

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## İkinci Trimester Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi ve Sonografik Belirteçler

Gülseren DİNÇ, Turhan ARAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon.

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı rutin ikinci trimester ultrasonografisinde saptanan belirteç ve anomalilerin başta trizomi 21 olmak üzere karyotip anomalilerinin tanısındaki etkinliklerini araştırmaktır. Rutin tarama amacıyla on yıllık süre içinde hastanemize refere edilen ve ikinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografik inceleme yapılan gebelerin ultrasonografi raporları retrospektif olarak incelendi. İnvazif test sonuçları, majör konjenital anomaliler ve sonografik belirteçler not edildi. Karyotip anomalisi saptanan olgular çalışma grubunu diğer olgular kontrol grubunu oluşturdu. Toplam 4512 sonografik inceleme analiz edildi. Çalışma grubunu invazif işlem yapılarak karyotip anomalisi tanısı almış 76 olgu (%1,7) oluşturdu. Diğer 4436 (%98,3) olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Karyotip anomalisi olan fetüslerde belirteçlerinin görülme sıklığı %1,3-%32,9 oranındaydı. Artmış ense pili kalınlığı karyotip anomalisi saptanan olguların %32,9'unda, karyotip anomalisi saptanmayan olguların %1,8'inde saptandı (RR:18). Ense pili kalınlığında artma trizomi 13'de %66,7, trizomi 21'de %43,7 ve trizomi 18'de %25 oranlarında saptandı. En yüksek pozitif olabirlik oranı (104.9) ve odds oranı (27.6) artmış ense pili kalınlığı ile birlikteydi. Karyotip anomalisi açısından ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak bulundu. En sık izlenen majör anomaliler ventrikülomegali, duodenal atrezi, kistik higroma, hidrops fetalis, omfolosel ve çeşitli kardiyak patolojiler idi. Sonuç olarak rutin ikinci trimester ultrasonografisi ile tanımlanan sonografik belirteçlerle anöplöidi taraması son derece sınırlı etkinliğe sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Anöplöidi. İkinci trimester. Ultrason. Marker.

### Fetal Aneuploidy and Sonographic Findings in Second Trimester Screening

#### ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effectiveness of sonographic findings and soft markers in diagnosis of fetal chromosomal abnormalities in second trimester. Pregnant women referred to our hospital for routine midtrimester sonographic scan were included in the study. Medical records of the pregnant women were retrospectively analyzed during ten years period. Soft markers, major congenital abnormalities and diagnostic test results were noted. Fetuses with chromosomal abnormalities were in the study group and others were in the control group. A total of 4512 ultrasound records were retrospectively analyzed. Study group consisted of 76 (%1,7) fetuses with chromosomal abnormality. Control group consisted of 4436 (%98,3) fetuses. Sonographic markers were seen in 1,3- 32,9 % of fetuses with chromosomal abnormality. The rate of increased nuchal thickness was 32.9 and 1.8 in study and control group. Increased nuchal thickness was seen in 66.7% of trisomy 13 and 43.7 % of trisomy 21 and 25% of trisomy 18. Increased nuchal thickness was the most prominent finding with the highest positive likelihood (104.9) and odds ratio (27.6). The short femur length was the second leading finding in fetuses with chromosomal abnormalities. Major congenital abnormalities associated with fetal chromosomal abnormalities were ventriculomegaly, duodenal atresia, cystic hygroma omphalocele, hydrops fetalis and complex cardiac abnormalities. In conclusion, routine midtrimester ultrasound scan has limited effectiveness on the diagnosis of fetal chromosomal abnormalities.

**Key Words:** Aneuploidy. Second trimester. Ultrasound. Marker.

Geliş Tarihi: 10.Kasım.2020  
Kabul Tarihi: 02.Aralık.2020

Dr. Gülseren DİNÇ  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Trabzon.  
Tel: 0462 377 58 89  
E-Posta: [gulserendinc1@gmail.com](mailto:gulserendinc1@gmail.com)

**Yazarların ORCID ID Bilgisi:**  
Gülseren DİNÇ: 0000-0001-6513-0656  
Turhan ARAN: 0000-0001-9488-9776

Kromozomal anomaliler sayısal ve yapısal veya belirteç kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Normal hücreler diploid ( $2n=46$ ) kromozom yapısındadırlar. Daha az veya fazla kromozom bulunması durumuna anöplöidi adı verilir. Kromozom anomalileri, yeni doğanda yaklaşık olarak 1/200 oranında görülmektedir. Kromozom anomalileri gebelerde spontan düşüklerin yaklaşık %60'ından sorumludur<sup>1</sup>. Trizomi 21, kromozom anomalileri içinde en sık görülen trizomi türüdür ve yeni doğanların yaklaşık %1,5'inde izlenir<sup>2</sup>. Trizomi 21'li çocukların bakımı aileye önemli psikolojik ve ekonomik yük oluşturur bu nedenle prenatal tanı çok

önemlidir<sup>2,3</sup>. İkinci trimesterde kromozom anomalilerinin prenatal tanı ve yönetiminde noninvaziv tarama testleri yansira fetal ultrasonografik değerlendirme yaygın olarak kullanılmaktadır. İkinci trimesterde dörtlü testin tek başına trizomi 21 tanısında %80 duyarlılığı mevcut iken birinci ve ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerine ultrasonografinin eklenmesi trizomi 21 tanısında duyarlılığı %94-96 oranlarına kadar yükseltmektedir<sup>3-5</sup>. Genetik sonograma ilave olarak ultrasonografi karyotip anomalili olgulara eşlik eden majör konjenital anomalileri ortaya koymada etkin bir yöntemdir<sup>6-8</sup>. Genetik sonogramda kullanılan başlıca belirteçler ense pilisi kalınlık (EPK) artışı, femur veya humerus kısalığı, nazal kemik hipopazi veya agenezisi, ekojenik intrakardiyak odak (EİO), koroid pleksus kistleri, ekojenik fetal barsak ve renal piyelektazidir. Bu belirteçlerinin başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalilerinin tanısında farklı duyarlılık ve etkinlikleri mevcuttur<sup>6,7,9,10</sup>.

Çalışmanın amacı son on yılda hastanemize başvuran ve karyotip analizi yanında ayrıntılı fetal ultrasonografi incelemesi yapılan 4512 gebede fetal ultrasonografik belirteçlerin başta trizomi 21 olmak üzere diğer kromozom anomalilerindeki etkinliklerini ortaya koymak ve eşlik eden majör konjenital malformasyonları retrospektif olarak araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTU) Tıp Fakültesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı perinatoloji ünitesine, midtrimester ayrıntılı fetal ultrasonografi incelemesi için refere edilen hastalar üzerinden retrospektif olarak uygulandı. Çalışma için hastane bilgi sisteminde mevcut tüm görüntü ve bilgilerden sorumlu olan hastane başhekimliğinden ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (09.07.2020 tarih, 2020/134 sayı).

Doğum sonuçlarının analize dahil edilebilmesi ve son veritabanı kaydı dikkate alınarak çalışma tarihi Ocak 2010 -Aralık 2019 tarihleri ve çalışılan gebelik haftası aralığı 18-23 gebelik haftaları olarak belirlendi. Veri tabanı kayıtlarında ultrasonografi raporlarında majör konjenital anomali ve sonografik belirteçler not edildi. Birinci trimesterde tarama testinde artmış risk nedeniyle koryonik villus biyopsisi yapılarak anöploidi tanısı almış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Midtrimester ultrasonografisi sonrası invazif işlem (amniyosentez veya kordosentez) yapılarak anöploidi tanısı alan olgular çalışma grubunu diğer olgular kontrol grubunu oluşturdu.

Ultrasonografik incelemeler Voluson 730 expert (General Electric, Waukesha, Wisconsin) ultrasonografi cihazında, 2-6 MHz transabdominal transduser ile

obstetrik ultrasonografide tecrübeli hekim tarafından yapıldı.

## Çalışmada kullanılan Ultrasonografik Belirteçler<sup>8,2,11</sup>

1. Ense pilisi kalınlığı (EPK): daha önce tanımlanan kriterlere göre 6 mm ve üzerinde ölçülmesi,
2. Koroid pleksus kistleri: koroidpleksus içinde 3 mm üzerinde tek veya çok sayıda kist izlenmesi,
3. Kısa femur: femur uzunluğunun gebelik haftasına göre 10. persantil altında olması,
4. Kısa nazal kemik: midtrimesterde nazal kemiğin  $\leq 5$  mm olması,
5. Ekojenik fetal barsak: fetal barsak ekojenitesi komşu iliak kemik ekojenitesiyle eşit veya daha yüksek olması,
6. Ekojenik intrakardiyak odak (EIO), fetal sol veya sağ ventrikülde korda tendinea/papiller kasa ait tek veya birden çok ekojenik odak izlenmesi,
7. Beşinci parmak orta falanks hipoplazisi: beşinci parmak orta falanksin izlenmemesi veya normal komşu falankslardan küçük izlenmesi,
8. Renal piyelektazi: böbreğin transvers kesitinde renal pelvis ön arka çapının 4 mm ve üzerinde olması.

## İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS 16 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Sonografik belirteçlerin rölatif risk ve odds oranı hesaplandı. Ortalamalar  $\pm$  standart sapma, parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

## Bulgular

Çalışma kriterlerine uygun toplam 4512 sonografik inceleme analiz edildi. İnvazif işlem sonrasında 76 olguda (%1,7)'inde çeşitli karyotip anomalileri saptanırken bu olgular çalışma grubunu diğer 4436 (%98,3) olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Olguların demografik özellikleri Tablo I'de midtrimester sonografi ile elde edilen sonografik belirteç bulguları ise Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Olguların demografik verileri (n=4512)

Yaş	29.75 $\pm$ 5.74 (16-57)
Gravida	2(1-16)
Parite	1(0-10)
Abortus	0 (0-7)
Ense pilisi	4.57 $\pm$ 0.98(1.1-17.8)
Karyotip anomalisi pozitif	n = 76 (%1.7)
Karyotip anomalisi negatif	n = 4436 (%98.3)

## Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

**Tablo II.** Sonografik belirteçlerin görülme sıklıkları

	Karyotip Anomalisi (+) (n=76)	Karyotip Anomalisi (-) (n=4436)	LR	OR	RR
Artmış EPK (>6mm)	25(%32,9)	81 (%1,8)	104.97	27.61 (16.39-46.52)	1.3 (1.17-1.45)
Kısa NK (< 5 mm)	19 (%25)	403 (%9,1)	13.86	3.16 (1.81-5.32)	1.03 (1.01-1.05)
Ekojen kardiyak odak	15 (%19,7)	355 (%8)	10.19	2.83 (1.59-5.03)	1.03 (1.01-1.05)
Ekojen barsak	7 (%9,2)	144 (%3,2)	3.63	2.54 (1.09-5.94)	1.03 (0.99-1.06)
Kısa femur	5(%6,6)	25 (%0,7)	14.93	12.43 (4.6-33.39)	1.18 (1.01-1.39)
Pelviectazi	6(%7,9)	234(%5,3)			
KPK	9(%11,8)	290 (%6,5)			
5. parmak hipoplazisi	1 (%1,3)	2 (%0,05)			
Sandalet ayak	3 (%3,9)	6 (%0,01)			
ARSA	4 (%5,2)	14 (%0,03)			
TUA	3 (%3,9)	48 (%1,1)			

EPK : Ense pili kalınlığı  
 NK : Nazal kemik  
 KPK : Koroid pleksus kisti  
 ARSA : Aberran sağ subklavyen arter  
 TUA : Tek umbilikal arter

Karyotip anomalisi olan fetüslerde belirteçler %1,3 ile %32,9 arasında izlenirken, karyotip anomalisi izlenmeyen fetüslerde %0.01 ile %9 arasında değişmekteydi. Ultrasonografik belirteçlerden en önemlisi olan EPK tüm çalışma grubunda ortalama 4.57± 0,98 mm olarak ölçüldü. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda artmış EPK kontrol grubuna kıyasla 18 kat daha yüksekti (%32,9 vs %1,8). EPK, trizomi 21'li olguların %43,7'sinde, trisomi 13 olgularının %66,7'sinde ve trizomi 18 olgularının %25'inde 6mm ve üzerinde bulundu. Çalışmamızda ultrasonografik belirteçler içinde en yüksek pozitif olabilirlik (104.9) ve olasılık oranı (27.6), EPK'da saptandı.

Kısa nazal kemik için sabit kesme değer 5 mm alındığında, karyotip anomalisi saptanan olguların %25'inde, karyotip anomalisi saptanmayan fetüslerin %9,1'inde nazal kemik 5 mm altında ölçüldü. Kısa nazal kemik normal popülasyona oranla karyotip anomalili olgularda 2,8 kat daha fazla görülmekteydi. Kısa nazal kemik en yüksek (%34,3) trizomi 21 de, daha sonra %33,3 ile trizomi 13'de saptandı.

Belirteçler arasında karyotip anomalisi olan grupta normal fetüslere oranla ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak hesaplandı. Femur kısalığı karyotip anomalisi saptanan olgularda normal olgulara oranla yaklaşık 9,5 kat daha sık görülmekteydi. Femur kısalığı trizomi 21, turner sendromu ve trizomi 18 de sıra-

sıyla %9,3, %10 ve %12,5 oranında saptandı. Çalışma grubunu oluşturan karyotip anomalili olguların dağılımı ve sonografik belirteçlerin görülme oranları dağılımı Tablo III ve IV'de gösterilmiştir.

**Tablo III.** Karyotip anomalisi saptanan olguların dağılımı

Trizomi 21	n=32
Turner Sendromu	n=10
Trizomi 18	n=8
Trizomi 13	n=3
Marker kromozom	n=4
Triploidi	n=2
46, X*, t (2;7)(q31;p22) (resiprokal tip translokasyon)	n=1
9.kromozomda inversiyon	n=1
(46, X*, 21 ps +)	n=1
Tetraploidi	n=1
46,X*,inv(9)(p12q13),inv(9)(p12q13)	n=1
DI George sendromu	n=1
Trisomy 22p+	n=1
46,X*,22p+	n=1
46, X*, 21p+ (21 nolu kromozomun p kolunda artis)	n=1
46, X*, 14p+	n=1
46, X*, inv (9) (p12q13)	n=1
47,XXY (Klinefelter Sendromu)	n=1
46,X*, inv(9) (p12q13)	n=1
46,X*(28)/92,XX*(12), mozaik tetraploidi	n=1
47, -- +18(3)/46,--(25)	n=1
46,X,t(X;10)(p11.2;Q24.3), safra kesesi duplikasyonu	n=1
47 XXX	n=1

Diğer sonografik belirteçlerden ekojen intrakardiyak odak trizomi 21'de %37,5 ekojen barsak ise trizomi 18 olgularının %25 oranında mevcuttu. Karyotip anomalisi saptanan 3 (%4) olguda sandalet ayak, 4 (%5,2) olguda aberran sağ subklavian arter bir (%3,9) olguda da tek umbilikal arter saptanmıştı.

Trizomi 21 tanılı üç olguda ventrikülomegali, 2 olguda duodenal atrezi, bir olguda omfolosel, bir olguda kardiyak anomali saptandı. Turner sendromu tanılı 2 olguda kistik higroma, 4 olguda hidrops fetalis, bir olguda plevral effüzyon saptanmıştır. Trizomi 18 tanısı almış 2 olguda kistik higroma, bir olguda omfolosel, bir olguda korpus kallozum agenezisi ve bir olguda da sefalosel mevcuttu. Trizomi 13 saptanan 3 olgunun birinde holoprozensefali, birinde ventrikülomegali ile birlikte çift çıkışlı sağ ventrikül, diğerinde de hidronefroz, polidaktili ve fallot tetralojisinin eşlik ettiği multiple konjenital anomaliler mevcuttu. Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde izlenen majör konjenital malformasyonlar Tablo V'de özetlenmiştir.

**Tablo IV.** Sonografik belirteçlerin karyotip anomalisine göre dağılımı

	Trizomi 21 n=32	Turner n=10	Trizomi 18 n=8	Trizomi 13 n=3	Marker kromozom n=4	Triploidi n=2	Diğer n=17
Artmış EPK (>6mm)	14(%43.7)	1(%10)	2(%25)	2(%66.7)	-	2(%100)	4(%23.5)
Kısa NK (<5 mm)	11(%34.3)	2(%20)	2(%25)	1(%33.3)	-	-	3(%17.6)
KPK	2(%6.2)	-	2(%25)	-	-	-	5(%29.4)
Ekojen kardiyak odak	12(%37.5)	-	1(%12.5)	1(%33.3)	-	-	1(%5.9)
Ekojen barsak	-	1(%10)	2(%25)	-	-	-	4(%23.5)
Kısa femur	3(%9.3)	1(%10)	1(%12.5)	-	-	-	-
5. parmak hipoplazisi	-	-	1(%12.5)	-	-	-	-
Pelviectazi	6(%18.8)						
ARSA	2(%6.2)					2(%100)	
TUA	1(%1.3)					2(%100)	

EPK : Ense pilisi kalınlığı  
 NK : nazal kemik  
 KPK : Koroid pleksus kisti  
 ARSA : Aberran sağ subklavyen arter  
 TUA : Tek umbilikal arter

**Tablo V.** Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde izlenen majör konjenital malformasyonlar

Trizomi 21 (n=32)	Turner sendromu (n=10)	Trizomi 18 (n=8)	Trizomi 13 (n=3)	Marker kromozom (n=4)	Triploidi (n=2)	Diğer (n=17)
Ventrikulomegali (n=3)	Kistik higroma (n=2)	Kistik higroma (n=2)	Holoprozensefali (n=1)	Megaisterna magna (n=1)	Trunkus arteriozus (n=1)	Non immun hidrops (n=3)
Omfolosel (n=1)	Hidrops fetalis (n=4)	Pl. Effüzyon (n=1)	Ventrikulomegali+drv (n=1)		Fallot tetralojisi (n=1)	Spina bifida (n=1)
Perikardiyal effüz. (N=1)	Pl. Effüzyon (n=1)	Omfolosel (n=1)	Hidronefroz, polidaktili, fallot tetralojisi (n=1)			Akrani (n=1)
Pes akino varus (n=1)		Aplazi radii (n=1)				KAM (n=1)
Duodenal atrezi (n=2)		KKA (n=1)				Fallot tetralojisi (n=1)
Korpus kallozum agenezisi (n=1)		Sefalosele (n=1)				Safra kesesi duplikasyonu
AVSD						DORV (n=1)

DORV : Çift çıkışlı sağ ventrikül,  
 AVSD : Atrio-ventriküler septal defekt  
 KKA : Korpus kallozum agenezisi,  
 KAM : Kistik adenomatöz malformasyon

## Tartışma ve Sonuç

Kromozom anomalileri popülasyonda %0,5-%2 gibi düşük oranlarda görülmesine rağmen perinatal dönemde önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Kromozom anomalileri spontan düşüklerin %50-60 oranında eşlik ederler<sup>1,2</sup>. Trizomi 21, kromozom anomalileri içinde en sık görülen trizomi türüdür ve yeni doğanların yaklaşık %1,5'inde izlenir<sup>1</sup>. Trizomi 21'li çocukların bakımı aileye önemli psikolojik ve ekonomik yük oluşturur. Prenatal tanı gebelik terminasyonu alternatifini nedeniyle önemlidir<sup>2,3</sup>. İkinci trimesterde kromozom anomalilerinin prenatal tanı ve taramasında kullanılan yöntemler maternal serum biyokimyasal testleri, anne kanında fetal genetik çalışma (serbest maternal ve fetal DNA analizi), koriyonik villüs biyopsisi, amniyosentez, ve fetal ultrasonografik incelemedir. Fetal karyotip analizi prenatal tanıda altın standart yöntemdir. Ancak prenatal tanı amaçlı amni-

yosentez işlemi düşük, intrauterin enfeksiyon, intrauterin fetal exitus gibi riskler taşır. Bu nedenle amniyosentez tüm gebe popülasyonlarına uygulanabilecek bir yöntem değildir<sup>11</sup>. Amniyosentez ileri anne yaşı nedenli yüksek risk grubunda kullanılması durumunda trizomi 21 olgularının sadece %30 kadarını yakalayabilmektedir. Özellikle birinci trimesterde maternal serum biyokimyasal testleri ile kombine edilen sonografik inceleme sadece anne yaşına bağlı taramadan daha etkin bir yöntemdir. Ultrasonografinin ikinci trimesterde kullanımı ise trizomi 21 riskini %50-80 oranında azaltmaktadır<sup>12-14</sup>.

Başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalileri için en çok kullanılan ultrasonografik belirteçler EPK, femur ve humerus kısalığı, ekojenik barsak görünümü, ekojenik kardiyak odak, nazal kemik hipoplazisi, koroid pleksus kisti, renal pelvis dilatasyonu ve ventrikulomegalidir. Literatürde ultrasonografik belirteçlerin trizomi 21 ve diğer kromozom anomalilerinin tanısında farklı etkinlik oranları bildirilmektedir<sup>1,4,8,10</sup>.

## Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

Ense pilisi kalınlığı 15-20. haftalar arasında ilk defa 1985 yılında ultrasonografik belirteç olarak kullanılmıştır. Trizomi 21 tanısında en duyarlı belirteç olarak bildirilmektedir<sup>2-4,15</sup>. Benacerraf ve ark. çalışmasında trizomi 21 tanısında EPK artış duyarlılığı %40, yalancı pozitif oranı %0,1 oranlarında bildirilmiştir. Literatürde EPK için kesme değeri 6 mm ve üstü alındığında trizomi 21 tanısında, duyarlılık %40-%50, yalancı pozitif oranı %01-%1,3 oranlarında bildirilmektedir<sup>7,15,16</sup>. Trisomi 21 için pozitif olabirlik oranı da literatürde 8.6-49 arasında değişmektedir<sup>5,7,18</sup>. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda EPK %32,9 oranında yüksek bulunurken karyotip anomalisi olmayan olgularda %1,8 oranında yüksek bulundu. Artmış EPK, karyotip anomalisi olmayan guruba göre 18 kat daha fazla oranda idi. Artmış EPK belirteçler içinde en yüksek pozitif olabirlik ve olasılık oranına sahipti. İlave olarak çalışmamızda EPK artışı trizomi 13 de %66,7 oranında iken, trisomi 21 de %43,7 oranında bulundu.

Trizomi 21'de femur ve humerus kısalığı kullanılan diğer sonografik belirteçlerdendir. Humerus ölçümlerinin femur ölçümlerine göre bir miktar daha fazla duyarlı olduğu bildirilmektedir<sup>5,7</sup>. Trizomi 21 tanısında femur ölçümlerinin duyarlılığı %40-50, yalancı pozitiflik oranı da %7 oranında bildirilmektedir<sup>7</sup>. Benzer şekilde humerus ölçümleri için duyarlılık %50-54 ve yalancı pozitif oranı %5-6 oranlarında bildirilmektedir<sup>6,7</sup>. Populasyonlar arasında femur ve humerus boyutlarında değişiklik olması nedeniyle minör belirteç olarak kabul edilir ve genellikle major belirteç olan EPK ile beraber kullanılır<sup>5,7</sup>. Çalışmamızda femur kısalığı ikinci en kuvvetli belirteç olarak bulundu. Karyotip anomalisi olan gurupta femur kısalığı, karyotip anomalisi olmayan guruba göre 9,5 kat daha fazla oranda idi.

Ekojen barsak görünümü trizomi 21 başta olmak üzere diğer kromozom anomalilerinde kullanılan diğer bir belirteçtir<sup>5,10,19</sup>. Sübjektif bir bulgudur ve iliak kemik ekojenitesiyle mukayese edilerek tanımlanır. Barsak ekojenitesi kullanılan probun frekansı ve cihaz ayarlarıyla alakalı olarak değişir<sup>1</sup>. Trizomi 21 tanısında duyarlılık oranları %3-%27 arasında değişmektedir. Çalışmamızda trizomi 21'li olgularımızda ekojen barsak bulgusu gösteren olgumuz mevcut değildi. Turner sendromu ve trizomi 18 olgularında sırasıyla %10 ve %25 oranlarında izlendi. Karyotip anomalisi saptanan gurupla mukayese edildiğinde normal guruba göre ekojen barsak görünümü yaklaşık 3 kat daha yüksek bulundu.

Nazal kemik hipoplazisi veya agenezisi trizomilerde tanımlanan minör belirteçlerden biridir. Fetal nazal kemik ilk olarak gebeliğin 11 haftasında CRL 42 mm iken görünür hale gelir<sup>20</sup>. Normal fetüslerin %0,5-1.3 fetüste nazal kemik hipoplazi veya agenezisi mevcuttur<sup>19,21,22</sup>. Stemple ve ark. trizomi 21 olan ve trizomi 21 olmayan fetüslerde postmortem nazal kemik ossifi-

kasyonunu çalıştılar. Postmortem radyogramlarda karyotip anomalisi olmayan fetüslerde 15. gestasyonel haftadan sonra nazal kemik ossifikasyonu saptadılar. Buna karşılık trizomi 21'li fetüslerde gestasyonel haftadan bağımsız bir şekilde fetüslerin %23'ünde hiç nazal kemik ossifikasyonu izlemediler<sup>21</sup>. Keeling ve ark. çalışmasında 12 ile 24 hafta arası fetüslerde radyogramlarda trizomi 21'li 31 fetüsün %6'sında nazal kemik agenezisi veya %35 hipoplazisi saptadılar<sup>23</sup>. Toplamda 19/31 (%61) fetüste nazal kemik agenezisi veya hipoplazisi saptadılar<sup>23</sup>. Nazal kemiğin hipoplazi veya agenezisi ikinci trimesterde de trizomi 21 için duyarlı bir belirteçtir. Çalışmamızda kısa nazal kemik için kesme değeri 5 mm olarak alındığında karyotip anomalisi olan fetüslerde %25, karyotip anomalisi olmayan fetüslerde %9 olarak belirlendi. Trizomi 21 olgularında bu oran %34,3, trizomi 18'de %25 ve trizomi 13'de %33,3 olarak bulundu.

Ekojen intrakardiyak odak papiller kas veya miyokardiyum mikrokalsifikasyonuna bağlı olarak gelişir. Yüzde %60 olguda sol ventrikülde, %16 olguda bilateral, %16 olguda birden çok sayıda izlenir. Ekojen intrakardiyak odak normal fetüslerin %3-4'ünde izlenir ve trizomi 21'li olgularda %16, trizomi 13'de %29 ve normal fetüslerin %2-4'ünde izlenir<sup>5-7</sup>. Çalışmamızda EİO trizomi 21 olguların %37,5'inde ve trizomi 13 olgularının %33,3'ünde izlendi. Literatürde belirtilen pozitif olabirlik oranı 1.8 ile 4,2 arasında değişmektedir<sup>5</sup>. Çalışmamızda EİO için pozitif olabirlik oranı literatür verilerinden daha yüksek bir değeri olan 10,2 olarak hesapladık.

Fetal renal piyelektazi, pelvis antero-posterior çapının ikinci trimesterde 4 mm ve üzerinde ölçülmesidir. İlk defa 1990 yılında trizomi 21 ile ilişkili olduğu gösterildi. Normal fetüslerin %0,5-5 arasında izlenen bir bulgudur<sup>5,7,24</sup>. Yaklaşık %50-90 olguda postnatal dönemde düzelir. Trizomi 21 ile birlikteliği %17-25 arasında bildirilmektedir<sup>6,19,25</sup>. Renal piyelektazi için verilen pozitif olabirlik oranı 1.5 ile 7,6 arasında değişmektedir<sup>26</sup>. Çalışmamızda fetal renal piyelektazi karyotip anomalisi olan gurupta %7,9, normal gurupta %5,9 oranlarında saptandı.

Umbilikal kordda tek arter olması karyotip anomalisi olan fetüslerde normale göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir<sup>5,10</sup>. Normal umbilikal kord iki arter ve bir ven içerir. Tek umbilikal arter normal tekil gebeliklerde %0,2-1.9 ve ikiz gebeliklerde %4,9 oranlarında görülmektedir<sup>27</sup>. Dagklis ve arkadaşlarının 643 vakalık TUA derlemesinde kromozom anomali insidensi bu gurupta %10 olarak bildirilmiştir<sup>28</sup>. Gebeliklerin %50-75'inde TUA izole bulgu olarak izlenir<sup>29</sup>. Nonspesifik ve minör belirteç olarak kabul edilmesine rağmen %25-40 gebede intrauterin gelişme geriliği gibi perinatal morbidite sebebi olabilir<sup>27-29</sup>. Çalışma serimizde TUA, karyotip anomalisi gurubunda normal guruba oranla yaklaşık 3,5 kat daha fazla saptandı.

Aberran sağ subklavian arter anomalisi, sağ subklavian arterin direk aortadan ve sol subklavian arterin distalinden orijin alması popülasyonun %0.5-2 arasında değişmektedir. Trisomi 21'li olguların %21'inden fazlasında ARSA bildirilmiştir<sup>10</sup>. Trisomi 21 yanında trisomi 18 de de insidensi artmıştır. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda aberran sağ subklavian arter insidens %5.2, karyotip anomalisi olmayan sağlıklı bebeklerde %0.03 olarak saptadık.

En nadir kromozom anomalilerinden biri olan trizomi 13 insidensi 1/5000'dir. Doğumdan kısa bir süre sonra ölümlü sonuçlanan bir trizomi türüdür. Trizomi 13'e eşlik eden anomalileri ortaya koymada ultrasonografi etkin bir yöntem olup ikinci trimesterde duyarlılığı %90-100 oranındadır<sup>30-33</sup>. Bu anomaliler holoprozensefali, nöral tüp defektleri gibi majör santral sinir sistemi anomalileri fasiyal yarıklar, hipotelorizm, nasal kemik yokluğu veya hipoplazisi, orta hat fasiyal defektlerdir ve kompleks kardiyak anomalilerdir. Eşlik edebilecek diğer anomaliler polidaktili, omfolosel, TUA, ve polikistik böbrektir<sup>31</sup>. Serimizde 3 trizomi 13 olgusu mevcuttu ve 2 olguda EPK artışı yanında bir olguda EİO ve bir olguda da nazal kemik kısalığı izlendi. Majör anomalilerden holoprozensefali, ventrikülomegali, polidaktili, fallot tetralojisi, polidaktili ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi anomaliler saptandı.

Trizomi 18 bir diğer adıyla Edward sendromu insidensi 3/1000 olan nadir bir trizomidir. Ciddi intrauterin gelişme geriliği ve çok sayıda yapısal malformasyonlar ile birliktelik gösterir<sup>33</sup>. Trizomi 18 olgularının %80-86'isonografik olarak tanımlanabilir. Hemen tüm organlarda malformasyonlar saptanır<sup>32,33</sup>. Ekstremitte anomalileri clubfoot, vertikal talus veya "rocker bottom foot", ellerde parmakların üst üste binmesi (clenc hedhand) ve radiusta kısalıktır. Trizomi 18'de kraniyal bulgular olarak EPK'da artış ile birlikte kistik higroma, koroid pleksus kistleri, çilek şeklinde kafatası, mega sisterna magna, Dandy walker malformasyonu, mikrognatti, damak dudak yarığı izlenir. Trizomi 18'li olgularının %90'i majör kardiyak anomaliler ile birliktelik gösterir. Tek umbilikal arter, renal anomaliler, omfolosel, polihidramnios ve intrauterin büyüme kısıtlılığı bulguları saptanır<sup>30-32</sup>. Çalışmamızda toplam sekiztrisomi 18 olgusu mevcuttu ve sonografik belirteçlerden 2 (%25) olguda EPK artışı, 2 (%25) olguda nazal kemikte kısalığı, 2 (%25) olguda koroid pleksus kisti, 2 (%25) olguda ekojen barsak görünümü saptandı. Majör konjenital malformasyonlar olarak ta kistik higroma, omfolosel, radiusta hipoplazi, sefalosel, korpus kallozum agenezisi ve plevral effüzyon saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda bölgemizde son 10 yılda karyotip analizi yapılan ve anomali saptanan 76 gebe ile anomali saptanmayan 4436 toplam 4512 gebede majör anomali ve ultrasonografik belirteçlerin analizi yapıldı. Karyotip anomalisi olan fetüslerde sonografik belirteçlerinin görülme sıklığı %1,3-%32,9 arasında,

karyotip anomalisi olmayan fetüslerde %0.01 ile %9 arasında saptandı. Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde en duyarlı ultrasonografik belirteç artmış ense pilisi kalınlığı olarak saptandı. Karyotip anomalisi olan gurupta normal fetüslere oranla ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak bulundu. Femur kısalığı karyotip anomalisi saptanan olgularda normal olgulara oranla yaklaşık 9,5 kat daha sık görülmektedir. En sık izlenen majör anomaliler ventrikülomegali, duodenal atrezi, kistik higroma, hidrops fetalis, omfolosel ve çeşitli kardiyak patolojilerdir. Çalışma verileri literatür verileriyle uyumu bulundu.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

**Onay Tarihi:** 09.07.2020

**Karar No:** 2020/134

#### Kaynaklar

1. Liu L, Zhou P, Cao Z, Tan X. Middle pregnancy ultrasound screening for fetal chromosomal diseases. *Mol Med Rep.* 2017 Nov;16(5):7641-7648.
2. Rumi Kataguir M, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *J Pregnancy.* 2014; 2014:785730.
3. Zhong Y, Longman R, Bradshaw R, Odibo AO. The genetic sonogram: comparing the use of likelihood ratios versus logistic regression coefficients for Down syndrome screening. *J Ultrasound Med.* 2011 Apr;30(4):463-9.
4. Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):35-43.
5. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):67-78.
6. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94.
7. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn.* 2010 Jul;30(7):644-52.
8. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Feb;33(2):161-8.
9. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2002 Apr;22(4):296-307.
10. Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Mar;57(1):159-81.
11. Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3): 281.e1-5.
12. D A. Nyberg and V. L. Souter, "Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome," *Seminars in Perinatology.* 2003; 27 (2); 130-144.
13. A M. Vintzileos, C. V. Ananth, J. C. Smulian, D. L. Day-Salvatore, T. Beazoglou, and R. A. Knuppel, "Cost-benefit

## Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

- analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach," *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(4): 577–583.
14. B. Bromley, E. Lieberman, T. D. Shipp, and B. R. Benacerraf, "The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester," *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2002; 21(10):1087–1096.
  15. 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; 151:1078-1079.
  16. Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):533–536.
  17. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1053–1063.
  18. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med*. 1998;17(2):127–131.
  19. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas Radiol*. 2007;51(3):218-25.
  20. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*. 2002 Dec;21(12):1387-94. Erratum in: *J Ultrasound Med*. 2003;22(2):162.
  21. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29:682–688.
  22. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*. 2002; 12: 1387–94.
  23. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet*. 1997; 68:466–471.
  24. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Cramer DW: Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology*. 1987; 163:811-813.
  25. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff J A, Harlow BL, Frigoletto FD. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):58–60.
  26. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):511–517.
  27. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaidis KH. Single umbilical artery at 11-14weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(6):567–570.
  28. Dagklis T, De figueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaidis KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(3):291–295.
  29. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. *Ultrasound Q*. 2007;23(2):117–121.
  30. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49(1):3-12.
  31. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC III, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology*. 1995;194(1): 217–222.
  32. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):655-74.
  33. Nyberg. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. *J Ultrasound Med*. 1993 Feb; 12(2): 103–113.

