

Fetal kromozom bozukluklarının ultrasonografiyle belirlenmesi

Sadık Tamsel, Süreyya Özbek, Gülgün Demirpolat

ÖZET

Tarama testleriyle yüksek risk tespit edilen gebeliklerde, kromozom bozukluklarının prenatal tanısı için girişimsel testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde majör kromozom anomalilerinin etkili taramasının mümkün olduğunu gösteren sağlam kanıtlar bulunmaktadır. Bazı biyokimyasal belirteçlerin yardımıyla kromozom anomalilerinin %90'ına yakını teşhis edilebilmektedir. Bu makalede nukal saydamlık, nazal kemiğin görüntülenmesi ve nukal cilt katlantısı kalınlığı gibi önemli sonografik kromozom anomalisi belirteçlerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

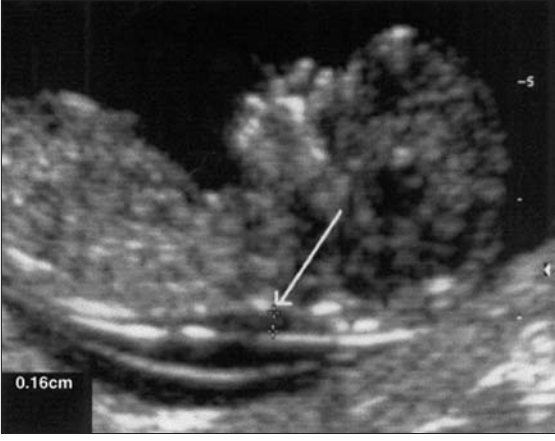
Anahtar sözcükler: • nukal saydamlık • nazal kemik • nukal cilt katlantısı kalınlığı • ultrasonografi

Son 30 yılda, kromozom anomalileri ve diğer anomaliler için noninvazif prenatal tanı yöntemlerinin geliştirilebilmesi amacıyla geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır. Ancak bugün gelinen noktada, yakın gelecekte girişimsel testlere duyulan ihtiyacın yerini noninvazif tanı yöntemlerinin alacağını düşünmek gerçekçi değildir. Bu nedenle, girişimsel testler sadece kromozom anomalileri açısından yüksek riskli sayılan gebeliklerde uygulanmaktadır. Bu makalede, fetal kromozom anomalilerinin çok güçlü birer habercisi olma potansiyelleri olan; nukal saydamlık, nazal kemik ve nukal cilt katlantısı kalınlığı gibi prenatal fetal sonografik belirteçleri derledik.

Nukal Saydamlık (*Nuchal Translucency*, NT)

NT, fetal boynun arkasındaki subkutan sıvı toplanmasının ultrasonografik görünümüdür. İlk trimesterde fetal NT terimi sıvı toplanmasının septalı olup olmadığına, boyunda sınırlı olup olmadığına ya da tüm fetüsü kaplayıp kaplamadığına bakılmaksızın kullanılır (1). Artmış NT kalınlığı patofizyolojisini irdeleyen birçok hipotez mevcuttur ve bu sonografik belirteçle ilgili eşlik eden tüm anomalilerin altında tek bir ortak etyolojinin yatması olası değildir. Yapısal malformasyonlara ikincil kalp yetmezliği, hücrelerarası matriks anomalileri, (bazı nöromusküler defektlere bağlı fetal hareket bozuklukları nedeniyle oluşan) lenfatik drenaj kusurları, fetal anemi veya hipoproteinemi ve anemi veya kalp disfonksiyonu ile seyreden konjenital enfeksiyonlar muhtemel etyolojiler içerisinde yer alır (1-3).

Güvenilir bir NT ölçümü ortaya koymak; uygun bir eğitimden ve farklı uygulayıcıların ölçümleri arasında tutarlılık sağlanması için, standart tekniğe bağlı kalmaktan geçer. Fetal NT ölçümü için en uygun gebelik yaşı 11. hafta ile 13. hafta+6 gün arasındadır. Fetal baş-popo uzunluğu (*crown-rump length*, CRL) en az 45 mm, en çok 84 mm olmalıdır. NT ölçümü için görüntüye sadece fetüsün başı ve toraksın üst kısmı dahil edilmelidir. Büyütme oranı (magnifikasyon) mümkün olduğunca büyük tutulmalıdır. CRL ölçümü için fetüsün iyi bir sagittal kesiti alınmalı ve NT, fetüs nötral pozisyondayken ölçülmelidir. Servikal omurları örten deri ve yumuşak doku arasındaki subkutan saydamlığa ait maksimum kalınlık ölçülmelidir (Şekil 1-5). Ultrason cihazının elektronik işaretleyicileri (*calipers*) NT kalınlığını gösteren çizgiler üzerine yerleştirilmelidir (4, 5).



Şekil 1. On üç haftalık normal kromozom yapısına sahip bir fetüste, ultrason eşliğinde nokal saydamlık (NT) ölçümü (1.6 mm). Uygun bir NT ölçümü için gerekli teknik, şekilde görülmektedir: yeterli bir magnifikasyon, mid-sagittal plan, nötral boyun pozisyonu, fetüsün bedenine dik biçimde, içte içe yerleştirilmiş elektronik işaretleyiciler (beyaz ok).



Şekil 2. Normal kromozom yapısına sahip bir fetüsün mid-sagittal planda nazal kemik ve nokal saydamlık (NT) görüntüsü. Beyaz ok fetal nazal kemiği ve onu örten deriyi iki ayrı ekojenik çizgi olarak göstermektedir.

Fetal NT, CRL ile birlikte artış gösterir, ancak önceden belirlenmiş NT değerinin artışında gebelik süresini de hesaba katmak gerekmektedir. CRL 45 mm ölçüldüğünde orta ve 95. persentillerin sırasıyla 1.2 ve 2.1 mm ve CRL 84 mm iken 1.9 ve 2.7 mm olduğu 96., 127 gebelik üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. 99. persentil ise CRL ile değişikliğe uğramamış ve yaklaşık 3.5 mm ölçülmüştür (4).

Son zamanlarda birçok çalışma fetal NT'nin, fetal anöploidinin çok güçlü bir potansiyel habercisi olduğunu göstermiştir. Dokuz yüz adet trizomi 21'li fetüs içeren 200,000 gebelik üzerinde yapılan çalışmalar NT taramasının, trizomi 21 ve diğer majör kromozom anomalili fetüslerin %75'ini ayırt edebildiğini göstermiştir (4). Maternal serumda, serbest beta-human koryonik gonadotropini (*beta-human chorionic gonadotrophin*, beta-hCG) ve gebelik ilişkili plazma proteini-A (*pregnancy-associated plasma protein-A*, PAPP-A) gibi bazı biyokimyasal belirteçlerin eklenmesi ile 11 ila 14. gebelik haftalarında yapılan ultrasonografiyle kromozom anomalilerinin saptanması yaklaşık %90 oranında mümkün olabilmektedir (4, 5). Artmış NT aynı zamanda kalp ve büyük arterlerin majör kusurları, geniş bir yelpazedeki iskelet displazileri ve genetik sendromlarla da birliktelik göstermektedir. Bu anomalilerin yaygınlığı NT'nin kalınlığıyla orantılıdır (6, 7) (Tablo 1).

Fetal nazal kemik; yokluğu ya da hipoplazisi

Down, 1866'da, trizomi 21'li hastalarda küçük burnun sık rastlanan bir bulgu olduğunu bildirmiştir. Yedi ay-35 yaş arası 105 Down sendromlu hasta üzerinde yapılan antropometrik bir çalışmada, burun kökü derinliğinin vakaların %49.5'inde anormal derecede kısa olduğu belirtilmiştir (8).

Fetal nazal kemik, ultrasonografiyle gebelik boyunca görüntülenebilmektedir. Bu inceleme, sadece baş ve toraksın üst kısmının ekranda görülebileceği bir şekilde magnifikasyon yapılmasını gerekli kılar. Ultrason probu nazal kemiğin uzun eksenine paralel tutulmak suretiyle, fetal profilin mid-sagittal görüntüsü elde edilir. Doğru şekilde elde edilmiş görüntüde üç belirgin çizgi izlenmelidir (Şekil 2, 3). Alnın proksi-

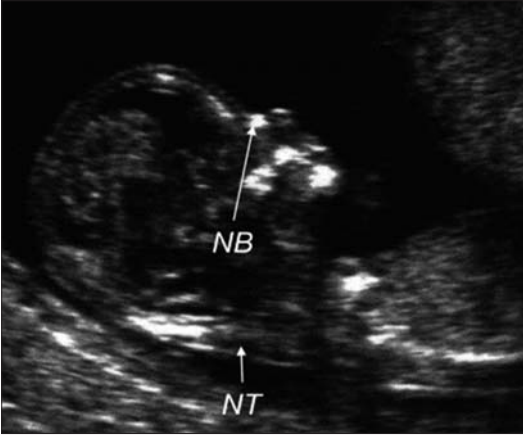
malindeki ilk iki çizgi, eşittir işaretine benzer şekilde, yatay ve birbirlerine paraleldir. Üstteki çizgi deriyi, alttaki daha ekojen ve kalın olan çizgi ise nazal kemiği temsil eder. Neredeyse deriyle devamlılık gösteren ama daha yüksek bir seviyede bulunan üçüncü bir çizgi ise burnun uç kısmını göstermektedir (4, 5, 9, 10).

Son zamanlarda çıkan yayımlar; birinci ve ikinci trimesterlerde nazal kemiğin olmayışı veya hipoplazisinin anöploidi için bir belirteç olduğunu, nazal kemik yokluğunun NT kalınlığıyla bağlantılı olmadığını, ancak trizomi 21 taramasında her iki parametreye birden bakılmasının daha etkili bir tanı yöntemi olacağını savunmaktadır (5, 9, 10). Bir çok çalışma 11 ila 14. haftalar arasında izlenen nazal kemik yokluğuyla, trizomi 21 ve diğer kromozom anoma-

Tablo 1. Nokal saydamlık ve kromozom defektleri, düşükler veya fetal ölüm ve majör fetal anomalilerin prevalansı arasındaki ilişki.

Nokal saydamlık	Kromozom defektleri	Fetal ölüm	Majör fetal anomaliler	Canlı ve sağlıklı*
< 95. persentil	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95-99. persentil	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
> 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

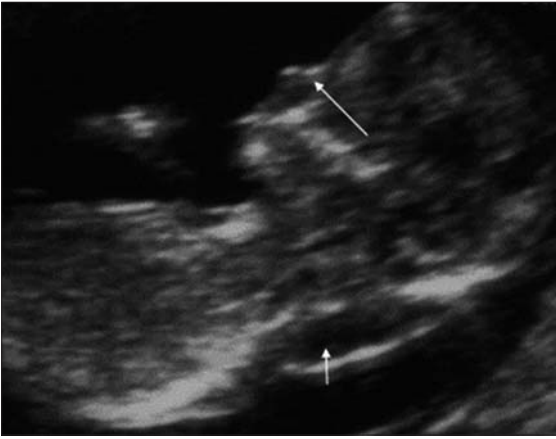
*Son sütun hiç bir majör anomali taşımayan, tahmini sağlıklı doğum prevalansını göstermektedir.



Şekil 3. On iki haftalık normal kromozom yapısına sahip bir fetüsün ultrason görüntüsünde, normal nukal saydamlık (NT) kalınlığı (*küçük ok*) ve gözlemlenebilir bir nazal kemik (*uzun ok*).



Şekil 4. On iki haftalık trizomi 21'li bir fetüste artmış nukal saydamlık (NT) kalınlığı (3.5 mm 99. persentili temsil etmektedir).



Şekil 5. On iki haftalık trizomi 21'li bir fetüste artmış nukal saydamlık (NT) kalınlığı (*kısa ok*) ve nazal kemiğin yokluğu (*uzun ok*).



Şekil 6. Nukal cilt katlantısı kalınlığını ölçmek için doğru plan. Önemli nirengi noktaları cavum septi pellucidi, serebral pedinküller ve serebellar hemisferlerdir. İşaretleyiciler (+) kafatası kaidesinin dışından, deri dış yüzeyin arasında yerleştirilmiştir.

lileri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır (9, 11, 12). Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre nazal kemik yokluğu kromozom anomalisi olmayan normal fetüslerde %1.4 oranında görülürken, trizomi 21 vakalarında bu oran %69'dur (4). İkinci trimesterde, ultrason taramasıyla tespit edilen nazal kemik hipoplazisi daha fazla Down sendromlu fetüsün ortaya konabilmesine yardımcı olur (10, 13, 14). Nazal kemik hipoplazisini teşhis etmek için gebelik boyunca nazal kemik uzunluğunun normal değerlerini bilmek gerekir. Cusick ve arkadaşları gebeliğin 11 ila 20. haftalarında nazal kemiğin uzunluğuna ilişkin normal verileri 814 fetüs üzerinde yaptıkları araştırmayla yayınlamışlardır (Tablo 2).

Bromley ve arkadaşları nazal kemik hipoplazisini, biparietal çapın nazal kemik uzunluğuna oranının artması şeklinde tanımlamış ve böylece ikinci

trimesterde Down sendromlu fetüslerin tanınmasında oldukça faydalı bir kriter ortaya koymuştur. Bahsedilen çalışmada Down sendromlu fetüslerin %81'inde ve normal fetüslerin %11'inde biparietal çapın nazal kemik uzunluğuna oranı 10 veya daha yüksek bir değer çıkmıştır (14).

Nukal cilt katlantısı kalınlığı

Down sendromlu yenidoğanların %80'inde artmış nukal cilt katlantısı kalınlığı izlenmektedir (15). Fetüste nukal cilt katlantıları ultrasonografiyle ilk olarak 1985'te Benacerraf ve meslektaşları tarafından incelenmiştir (16).

Ölçümler 15 ila 21. gebelik haftalarında, suboksipital-bregmatik planda, transvers aksiyal görüntüler kullanılarak yapılır. Cavum septi pellucidi, serebral pedinküller, serebellar hemisferler ve sisterna magna önemli nirengi noktalarıdır (Şekil 6). Nukal cilt

katlantısı kalınlığı kafatası kaidesinin dışından, deri dış yüzeyine kadar işaretlenerek ölçülür, 6 mm ve üzeri anormal olarak değerlendirilir (Şekil 7, 8).

Tablo 2. Onbir ila 20. haftalar arasında ölçülen fetal nazal kemik uzunlukları.

Gestasyonel yaş (hafta)	Aralık (mm)	Ortalama (mm)
11-11.9	0.9-3.1	1.7
12-12.9	1-3.5	2
13-13.9	1.3-4	2.3
14-14.9	2.2-4.7	3.4
15-15.9	2.3-5.1	3.3
16-16.9	3.1-6.3	4.4
17-17.9	3.6-6.1	5
18-18.9	3.4-8.4	5.5
19-19.9	3.4-8.6	5.7
20-20.9	4.4-8.2	6.2



Şekil 7. Trizomi 21'li bir fetüste artmış nokal cilt katlantısı kalınlığı (6.6 mm).



Şekil 8. Trizomi 15'li bir fetüsa ait anormal nokal cilt katlantısı kalınlığı ölçümü (8.9 mm).

Nokal cilt katlantısı kalınlığı ölçümünün Down sendromunda bir tarama testi olarak kullanılabilirliği, bağımsız iki ayrı klinik çalışmada değerlendirilmiştir (17, 18). Nokal cilt katlantısı kalınlığının Down sendromundaki prediktif değeri, Down sendromunun genel popülasyonda görülme prevalansı (1/710 doğum) gözönüne alınarak düzeltildiğinde bile, oldukça yüksektir (1/4 ila 1/3). Bu bilgiler ışığında, nokal cilt katlantısı kalınlığı 6 mm veya üzerinde bulunan olgulara genetik tanı için amniyosentez önerilmelidir.

ULTRASOUND EVALUATION OF FETAL CHROMOSOME DISORDERS

ABSTRACT

Prenatal diagnosis of chromosomal disorders requires an invasive test in women regarded as being at high risk after screening. There is extensive evidence that effective screening for major chromosomal abnormalities can be provided in the first and second trimesters of pregnancy. With the association of some biochemical markers, it is possible to identify about 90% of chromosomal abnormalities. In this article, we aimed to review the important ultrasonographic markers of chromosomal abnormalities, including nuchal translucency, nasal bone, and nuchal skin-fold thickness, based on the data available in the literature.

Key words: • ultrasonography • nuchal translucency measurement • nasal bone • nuchal skin-fold thickness

Diagn Interv Radiol 2007; 13:97-100

Kaynaklar

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867-889.
2. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69:207-216.
3. Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996; 16:342-344.
4. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45-67.
5. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1066-1079.
6. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:9-17.
7. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1005-1021.
8. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12:373-379.
9. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-1667.
10. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2004; 23:1327-1333.
11. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:31-35.
12. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-223.
13. Cicero S, Sonek JD, Mckenna DS, Cromm CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15-18.
14. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1387-1394.
15. Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 1966; 5:4.
16. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 51:1078.
17. Crane JP, Gray DL. Midtrimester sonographically measured nuchal skin fold thickness as a screening tool for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77:553.
18. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317:1371.