

Fetal Minör Anomali Saptanan Olguların Prenatal ve Postnatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Prenatal and Postnatal Evaluation of Cases with Minor Fetal Abnormalities

Doğan VATANSEVER¹, Gözde YEŞİL², Burak GİRAY³, Vedat DAYICIOĞLU³

1. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Dr. Öğr. Üyesi

2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Doç. Dr.

3. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye, Uzm. Dr.

ÖZET

Amaç: Ultrasonografide gözlenen minör belirteçlerin artmış anöploidi riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ikinci düzey ultrasonografi sırasında saptanan minör belirteç izlenmiş olguların prenatal ve postnatal dönemde yapılan takiplerinin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ikinci düzey ultrasonografik taraması gerçekleştirilen 3833 gebe çalışmamıza dahil edildi. İkinci düzey ultrasonografide minör anomalilerin izole olarak veya birden fazla minör anomalinin kombine olarak saptandığı 369 olgu vaka grubumuzu oluşturdu. Bunun dışında kalan, minör ve majör anomalinin saptanmadığı 3464 olgu ise kontrol grubumuzu oluşturdu.

Bulgular: Toplam 369 hastadan 295'inde (%79,95) izole minör anomali saptanırken, 74'ünde (%20,05) ise kombine minör anomali saptanmıştır. İzole minör anomali grubunu oluşturan hastalarda 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu, 1 (%0.3) trizomi 18 olgusu, 4 (%1.4) kistik fibroz olgusu, 2 (%0.7) kardiyak anomali olgusu, 4 (%1.4) renal anomali olgusu görüldü. Kombine minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 37 hastanın 7'sinde (%18.9) trizomi 21, 1'inde trizomi 18(%2.7), 3'ünde (%8.1) kardiyak anomali ve 3'ünde (%8.1) renal anomali mevcuttu.

Sonuç: İzole minör anomali saptanması ile kombine minör anomali saptanması arasında anöploidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Minör anomalilerden hiperekojen barsak, hiperekojen intrakardiyak odak, renal piyelektazi, nazal kemik hipoplazisi ve uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: anöploidi, minör anomali, trizomi 21

ABSTRACT

Objective: Prenatal detection of minor abnormalities by fetal ultrasonographic examination are associated with increased aneuploidy risk. The aim of the study was to evaluate the prenatal and postnatal outcomes of cases with minor fetal abnormalities.

Material and Methods: We reviewed 3833 women who had second-trimester ultrasonographic examination at Zeynep Kamil Research and Training Hospital, retrospectively. Three hundred sixty-nine women with fetal minor abnormalities were assigned to case group, 3464 women without fetal abnormality were assigned to control group.

İletişim

Sorumlu Yazar: Doğan VATANSEVER

Adres: Koç Üniversitesi Hastanesi, Davutpaşa Caddesi No:4 34010, Topkapı, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (850) 250 82 50

E-Posta: drdvatansever@gmail.com

Makale Geliş: 18.03.2019

Makale Kabul: 08.05.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.541396

Results: Two hundred ninety-five (79.95%) women had isolated fetal minor abnormality and 74 (20.05%) women had multiple minor abnormalities. There were 10 (3.4%) infants with trisomy 21, 1 (0.3%) infant with trisomy 18, 4 (1.4%) infants with cystic fibrosis, 2 (0.7%) infants with congenital cardiac anomalies, and 4 (1.4%) infants with congenital renal anomalies in the single minor fetal abnormality group. There were 7 (18.9%) infants with trisomy 21, 1 (2.7%) infant with trisomy 18, 3 (8.1%) infants with congenital cardiac anomalies, and 3 (8.1%) infants with congenital renal anomalies in cases with hyperechogenic foci in the fetal heart combined with any other minor markers.

Conclusion: There were statistically significant differences between the case group and control group with regard to aneuploidy. Isolated hyperechogenic bowel, isolated short femur-humerus and combination of hyperechogenic foci in the fetal heart, renal pyelectasis and hypoplasia of the nasal bone were associated with increased trisomy 21 risk.

Keywords: aneuploidy, minor abnormality, trisomy 21

GİRİŞ

Yenidoğanların yaklaşık %0,9'unda kromozom anomalileri gözlenmektedir (1). Kromozom anomalileri sayısal veya yapısal anomaliler olabilir. Klinik önem taşıyan kromozom anomalileri içerisinde en sık görüleni anöploidilerdir. Tanı almış gebeliklerde %3 ila %4 oranında gözlenir. Canlı doğumlarda en sık görülen anöploidi trizomi 21 yani Down sendromudur. Diğer önemli anöploidiler trizomi 13, trizomi 18, monozomi X yani Turner sendromu ve 46 XXY yani Klinefelter sendromudur. İleri anne yaşı, ailede anöploidi öyküsü, 1. trimester ya da 2. trimester serum tarama testlerinde yüksek risk tespit edilmesi gibi fetal kromozom anomalisi açısından yüksek risk teşkil eden özelliklere sahip kadınlara girişimsel genetik tanı yöntemleri yaygın olarak önerilmektedir. Ancak tüm bu hastalara girişimsel tanı yöntemlerinin uygulanması, işlemin girişimsel olması açısından ve gebelik kaybı gibi önemli riskleri beraberinde getirmesi açısından tartışılmaktadır. İkinci trimesterde anöploidi düşündürülen iki tip sonografik belirteç gözlenebilmektedir. Birinci tip belirteçler beyin, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem, genital organlar ya da ekstremiteleri ilgilendiren majör fetal anomalilerin oluşturduğu majör belirteçlerdir. Yenidoğanın sağlığını etkilemeyen, kendileri patolojik olmayan, sıklıkla geçici olduğu gözlenmiş, non-spesifik ve fakat ikinci trimesterde yapılan ultrasonografide gözlendiğinde artmış anöploidi riskiyle ilişkili hiperekojen barsak, koroid pleksus kisti, renal piyelektazi, hiperekojen intrakardiyak odak, uzun kemiklerde kısalık, tek

umbilikal arter gibi sonografik bulgular ise minör belirteçler ya da hafif belirteçler olarak adlandırılan ikinci tip belirteçleri oluşturmaktadır (2). Çalışmamızın amacı; ülkemiz şartlarında hastanemizde ikinci düzey ultrasonografi sırasında saptanan minör belirteç izlenmiş olguların prenatal ve postnatal dönemde yapılan takiplerinin sonuçlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gebe izlem polikliniğine başvuran, ikinci düzey ultrasonografik taraması hastanemizde gerçekleştirilen gebeler çalışmamıza dahil edildi. İkinci düzey ultrasonografik tarama yaptığımız 3833 hasta çalışmamıza katılmayı kabul etti. Hastalar sözlü onamları alındıktan sonra çalışma grubumuza dahil edildi.

İkinci düzey ultrasonografide fetal hiperekojen intrakardiyak odak, hiperekojen barsak, koroid pleksus kisti, renal piyelektazi, ventrikülomegali, tek umbilikal arter, nazal kemik hipoplazisi veya nazal kemik yokluğu, uzun kemiklerde kısalık, sandal açıklığı, nukal katlantı kalınlığında artış ve klinodaktili gibi minör anomalilerin izole olarak veya birden fazla minör anomalinin kombine olarak saptandığı 369 olgu vaka grubumuzu oluşturdu. Bunun dışında kalan, minör ve majör anomalinin saptanmadığı 3464 olgu ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Vaka grubu tek minör anomali izlenen izole minör anomali grubu ve birden fazla minör anomalinin izlendiği kombine minör anomali grubu olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Vaka grubumuz ayrıca anne yaşı, birinci trimester tarama testi sonuçları ve ikinci trimester tarama testi sonuçları esas alınarak yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere iki grup halinde de incelendi.

Olgulardan anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, yaşayan bebek sayısı, anomalili bebek doğum hikayesi olup olmadığı sorularak öğrenildi. Birinci ve ikinci trimester tarama testleri, ikinci düzey ultrasonografi sonuçları, kromozom analizi için girişimsel testlerin uygulanıp uygulanmadığı, gebeliğin yardımcı üreme teknikleriyle oluşup oluşmadığı, gebelik öncesinde ve gebelik esnasında sigara kullanımı ve alkol kullanımı öyküsünün olup olmadığı, anöploidi tanısı almış hastalarda terminasyonu kabul edip etmedikleri tetkikleri incelenerek ve aileye sorularak öğrenildi. Perinatal verilerden doğum haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR'ları, bebeğin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YDYBÜ) alınıp alınmadığı, eğer YDYBÜ'ne alındıysa burada kalma süresi, doğum sonrası takiplerinde ek bir problemle karşılaşılıp karşılaşılmadığı ve eksi-tus olup olmadığı hastanemiz kayıtları incelenerek ve aileyle görüşülerek öğrenildi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Version 16.0 (SPSS Inc. Chicago Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanılmıştır. Her bir minör anomali için ayrı ayrı

duyarlılık, özgüllük, olabilirlik oranı (likelihood ratio, LR) ve P değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlarda, anlamlılık P<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız 369 vakayla yapılmıştır. Annelerin ortalama yaşı $28,13 \pm 5,34$ idi. İkinci düzey ultrasonografik tarama için başvuruda ortalama gebelik haftası $21H + 5G$ idi. Ortalama gravida $2,1 (1-8)$, ortalama parite $0,77 (0-7)$ idi. Toplam 369 hastadan 295'inde (%79,95) izole yani tek minör anomali saptanırken, 74'ünde (%20,05) ise kombine yani birden fazla minör anomali saptanmıştır. Minör anomali saptanan gebeliklerin 9'u IVF (in vitro fertilizasyon) (%2,4), 70'i (%19,7) akraba evliliği idi. Hastaların 15'i (%4,1) gebeliklerinde aktif sigara içiyordu. Alkol ya da ilaç kullanan gebe yoktu. Hastaların doğum şekli, terminasyon oranları, intrauterin ve postpartum fetal kayıp oranları, Ortalama YDYBÜ'de kalış süreleri ve 1.-5. dakika APGAR ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Toplamda minör anomali izlenen 369 hastada görülen minör anomaliler ve dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Perinatal gebelik sonuçları açısından minör anomalilerin değerlendirilmesi.

| Perinatal gebelik sonucu | Tüm Minör Anomaliler | İzole Minör Anomaliler | Kombine Minör Anomaliler | |
|--|----------------------|------------------------|--------------------------|-----------|
| VD | 203(%55.0) | 163(%55.3) | 40(%54.1) | |
| C/S | 157(%42.5) | 128(%43.4) | 29(%39.2) | |
| Terminasyon | 13(%3.5) | 7(%2.4) | 6(%8.1) | |
| İntrauterin Ex. | 9(%2.4) | 4(%1.4) | 5(%6.8) | |
| Postpartum Ex. | 5(%1.4) | 2(%0.7) | 3(%4.1) | |
| Toplam | 369 | 295 | 74 | |
| YDYBÜ'ne çıktı mı? | Evet | 29(%7.9) | 18(%6.1) | 11(%14.9) |
| | Hayır | 340(%92.1) | 277(%93.9) | 63(%85.1) |
| Toplam | 369 | 295 | 74 | |
| YDYBÜ Yatış süresi (ortalama+/- SD) | 13,8(\pm 17,4) | 16(\pm 17,4) | 11,2(\pm 7,9) | |
| Ortalama Doğum Haftası | 38H + 5G | 38H + 2G | 38H + 4G | |
| 1. dakika APGAR | 7,2(\pm 1,3) | 7,3(\pm 1,2) | 6,8(\pm 1,4) | |
| 5. dakika APGAR | 8,7(\pm 1,1) | 8,8(\pm 1,0) | 8,5(\pm 1,3) | |

VD Vajinal doğum, C/S Sezaryen ile doğum, SD Standart sapma, Ex. Eksitus, YDYBÜ yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablo 2: Saptanan minör anomalilerin yüzdesel dağılımı.

| Minör anomali | İzole minör anomali | Kombine minör anomali içerisinde | Toplam (N/%) |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------|
| Hiperekojen intrakardiyak odak | 78 (%21.1) | 37(%10.0) | 115 (%31.2) |
| Hiperekojen barsak | 54 (%14.6) | 31 (%8.5) | 85 (%23.1) |
| Koroid pleksus kisti | 70 (%19.0) | 19 (%5.2) | 89 (%24.1) |
| Renal piyelektazi | 45 (%12.2) | 33 (%8.9) | 78 (%21.1) |
| Hafif ventrikülomegali | 20 (%5.4) | 7 (%1.9) | 27 (%7.3) |
| Tek umblikal arter | 13 (%3.5) | 3 (%0.8) | 16 (%4.3) |
| Nazal kemik hipoplazisi | 7 (%1.9) | 7 (%1.9) | 14 (%3.8) |
| Uzun kemiklerde kısalık | 7 (%1.9) | 14 (%3.8) | 21 (%5.7) |
| Sandal açıklığı | 1 (%0.3) | 0 (%0) | 1 (%0.3) |
| Nukal kalınlık artışı | 0 (%0) | 1 (%0.3) | 1 (%0.3) |
| Klinodaktili | 0 (%0) | 1 (%0.3) | 1(%0.3) |

Toplam olarak değerlendirilen 369 hastadan izole minör anomali grubunu oluşturan 295'inde 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu, 1 (%0.3) trizomi 18 olgusu, 4 (%1.4) kistik fibroz olgusu, 2 (%0.7) kardiyak anomali olgusu, 4 (%1.4) renal anomali olgusu görüldü.

İzole minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 78 hastanın 2'sinde (%2,6) trizomi 21, 2'sinde (%2,6) kardiyak anomali mevcuttu. Hiperekojen barsak izlenen 54 hastanın 3'ünde (%5.6) trizomi 21, 4'ünde (%7.4) kistik fibroz mevcuttu. Koroid pleksus kisti izlenen 70 hastanın 1'inde (%1.4) trizomi 18 mevcuttu. Renal piyelektazi izlenen 45 hastanın 2'sinde (%4.4) trizomi 21, 3'ünde (%6.7) renal anomali mevcuttu. Ayrıca yine renal piyelektazi tespit edilen bir olguda ise 9. kromozomda perisentrik inversiyon görüldü. Hafif ventrikülomegali saptanan 20 hastanın 1'inde (%5.0) nörofibromatoz, 1'inde (%5.0) ise hidrosefali gelişti ve postpartum 49. günde eksitus oldu. Tek umblikal arter izlenen 13 hastanın 1'inde (%7.7) trizomi 21 mevcuttu. Uzun kemiklerde kısalık tespit edilen 7 hastanın 2'sinde (28.6) trizomi 21 mevcuttu. Nazal kemik hipoplazisi izlenen 7 hastada ve sandal açıklığı izlenen 1 hastada herhangi bir anomali izlenmedi.

Kombine minör anomali gurubu içerisinde yer alan; hiperekojen intrakardiyak odak izlenen 37 hastanın 7'sinde (%18.9) trizomi 21, 1'inde trizomi 18(%2.7), 3'ünde (%8.1) kardiyak anomali ve 3'ünde (%8.1) renal anomali mevcuttu. Hiperekojen barsak izlenen 31 hastanın 6'sında (%19.4) trizomi 21, 1'inde trizomi 18 (%3.2) mevcuttu. Koroid pleksus kisti izlenen 19 hastanın 2'sinde

(%10.5) trizomi 21, 1'inde (%5.3) trizomi 18 ve 1'inde (%8.1) renal anomali mevcuttu. Renal piyelektazi izlenen 33 hastanın 4'ünde (%12.1) trizomi 21, 1'inde (%3.0) trizomi 18 ve 3'ünde (%9.1) renal anomali mevcuttu. Ayrıca yine renal piyelektazi tespit edilen bir olguda ise hidrosefali görüldü. Kombine olarak hafif ventrikülomegali izlenen 7 olgudan 1'inde hidrosefali gelişti ve postpartum ilk 1 yıl içerisinde eksitus oldu. Tek umblikal arter izlenen 3 olguda herhangi bir anomali izlenmedi. Uzun kemiklerde kısalık tespit edilen 14 hastanın 4'ünde (28.6) trizomi 21, 1'inde (%7.1) trizomi 18 ve 2'sinde (%14.3) kardiyak anomali mevcuttu. Nazal kemik hipoplazisi izlenen 7 hastanın 2'sinde (%28.6) trizomi 21, 1'inde trizomi 18 ve 2'sinde kardiyak anomali saptandı. Klinodaktili görülen tek hastada trizomi 21 saptandı. Nukal kalınlık artışı tespit edilen 1 hastada ise herhangi bir anomali saptanmadı. İzole ve kombine minör anomali grubunda saptanan trizomi 21 olgularının verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 11 adet trizomi 21 olgusu izlenirken, vaka grubunda bu sayı 22 idi.

İzole minör anomali grubunda sırasıyla duyarlılık, özgülük, pozitif olabirlik oranları, negatif olabirlik oranları ve p değeri hiperekojen intrakardiyak odak için 0.06, 0.98, 3.0, 0.96, 0.3050 şeklinde, hiperekojen barsak için 0.09, 0.99, 6.8, 0.92, 0.0025 şeklinde, renal piyelektazi için 0.06, 0.99, 5.4, 0.95, 0.0709 şeklinde, tek umblikal arter için 0.03, 0.996, 9.6, 0.97, 0.2432 şeklinde, uzun kemiklerde kısalık için 0.06, 0.999, 46.1, 0.94, < 0.0001 şeklindeydi. Minör anomali saptanan olguların tümü istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sırasıyla duyarlılık, özgülük, pozitif olabirlik oranları, negatif olabirlik oranları ve p değeri hiperekojen intrakardiyak odak için 0.27, 0.97, 9.8, 0.75, < 0.0001* şeklinde, hiperekojen barsak için 0.27, 0.98, 13.6, 0.74, < 0.0001* şeklinde, koroid pleksus kisti için 0.06, 0.98, 2.7, 0.96, 0.3947, renal piyelektazi için 0.18, 0.98, 9.6, 0.84, < 0.0001* şeklinde, tek umblikal arter için 0.03, 0.996, 7.7, 0.97, 0.3260 şeklinde, nazal kemik hipoplazisi için 0.06, 0.997, 19.2, 0.94, < 0.0001* şeklinde, uzun kemiklerde kısalık için 0.18, 0.996, 46.1, 0.82, < 0.0001* şeklindeydi. İzole ve kombine minör anomali saptanan olguların toplamda trizomi 21 ile ilişkisinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

İzole ve kombine minör anomali grubu trizomi 21 görülmesi ve bebeğin YDYBU'ne çıkıp çıkmaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P=0.0002). Trizomi 18 açısından (P=0.3613), anne yaşı açısından (P=0.3454), girişimsel yöntemleri kabul edip etme açısından (P=0.0548) ve yüksek ya da düşük riskli olma açısından (P=0.1827) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3: İzole ve kombine minör anomali saptanan olguların toplamda trizomi 21 ile ilişkisinin istatistiksel değerlendirmesi.

| Minör anomali | TR21+ (N/%) | TR21 - (N/%) | duyarlılık | özgülük | LR + | LR - | P değeri |
|--------------------------------------|-------------|--------------|------------|---------|------|------|-----------|
| Toplam izole minör anomaliler | 10 (%3.4) | 285 (%96.6) | 0.3 | 0.93 | 4.0 | 0.75 | < 0.0001* |
| Toplam kombine minör anomaliler | 12 (%16.2) | 62 (%83.8) | 0.36 | 0.98 | 22.3 | 0.65 | < 0.0001* |
| Toplam İzole + Kombine minör anomali | 22 (%6.0) | 347 (%94.0) | 0.67 | 0.91 | 7.3 | 0.37 | < 0.0001* |

LR + Pozitif olabirlik oranı (likelihood ratio), LR - Negatif olabirlik oranı (likelihood ratio), TR21 trizomi 21, * P<0,05 x² test.

Tablo 4: İzole ve kombine minör anomali grubunun istatistiksel değerlendirmesi.

| Karşılaştırmalar | OR | P değeri |
|---|--------|----------|
| Trizomi 21 görülmesi | 0.1813 | 0.0002* |
| Trizomi 18 görülmesi | 0.2483 | 0.3613 |
| Anne yaşı 35y ve üstü ya da 35y altı | 0.6938 | 0.3454 |
| YDYBÜ çıkıp çıkmama | 2.69 | 0.0262* |
| Girişimsel Yöntemleri Kabul edip etmeme | 0.5810 | 0.0548 |
| Yüksek riskli ya da düşük riskli olma | 0.6503 | 0.1827 |

* $P < 0,05$ Fisher's Exact Test, YDYBÜ yeniden doğan yoğun bakım ünitesi.

Toplam 369 hastanın 300'ü (%81.3) düşük riskli grupta, 69'u (%23.0) yüksek riskli grupta değerlendirildi. Düşük riskli grupta 7 trizomi 21 olgusu tespit edilirken, yüksek riskli grupta ise 15 trizomi 21 vakası tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.0001$). Düşük riskli grupta 244 izole minör anomali, 56 kombine minör anomali izlenirken, yüksek riskli grupta 51 izole minör anomali, 18 kombine minör anomali izlendi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P = 0.1827$). Düşük riskli grupta girişimsel yöntemleri 89 kişi kabul etmezken, yüksek riskli grupta 38 kişi kabul etmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P = 0.0001$) (Tablo 5).

Tablo 5: Düşük riskli ve yüksek riskli grubunun istatistiksel değerlendirmesi.

| Karşılaştırmalar | DR | YR | OR | P değeri |
|-----------------------------|-----|----|--------|--------------|
| Trizomi 21 (N) | 7 | 15 | 11.627 | $< 0.0001^*$ |
| Trizomi 18 (N) | - | 2 | 22.259 | 0.0346* |
| İzole ve Minör Anomali | | | | |
| İzole Minör Anomali (N) | 244 | 51 | 1.538 | 0.1827 |
| Kombine Minör Anomali (N) | 56 | 18 | | |
| Girişimsel Yöntemler | | | | |
| Kabul eden (N) | 89 | 38 | 2.906 | 0.0001* |
| Kabul etmeyen (N) | 211 | 31 | | |
| TOPLAM | 300 | 69 | | |

* $P < 0,05$ Fisher's Exact Test DR düşük risk YR yüksek risk OR odds ratio.

TARTIŞMA

Çalışmamızda diğer risk faktörleri de göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede 369 hastanın 69'u (%18.9) yüksek riskli grupta değerlendirildi. Çalışmamızın yapıldığı vaka grubunun risk dağılımının dengeli olması, elde edilen sonuçların ülke popülasyonumuzun normallerine daha yakın olması açısından önem taşımaktadır.

Anöploidi ve diğer kromozomal anomalilerin kesin tanısı karyotip tayini ile yapılmaktadır. Amniyosentez ve kordosentez gibi girişimsel işlemler %0.5 ile %1 arasında değişen gebelik kaybı riski gibi riskleri beraberinde getirmektedir (3). Çalışmamıza katılan 369 hastanın 242'si (%65.5) kendilerine girişimsel tanı testlerinin (amniyosentez, kordosentez) uygulanmasını kabul etmedi. Girişimsel yöntemleri kabul edip etmeme açısından iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P = 0.0548$). Düşük riskli grupta 300 hastanın 89'u (%29.7) girişimsel tanı yöntemlerini kabul ederken, yüksek riskli grupta 69 hastanın 38'i (%55.1) girişimsel yöntemleri kabul etti. Girişimsel yöntemleri kabul edip etmeme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P = 0.0001$). Bu sonuç ise söz konusu risk değerleri olduğunda hastaların bu durumu daha anlamlı olarak algılayıp değerlendirdiği ya da daha iyi anladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışma grubumuzda toplam 33 (%0.86) Trizomi 21 vakası görülmüştür. Toplumda Down sendromu prevalansının %0,13 olduğu göz önünde bulundurulduğunda toplum normallerine daha yakın bir oran olduğunu düşünmekteyiz. Vaka grubumuzda toplam 22 (%5.96) trizomi 21 vakası görülmüştür. Benzer 24 çalışmanın ortalama prevalansı %6 olarak bildirilmiştir (7). Dolayısı ile çalışma popülasyonumuzun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. İzole minör anomali grubunda 10 (%3.4) trizomi 21 olgusu saptanırken, kombine minör anomali grubunda 12 (%16.2) trizomi 21 olgusu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P = 0.0002$). Tüm izole minör anomaliler değerlendirildiğinde trizomi 21 açısından pozitif olabilirlik oranı (+LR) 4.0, tüm kombine anomaliler değerlendirildiğinde 22.3 ve tüm izole ve kombine minör anomaliler değerlendirildiğinde 7.3 olarak saptandı. Birden fazla minör anomalinin görülmesi, tek anomalinin izlenmesine göre trizomi 21 riskini anlamlı oranda, daha fazla arttırmaktadır. Konu hakkında literatürdeki ortak görüş çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (2, 3, 4). Düşük riskli grupta saptanan trizomi 21 olgusu sayısı 7 (%2.3), yüksek riskli grupta saptanan trizomi 21 olgusu sayısı ise 15'dir (%21.7). Beklenildiği üzere yüksek riskli grup ile düşük riskli grup arasında trizomi 21 olguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$).

Hiperekojen intrakardiyak odak (HİO) minör anomali saptanan 369 vakanın 78'inde (%21.1) izole olarak, 37'sinde (%10.0) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 115 (%31.2) HİO tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole HİO'ların prevalansı %2, toplam HİO'ların prevalansı %3 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,17 ile %20,3 arasında değişen oranlarda bildirilmesine rağmen (8), ortalama görülme sıklığı %2 ile %4.7 arasında değişmektedir (9, 10). Bulgularımız literatürle uyumludur. HİO için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 3.0, izole ve kombine olanlar alındığında 9.8 olarak hesaplandı. İzole HİO trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmezken ($P = 0.3050$), kombine olarak görüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P < 0.0001$). Literatürde izole HİO için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 1.4 ile 2.8 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu 59 ayrı çalışmanın meta-analizinin yapıldığı çalışmaya yakın olmakla birlikte istatistiksel sonuç açısından tüm çalışmalarla uyumludur (6). Aagaard-Tillery ve

arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren bir çalışmada HİO için olabilirlik oranı 6.3 olarak verilmiştir (14). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Sonuç olarak HİO ile trizomi 21 ve trizomi 13 arasında ilişki olduğu literatüre bakıldığında açıkça görülebilmektedir. Dolayısıyla yüksek riskli popülasyonda izole bir bulgu olsa bile HİO önceden var olan riski arttıracaktır. Bu yüzden bu hastalarla girişimsel tanı yöntemleri mutlaka tartışılmalıdır.

Hiperekojen barsak (HB) minör anomali saptanan 369 vakanın 54'ünde (%14,6) izole olarak, 31'inde (%8,5) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 85 (%23,1) HİO tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole HB'ların prevalansı %1,4, toplam HB'ların prevalansı %2,2 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,2 ile %1,4 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (5). Bulgularımız literatürle uyumludur. HB için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 6,8, izole ve kombine olanlar alındığında 13,6 olarak hesaplandı. Hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde HB trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P=0.0025$, $P<0.0001$). Literatürde izole HB için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 5,5 ile 6,7 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından tümüyle uyumludur (6). Aagaard-Tillery ve arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren çalışmada HB için olabilirlik oranı 24 olarak verilmiştir (14). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Ayrıca HB izlenen 85 olgumuzun 4'ünde kistik fibroz (KF) bulunmuştur. Kistik fibroza bağlı mekonyum ileusunun HB bulgusuna yol açabildiği iyi bilinmektedir. Çalışma sonucumuza göre kistik fibroz açısından HB anlamlı risk artışı getirmektedir ($P=0.0027$). KF için olabilirlik oranı 4,5 olarak hesaplanmıştır. HB'nin anöploidi, intrauterin gelişme kısıtlılığı, kanama, kistik fibroz, konjenital enfeksiyonlar ve talasemi ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (5).

Koroid pleksus kistleri (KPK) minör anomali saptanan 369 vakanın 70'inde (%19,0) izole olarak, 19'unda (%5,2) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 89 (%24,1) KPK tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole KPK'ların prevalansı %1,8, toplam KPK'ların prevalansı %2,3 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,18 ile %3,6 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (15, 16). Bulgularımız literatürle uyumludur. KPK olgularında izole olarak izlenen grupta hiç trizomi 21 vakası tespit edilmezken, izole ve kombine olan grupta 2 trizomi 21 vakası tespit edildi. Olabilirlik oranı 2,7 olarak hesaplandı. KPK izole olarak görüldüğünde de, kombine olarak görüldüğünde de trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmemektedir ($P=0.3947$). Bromley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KPK'lerinin Down sendromlulardaki insidansının, normal popülasyon-

la aynı olduğunu göstermiştir (19). Çalışmamızın sonucu istatistiksel olarak literatürle uyumludur. KPK saptanan 89 olgumuzdan 2'sinde trizomi 18 tespit edildi. Tüm vaka grubunda da toplam 2 trizomi 18 olgusu izlendi. Trizomi 18 için KPK olgularında olabilirlik oranı 22,2 olarak hesaplanmıştır. KPK trizomi 18 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P<0.0001$). Trizomi 18 ile KPK arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. KPK'leri trizomi 18'li fetusların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (17). Literatürde trizomi 18 açısından KPK için olabilirlik oranı 20 olarak verilmektedir (18). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur.

Renal Piyelektazi (RP) minör anomali saptanan 369 vakanın 45'inde (%12,2) izole olarak, 33'ünde (%8,9) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 78 (%21,1) RP tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole RP'lerin prevalansı %1,2, toplam RP'lerin prevalansı %2,0 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %0,3 ile %4,5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir, ancak ortalama değer %1 civarındadır (5). Bulgularımız literatürle uyumludur. RP için olabilirlik oranı izole olanlar alındığında 5,4, izole ve kombine olanlar alındığında 9,6 olarak hesaplandı. İzole RP trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmezken ($P=0.0709$), kombine olarak görüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir ($P<0.0001$). Literatürde izole RP için yayınlanan en geniş kapsamlı dört önemli çalışmada olabilirlik oranları 1,5 ile 1,9 arasında değişmektedir (6, 11-13). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından uyumludur, ancak saptadığımız olabilirlik oranı biraz daha yüksek bulunmuştur. Aagaard-Tillery ve arkadaşlarının yaptığı izole ve kombine verileri değerlendiren çalışmada RP için olabilirlik oranı 5,5 olarak verilmiştir. İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur (14). RP grubu ile diğer hastalar renal patolojiler ve özellikle hidronefroz açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0015$). Renal patolojiler açısından RP için olabilirlik oranı 3,76 olarak bulundu.

Hafif ventrikülomegali izlenen 27 olgunun hiçbirinde ek anomaliye rastlanmadı. Dolayısı ile literatür bilgisi ile de uyumlu olarak hafif ventrikülomegali trizomi 21 açısından risk artışı getirmektedir.

Tek umbilikal arter (TUA) minör anomali saptanan 369 vakanın 13'ünde (%3,5) izole olarak, 3'ünde (%0,8) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 16 (%4,3) TUA tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole TUA'lerin prevalansı %1,4, toplam TUA'lerin prevalansı %2,2 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında izlenme sıklığı değişik yayınlarda %1 ile %4,6 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (23). Bulgularımız literatürle uyumludur. TUA hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmemektedir ($P=0.2432$,

P=0.3260). Literatürde genel kanı Down sendromunun TUA ile yakın bir ilişkisinin olmadığı yönündedir (24). Ancak Granese ve arkadaşlarının 12672 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada TUA'nın Down sendromu ile ilişkili olduğu ortaya konmuş ve hatta olabilirlik oranı 42,9 olarak verilmiştir. Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından değerlendirildiğinde majör anomali ile birlikte değilse, TUA'nın trizomi 21 açısından risk artışına yol açmadığı yönündedir ve literatürün geneliyle uyumludur.

Nazal kemik hipoplazisi (NKH) minör anomali saptanan 369 vakanın 7'sinde (%1.9) izole olarak, 7'sinde de (%1.9) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 14 (%3.8) NKH tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole NKH'lerinin prevalansı %0.2, toplam NKH'lerinin prevalansı %0.4 olarak hesaplandı. Literatürde rutin ikinci düzey ultrasonografi sırasında nazal kemiğin hipoplazisinin ya da hiç izlenmemesinin sıklığı %0.1 ile 0.5 arasında bildirilmiştir (20, 22). Bulgularımız literatürle uyumludur. NKH olgularında izole olarak izlenen grupta hiç trizomi 21 vakası tespit edilmezken, izole ve kombine olan grupta 2 trizomi 21 vakası tespit edildi. Olabilirlik oranı 19.2 olarak hesaplandı. NKH kombine olarak izlendiğinde trizomi 21 açısından anlamlı risk artışı getirmektedir (P<0.0001). Nazal kemik yokluğunun olabilirlik oranı 83 gibi çok yüksek bir değer iken, ikinci trimesterde bir fetusta izole bir bulgu olarak izlendiğinde olabilirlik oranının ne olacağına dair bir veri yoktur (21). İstatistiksel sonuç açısından çalışmamızın sonucuyla uyumludur.

Uzun kemiklerde kısalık (UKK) minör anomali saptanan 369 vakanın 7'sinde (%1.9) izole olarak, 14'sinde de (%3.8) diğer minör anomalilerle kombine olarak izlendi. Tüm olgularımızda hem femur hem de humerus boyu kısa olarak değerlendirildi. İzole ve kombine olanlar bir arada değerlendirildiğinde 21 (%5.7) UKK tespit edildi. Çalışma grubumuzda izole UKK'nın prevalansı %0.2, toplam UKK'nın prevalansı %0.6 olarak hesaplandı. UKK için olabilirlik oranı izole olarak izlenenler için 46.1, izole ve kombine olarak izlenenlerin tümü için 46.1 olarak hesaplandı. Hem izole olarak izlendiğinde, hem de kombine olarak görüldüğünde UKK trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı getirmektedir (P<0.0001, P<0.0001). Down sendromunun tanınmasında humerus uzunluğu ile femur uzunluğunun birlikte değerlendirilmesinin yanlış pozitiflik oranlarında anlamlı bir düşüş sağladığı görülmüştür. Hem humerusu hem de femuru kısa olarak izlenen fetusların yaklaşık olarak 11 kat artmış riskle karşı karşıya oldukları birçok çalışmada bildirilmiştir (4). Çalışmamızın sonucu istatistiksel sonuç açısından uyumludur.

SONUÇ

Ultrasonografik tarama 1. ve 2. trimester tarama testleri ile birlikte fetal anöploidi taramasının vazgeçilmez bir parçasıdır. İzole minör anomali saptanması ile kombine minör anomali saptanması arasında anöploidi açısından istatistiksel olarak an-

lamlı fark vardır. Ailelerin girişimsel testlere yaklaşımına dair sonuçlarımız ailelerin yüksek risk kavramını, izole ve kombine minör anomali kavramına göre daha iyi anladığını ortaya koymuştur. İzole olarak izlediğimiz minör anomalilerden hiperekojen barsak ve uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığı saptanırken; izole ve kombine olarak izlenen tüm minör anomaliler değerlendirildiğinde hiperekojen intrakardiyak odak, hiperekojen barsak, renal piyelektazi nazal kemik hipoplazisi, uzun kemiklerde kısalık trizomi 21 riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca hiperekojen barsak olgularında kistik fibrozis riski, renal piyelektazi olgularında ise hidronefroz ve veziköüretal reflü gibi üriner sistem patolojilerinin görülme riski istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992 Feb;29(2):103-8.
2. Chou CY, Peng FS, Lee FK, Tsai MS. The Mid-trimester Genetic Ultrasound: Past, Present and Future. *J Med Ultrasound* 2009;17(3):143-156
3. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Apr;21(4):313-21.
4. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94. Review.
5. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med-GenMed.* 2006 Jan 11;8(1):9.
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 285:1044-1055, 2001
7. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, et al. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76:58-60.
8. Antsaklis PG, Souka PA, Antsaklis A. Echogenic intracardiac focus: A review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5(3): 186-193, 2005
9. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Human Pathology* 23: 1130-1140, 1992
10. Bromley B, Lieberman E, Laboda LA, et al. Echogenic intracardiac focus, a sonographic sign for Down Syndrome?. *Obstet Gynecol* 86: 998-1001, 1995
11. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *Journal Ultrasound Med* 21: 1087-1096, 2002.
12. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, et al. 1998. 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* 12: 8-14, 1998

13. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 10: 1053–1063, 2001
14. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 114: 1189–1196, 2009
15. Clark SL, DeVore GR, Sabey PL. Prenatal diagnosis of cysts of the fetal choroid plexus. *Obstet Gynecol* 1988;72:585–6.
16. Chinn DH, Miller EI, Workty LM, Towers CV. Sonographically detected choroid plexus cysts: frequency and association with aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1991;10:255–8.
17. Benacerraf BR, Harlow B, Figoletto FD. Are choroid plexus cysts an indication for second trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 1000–6.
18. Snijders RJ, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14:1119–27.
19. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:232–5.
20. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358: 1665–1667.
21. Bromley B, Lieberman E, Shipp T, et al. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002, 21: 1387–1394.
22. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, 25: 19–24.
23. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984 Winter;8(4):345-78
24. Byrne J, Blanc WA. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:340-342.