

Ense Kalınlığı ile Down Sendromu Taraması

SCREENING DOWN SYNDROME WITH NUCHAL TRANSLUCENCY

Elif Esra Uyar¹, Hüsnü Gökaslan², Zehra Neşe Kavak³

Özet

Gebelikte en sık uygulanan tarama testi Down sendromunu saptamaya yönelik olmaktadır. İlk defa 1866'da Langdon Down'ın tanımladığı sendrom, canlı doğumlarda en sık rastlanan kromozom anomalisidir. Down sendromu, 1980'lerde maternal yaş ile saptanmaya çalışılıyordu, daha sonra üçlü test uygulamaya girdi. 1990'ların başında Down sendromlu fetüslerin 1. trimester ultrasonlarında ense kalınlığının arttığı saptandı. Yıllar süren çalışmalar sonucunda ana parametresi ense kalınlığı (EK) ölçümü olan 1. trimester tarama testi bugün artık bazı merkezlerde klinik uygulamaya girmiştir. Bu derlemede fetal EK, maternal yaş ve maternal serum biyokimyası kullanılarak, gebeliğin 11-14. haftalarında uygulanan 1. trimester tarama testi değerlendirilmektedir.

Anahtar sözcükler: Ense kalınlığı, 1. trimester tarama testi, Down sendromu

Summary

The most frequently used antenatal test performed is made for screening Down syndrome. The syndrome, described first by Langdon Down in 1866, is the most commonly seen chromosomal abnormality in live births. In 1980s, the syndrome was screened by only maternal age, then the triple test was used. In early 1990s, it was observed that there is increased nuchal thickness in the first trimester ultrasound of fetuses with Down syndrome. After years of research, a first trimester screening test with nuchal thickness as the main parameter is actually under use in many centers worldwide. This review examines this first trimester screening test, based on the combination of fetal nuchal thickness, maternal age and maternal serum biochemistry at 10-14 weeks of gestation.

Key words: Nuchal thickness, first trimester screening test, Down syndrome

İlk defa 1866'da Langdon Down'ın tanımladığı Down sendromu 1970'lerde sadece anne yaşı ile taranıyor, 35 yaşın üzerindeki gebeler "yüksek riskli" görülerek amniyosenteze yönlendiriliyordu. 1980'lerin sonunda bir çok fetoplazental marker saptanarak (AFP, hCG, uE3, inhibin A) tarama 2. trimestre kaydırıldı. Kullanılan marker sayısına bağlı olarak değişmekle birlikte, bu test, Down sendromlu fetüslerin %55-76'sını saptayabilir.¹

1985'de, Down Sendromlu fetüslerin 2. trimester ultrasonografisinde ense derilerinin kalın olduğu saptandı.² 1990'larda anne yaşı ve 11-14. haftalarda ense kalınlığı (EK) ölçümü ile Down sendromunun saptanabileceği

öne sürüldü. Çalışmalar, testin, olguların %75'ini, hatta maternal PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) ve serbest beta-hCG'nin de eklenmesiyle kromozom anomalilerinin %90'ının saptayabildiğini gösterdi.³ İlerleyen teknoloji sayesinde, kan biyokimyası sonuçları 30 dakikada alınabiliyor, bu sonuçlar ultrasonografi ölçümü ile birleştirilerek risk, anında hastaya söylenebiliyordu; böylece "One-Stop-Clinics for Assessment of Risk" (OSCAR) modeli merkezler oluşmaya başladı.

EK ölçümü, Down sendromu riskini saptamanın yanısıra diğer kromozom anomalileri, eşlik eden majör kalp ve büyük damar anomalileri,⁴ bir çok iskelet displazileri ve genetik sendromları da belirleyebilir.^{5,6}

¹) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Asistan Dr.

²) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

³) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Ense Kalınlığı Ölçümü

EK ölçümünü doğru yapabilmek için deneyim gerekir. Bir araştırmaya göre, ancak 80 transabdominal ölçümden sonra doğru ölçüm yapılabilmektedir.⁷

EK cilt ile boyun omurları üzerindeki yumuşak dokuyu ayıran mesafedir. Bu mesafe kaliperler içten içe yerleştirilerek ölçülmelidir. EK, transabdominal ve transvajinal ultrasonografi ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak olan fetusun baş-popo mesafesi 45-84 mm arasında olmalıdır (11 hafta - 13 hafta 6 gün). Fetal EK gebeliğin ilerlemesiyle artar, o yüzden, EK değerlendirilirken gebelik haftası bilinmelidir.⁸ Ölçüm için fetusun düzgün bir sagittal kesit görüntüsü alınmalı ve önce baş-popo mesafesi ölçülmelidir. EK, fetus başının ekstansiyon ve fleksiyonundan etkilendiğinden ölçüm baş nötral pozisyonda iken yapılmalıdır.⁹ Görüntü ekranın 3/4'ünü kaplayacak şekilde ayarlandıktan sonra ölçüm yapılmalı, amnios zarı ve umbilikal korda dikkat edilmelidir.

Ense kalınlığı ölçümü-kromozom anomalileri

İlk defa 1985'de 2. trimester ultrasonografisinde Down sendromlu fetusların ense derilerinin kalın olduğu görülmüş,² 1990'ların başında, ilk trimesterdeki EK artışı ile kromozomal anomali arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.^{10,11}

EK ölçümünü temel alan tarama ile ilgili ilk araştırmalar yüksek riskli hasta gruplarını kapsıyordu; Sendrom, çok farklı oranlarda saptanmıştı (%46-62).¹² Bu farklılık, hasta sayılarının azlığı, ultrasonografi deneyimi, farklı gebelik haftaları ile anormal EK'nin tanımındaki farklardan kaynaklanmış olabilir. EK'nin tarama performansını araştıran en büyük çalışma Snijders ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, 22 merkezde, düşük veya yüksek riskli diye ayrılmamış 96.127 gebede EK, gebeliğin 10-14. haftalarında ölçüldü. %8 yanlış pozitif hızla %82, %5 yanlış pozitif hızla ise %77 oranında Down sendromu saptandı. Yazarlar, anne yaşı ve EK ölçümü ile hesaplanan riskin 1/300'ün üzerinde olması halinde invazif tanı yöntemleri kullanılmasını önerdiler; böylece tanısı kesinleşenlerin gebeliği sonlandırılırsa, Down Sendromlu doğum prevalansı %72 oranında azaltılabiliyordu.⁸ Son zamanlarda yapılan, 12 merkezdeki 8.514 gebeyi içeren bir başka çalışmada anne yaşı ve EK kullanılarak risk hesaplanmış, sendrom -%5 yanlış pozitif hızla- %72 oranında saptanmıştır.¹³

Snijders ve ark'nın yaptığı FMF çalışmasında Down sendromu dışında başka kromozom anomalileri de tespit edildi. 325 olguda Down sendromu dışında kromozom anomalileri saptandı. Bunların %71'inde fetal EK değerleri, baş-popo mesafesine göre 95. persantilin üzerinde idi.⁸

Ense Kalınlığı - Anne Serum Biyokimyası

1.trimester tarama testi ile yapılan çalışmalarda annenin serum serbest beta-hCG'i yüksek ve PAPP-A'sı düşük olduğunda Down sendromu riskinin arttığı ispatlandı. Bu iki belirteç, anne yaşı ile birlikte kullanıldığında Down sendromu saptama hızı yaklaşık %60'tı.¹⁴ Bu belirteçler EK'ndan bağımsızdır,^{15,16} böylece anne yaşı, fetal EK, anne serum serbest beta-hCG ve PAPP-A birlikte kullanılarak risk hesaplanabilmektedir. Bu dört parametreyi kullanan bir çalışmaya göre, Down Sendromlu olguların %85'i, trizomi 18 olgularının %89'u saptanabilmektedir.¹⁴ FMF grubunca 14.383 gebe üzerinde yapılan OSCAR çalışmasında Down sendromu yakalama hassasiyeti %90 bulundu.¹⁷

Ense Kalınlığı - 1. Trimester Nazal Kemik Yokluğu

Yakın zamanda, 1. trimesterde, ultrasonografiyle burun kemiği yokluğu saptandığında Down sendromu riskinin arttığı belirtildi. Cicero ve ark., Down sendromlu fetusların %73'ünde burun kemiğinin olmadığını, 1. trimester tarama testine bu parametrenin de eklenmesiyle saptama hızının %95'e yükseldiğini belirttiktedirler.¹⁸

Ense Kalınlığı - 1. Trimester Duktus Venozus akım Çalışmaları

EK ölçümü yanında, 1. trimester duktus venozus akım çalışmaları da kromozom anomalisi taramasında kullanılabilir. Anormal duktus venozus akımı saptananların %59-93'ünde kromozom veya kalp anomalisi olduğu saptanmıştır;¹⁹ 1. trimester taramasına duktus venozus akım çalışmaları da eklenerek testin güvenilirliği artırılabilir.

Ense Kalınlığı - 2. Trimester Ultrasonografisi

Kromozom anomalilerinin yanısıra çok defa çeşitli yapısal anomaliler de bulunur. Örneğin Down sendromunda brakisefali, hafif ventrikülomegali, yüzde basıklaşma, ensede ödem, atrioventriküler septal defekt, duodenal atrezi ve başka bir çok anomali görülebilir. Fetusda saptanan anomali sayısı arttıkça kromozomal anomali riski de artmaktadır.²⁰ 20. gebelik haftasında büyük bir anomali saptanırsa, izole dahi olsa fetal karyotipi incelenmelidir. Sık görülen küçük anomalilerde ise saptanan spesifik anomaliye bağlı Down sendromu olasılığı ve gebenin bazal riskine göre karar verilir. Örneğin Down sendromu görülme riski, sadece ekojenik kalp odağı saptandığında 4 kat, sadece ense ödemi saptandığında ise 15 kat artmaktadır.²¹

Sonuç olarak fetal EK, anne yaşı ve anne serum biyokimyasından oluşan 1. trimester tarama testi kolay, güvenilir, hızlı sonuç veren ve Down sendromunun yanısıra diğer kromozom anomalilerine de duyarlı bir testtir. Ancak eğitimini almış ve uzman ellerde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Wald NJ, Kennard A, Hacksaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181-246.
2. Benacerraf BR, Barrs VA, Laboda LA. A sonographic sign for detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078-9
3. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop-clinic: A review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110(3): 281-6
4. Hyett J, Perdu M, Sharland GK, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81-5.
5. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.
6. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, 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. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 192-5.
8. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-6.
9. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 872-6
10. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginal sonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 1133.
11. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-89.
12. Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 490-6.
13. Wapner RJ. BUN Study Group. First trimester aneuploid screening: results of the NICHD multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: S70.
14. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18: 511-23.
15. Biagiotti R, Cariati E, Brizzi L, D'Agat A. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 660-2
16. Spencer K, Noble P, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7.
17. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk of Trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
18. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
19. Welch KK, Malone FD. Nuchal Translucency-Based Screening. *Clin Obstet and Gynecol* 2003; 46(4): 909-22.
20. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-7.
21. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams BA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's Syndrome during the second trimester: Description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 8-14.

Geliş tarihi: 18.12.2004

Kabul tarihi: 10.07.2004

İletişim adresi:

Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Altunizade - İSTANBUL