraser J. Mitchell A: Kalmuk idiocy. Report of case with autopsy, J Ment Sci, 98:169-79, 1876.
8. Nicolaides K: Calculation of risk for chromozomal defects. In Şen C (ed): Embriyonic –Fetal Ultrasonography. 1 th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 14
9. Dailey T. Dale B. Cohen J: Assosication between nondisjunction and maternal age in meiosis –II human oocytes, Am J Hum Genett: 59:176-200,1996.
10. Warburton D: Human female meiosis: New insights in to an error –prone process, Am J Hum Genet, 61:1-6, 1997.
11. Snijders R, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides K: Maternal age and gestation –spesific risk for trisomy 21, Ultrasound Obstet Gynecol, 10:356-67, 1999.

12. O. Neyzi, T. Ertuğrul, Kromozomlar ve Anomalileri: Otozomal Trizomi Sendromları: Down Sendromu. In O. Neyzi (ed): Pediatrics. 1th Ed. Istanbul, Nobel, 1990, p 125
13. Wald N, Cuckle H: Biochemical screening. In Cuckle H(ed): Prenatal Diagnosis. 2th ed. London, Saunders, 1999, p 563.
14. Nicolaides K. :Nuchal Translucency and Chromozomal Defects: Nuchal Translucency Measurement. In Şen C (ed). Embriyonel –Fetal Ultrasonography, 1.th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p14.
15. Pandya PP, Nicolaides KH, Altman D.; Brizot ML, Pettersen H: Repeatability of Measurement of Fetal Nuchal Translucency Thickness, Ultrasound Obstet Gynecol, 5:334-37, 1995.
16. Braitwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thomson PJ, Economides DL: Nuchal Translucency Measurement: Training of potential examiners, Ultrasound Obstet Gynecol, 8:192-95, 1996.
17. Whitlow BJ, Economides DL: The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester, Ultrasound obstet Gynecol, 11:258-61, 1998.
18. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJM, Nicolaides KH: The implementation of first trimester scanning at 10-13 weeks gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units, Ultrasound Obstet Gynecol, 5:2025-29, 1996.
19. Nicolaides KH, Brizot ML, Byrne D, Mansur C, Marks K: Fetal Nuchal Translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy: Br Med J, 304:867-69, 1992.
20. Nicolaides K: Nuchal translucency and Chromosomal Defects- Observational studies. In Şen C (ed): Embriyonel –Fetal Ultrasonography. 1.th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 18.
21. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaides KH: First Trimester Fetal Nuchal Translucency Thickness and risk for trisomies, Ultrasound Obstet Gynecol, 84:420-23, 1994.
22. Zimmerman R, Hucha A, Salvoldelli G, Binkert F, Acherman J, Grudzinkas JG: Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities, Br J Obstet Gynaecol, 103:1009-14, 1996.

23. 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, *Br. J Obstet Gynaecol*, 102: 957-62, 1995.
24. Pandya PP, Kondylis A, Hillbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5:15-9, 1995.
25. Nicolaides K: Screening by a combination of maternal age and fetal NT. In Şen C (ed). *Embriyonel -Fetal Ultrasonography*. 1. th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 22.
26. Noble PL, Abrahams HD, Snijders RJM, Sherwood R, Nicolaides KH: Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free B-hCG and fetal nuchal translucency thickness, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 6:390-5, 1999.
27. Spencer K, Souter V, Snijder R, Nicolaides KH: A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13(4):231-7, 1999.
28. Madazlı R: Tripple test nedir, *Perinatoloji Dergisi*, 7:1-2, 1999.
29. Yuval Y, Michele C, Ralph L: Second- trimester maternal serum marker screening: Maternal serum AFP, B-hCG, Estriol and their various combinations as predictors of pregnancy outcome, *Am J Obstet Gynecol*, 181(4): 968-74, 1999.
30. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH: Maternal serum AFP measurement: a screening test for Down syndrome: *Lancet*, 1:926-9, 1994.
31. Wald NJ, Cuckle HS, Densenm JW: maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy: *British Medical Journal*, 297:1438-42, 1988.
32. Nicholas, Wald, James, Densenm, Philip: Prenatal screening for Down's syndrome using Inhibin-A as serum marker, *Prenatal diagnosis*, 16:143-53, 1996.
33. Cuckle, Wald, Thomson: Estimated a woman's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum AFP level; *Br J. Obstet. Gynaecol*, 94:387-402, 1987.
34. Cuckle, Holding, Jones: Maternal serum inhibin levels in second- trimester Down's syndrome pregnancies, *Prenat Diagn*, 14:387-90, 1994.

35. Lütfü Sabri Önderoğlu: Fetal İnvaziv Girişimler. In Kişnişci HA (ed): Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1 th ed. Istanbul, Güneş, 1996, p 1532.
36. Canadian Colborative CVS -Amniosentesis Clinical Trial Group: Multicenter randomised clinical trial of chorion Villus sampling and amniocentesis; Lancet, 1:7, 1989.
37. Froster UG, Baird PA: Limb Reduction defect in babies exposed to chorion villus sampling, Lancet, 343:1069-71, 1994.
38. Bahado, MD, Deren, Hunter, Copel: Risk of Down syndrome and any clinically significant chromosome defect in pregnancies with abnormal triple-screen and normal targeted ultrasonographic results, Am J Obstet Gynecol, 175:825-9, 1996.
39. Cuckle H, Nanchahal K, Wald N: Birth prevalence of Down syndrome in England and Wale. Prenat Diagn 1991; 11:29-34.
40. Dupont A, Vaeth M, Videbech P: Mortality and life expectancy of Down's syndrome in Denmark, J Ment Defic Res, 30:111-20, 1986.
41. Abramowicz Mj, Reynolds T, Vamos E, Zimmermann R: Screening for chromosome and genetic abnormalities, In Kurjak A (ed): Textbook of perinatal Medicine, The Parthenon Publishing Group, London, 1998, p 610.
42. Conde A, Agudelo A, Kafury CK: Tripple-marker test as screening for Down syndrome: a meta analysis, Obstet Gynecol Survey, 53:369-75, 1988.
43. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A: Antenatal screening for Down's syndrome, J Med Screen, 4:181-196, 1997.
44. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Maternal serum screening. Washington, The college, Technical Bulletin No:228, 1996.
45. Fergal D, Malone MD, Richard I, Berkowitz, MD, Jacob A. Canick PhD: First trimester screening for aneuploidy; Research or standard of care? AmJ Obstet Gynecol, 8:490-96, 2000.
46. Vintzileos AM, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography, Am J Obstet Gynecol, 172:837-44, 1995.
47. Nicolaides K: Defects and Syndromes in Chromosomally Normal fetuses with Increased Nuchal Translucency Thickness at 10-14 weeks of gestation. In Şen C (ed) Embriyonic –Fetal Ultrasonography. 1.th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p:65.

48. 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, *Br J Obstet Gynaecol*, 102:957-62, 1996.
49. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM: First Trimester Sonografik detection of Chromosomal abnormalities in an unselected population, *Br J Obstet Gyneacol*, 105:58-62, 1998.
50. Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC: Effect of first trimester nuchal translucency on second trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10:261-264, 1997.
51. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makridimas G: Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age, *Prenat Diagn*, 18:133-137, 1998.
52. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC: First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome, *Br J Radiol*, 72:946-8, 1998.
53. Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D, Puech F: Nuchal translucency screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations: Multicenter study, *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 28:538-43, 1999.
54. Scott F, Boogert A, Sinosich M, Anderson J: Establishment and application of a normal range for nuchal tarnslucency across the first trimester. *Prenat Diagn*, 16:629-34, 1999.
55. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH: Multicenter project on assesment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation, *Lancet*, 351:336-7, 1998.
56. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides K: Using fetal nuchal translucency to screen for congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study, *British medical Journal*, 318:81-5, 1999.
57. Biagotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariatì E: Comparison between two methods of standartization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first trimester screening for trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9:248-52, 1997.

58. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH: First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population, *Br J Obstet Gynaecol*, 102:386-8, 1995.
59. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De wolf BT, Heringa MP, Mantigh A: Nuchal Translucency can not be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice, *Prenat Diagn*, 16:797-805, 1996.
60. Schacter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E: The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy, *Prenat Diagn*, 18:281-286, 1999.
61. Bernardino F, Cardoso R, Montenegro N, Bernardes J: Semiautomated ultrasonographic measurement of fetal nuchal translucency using a computer software tool, *Ultrasound Med Biol*, 24:51-54, 1998.
62. Nicolaides K: Nuchal Translucency and chromosomal anomalies, *Observational Studies; Implementation of NT screening in routine practice*. In Şen C. (ed) *Embryonal –Fetal Ultrasonography*. 1.th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 18.
63. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides K: Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation, *Br. J Obstet Gynaecol*, 102:957 –62, 1995.
64. Nicolaides K: Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. In Şen C. (ed). *Embryonal –Fetal Ultrasonography*. 1.th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 64.
65. Beryl R. Benaceraf, MD: Multipl Pterygium sendrome (Lethal Type). In Benaceraf MD(ed): *Syndromes*. 1th ed. Boston, 1998, p 65.
66. Zeitune M, Fejgin MD, Abramowicz J, Ben Aderet: Prenatal diagnosis of the pterygium syndrome, *Prenat Diagn*, 8:145-149, 1988.
67. Smulders CE, Vonsee HJ, Zandvoort JA, Fryns JP: The lethal multipl pterygium syndrome: Prenatal ultrasonographic and postmortem findings; a case reports, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 35:283-9, 1990.
68. Lockwood C, Irons M, Troiani J, Kawada C, Chaudhury A, Cetrulo C: The prenatal sonographic diagnosos of lethal multipl pterygium syndrome: a heritable cause of recurrent abortion, *Am J Obstet Gynecol*, 159:474-6, 1988.

69. Makop A, Cox JN, Stormann C, Delozier CD: Lethal multipl pterygium sendrome: report of a new case with hydranencephaly, *Am J Obstet Gynecol*, 234:321-38, 1998
70. Martin NJ, hill JB, cooper DH, O'Brien GD, Masel JP: Lethal multipl pterygium syndrome: three consecutive cases in one family. *Am J Med Genet* 24:295-304, 1986.
71. Fryns JP, Vanderberge K, Moerman P, Van den Berghe H: Cystic hygroma and multipl pterygium sendrome, *Ann Genet*, 27:252-3, 1984.
72. Beryl R. Benacerraf M.D: Fetal Abnormalities with Borderline Significance; First Trimester Nuchal Translucency. In Benacerraf MD(ed): *Ultrasound of Fetal Syndromes*. 1th ed Boston, first edition:408-9.
73. Bernard P, Chabaud JJ, Le Guern H, Le Bris MJ, Boog G; Cystic hygroma of the neck. Antenatal diagnosis, prognostic factors, management. 42 cases: *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 20:487-95, 1991.
74. Wilson RD, Venir N, Farquharson DF: Fetal nuchal fluid -physiological or pathological- in pregnancies less than 17 menstruel weeks, *Prenat Diagn*, 12:755-763, 1992.
75. Trauffer PM, Anderson CE, Johnson A, Heeger S, Morgan P, Wapner RJ: The naturel history of euploid pregnancy with first trimester cystic hygromas, *Am J Obstet Gyneacol*, 170:1279-84, 1994.
76. Rosati P, Guariglia L: Transvaginal ultrasound detection of septated and non-septated cystic hygroma in early pregnancy, *Fetal Diagn Ther*, 12:132-5, 1997.
77. Szabo J, Gellen J, Szemere G: First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5:161-3, 1995.
78. Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR: Nuchal Translucency or cystic hygromas in first- and early second- trimester fetuses: prognosis and outcome, *Obstet Gyneacol*, 82:43-8, 1993.
79. Macleod AM, McHugo JM: Prenatal diagnosis of nuchal cystic hygroma, *Br J Radiol*, 64:802-7, 1991.
80. Shulman LP, Rafat NA, Mace PC, Emerson DS, Emerson DS, Felker RE, Simpson JL, Elies S: Significance of septations in isolated fetal cystic hygroma detected in the first trimester, *Prenat Diagn*, 14:223-6, 1994.

81. Descamps P, Jourdain O, Paillet C, Toutain A, Pourcelot D, Gold F, Castiel M, Body G: Etiology, prognosos and management of nuchal cystic hygroma: 25 new cases and literature review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 71:3-10, 1997.
82. Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I: Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14:402-6, 1999.
83. Jeanty P: Neck and Chest. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (ed): *Sonography In Obstetricss and Gynecology Principles&Practice*. 5th ed. United States of America, Prentice-Hall International Inc, 1996, p 393.
84. Currerino G: The genitourinary tract. In Silverman FN (ed): *Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis*. 8 th ed. Chicago, Year book, 1985, p 1690.
85. Herman A, Dreazen E, Samandarov A, Bukovsky Y, Weinraub Z, Maymon R: On-to-on versus on-to-out nuchal translucency measurements, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:126-30, 2000.
86. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G: Assesment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetüses at a single centre, *Fetal Diagn Ther*, 15:170-3, 2000.
87. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K: Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women, *Prenatal Diagn*, 18:29-34, , 1998.
88. Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf Br: First trimester isolated fetal nuchal translucency: significance and outcome, *J Ultrasound Med*, 16:101-5, 1997.
89. Bilardo CM, Pajkrt E, Graff IM, Mol BWJ, Bleker OP; Outcome of fetüses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype, *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:401-6, 1998.
90. Jauniaux E, Hertzkovitz R, Hall JM: First trimester prenatal diagnosos of a thoracic lesion associated with fetal skin edema, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:74-7, 2000.
91. Chaoui R, Machlitt A, Tensted C: Prenatal diagnosis of ventriculo-coronary fistula in a late first trimester fetus presenting with increased nuchal translucency, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:160-2, 2000.

92. Devine PC, Malone FD: First trimester screening for structural fetal abnormalities nuchal translucency sonography, *Semin Perinatol*, 23:382-92, 1999.
93. Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Weinraub Z, Herman A: Outcome in fetuses with increased nuchal translucency thickness, *J Perinatol*, 136:851-5, 1999.
94. Markenson G, Correia LA, Cohn G, Bayer L, Kanaan C: Parvoviral infection associated with increased nuchal translucency: a case report, *J Perinatol*, 20:129-31, 2000.
95. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A.: Screening of maternal serum for fetal Down syndrome in the first trimester, *N Engl J Med*, 338:955-6, 1998.
96. Spencer K, Nicolaides KH: First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in discordant twins using fetal nuchal translucency thickness and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A, *Prenat Diagn*, 20:683-4, 2000.
97. Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH: Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation, *Prenat Diagn*, 20:495-9, 2000.
98. Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, Agata A, Vanzi E, Cariata E: First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum translucecy thickness: *Br J Obstet Gynaecol*, 105:917-20, 1998.
99. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM: Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters, *Br J Obstet Gyneacol*, 104:811-7, 1997.
100. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K; A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13:231-7, 1999.
101. Nicolaides K: Nuchal Translucency and maternal serum biochemistry. In Şen C. (ed). *Embriyonic -Fetal Ultrasonography*. 1th ed. Istanbul, Nobel, 1999, p 29
102. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN: First trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency, *Obstet Gynecol*, 96:207-13, 2000.