

NORMAL KARYOTİPTE NUKAL SAYDAMLIK VE ENSE DERİSİ KALINLIĞI'NIN ANNE YAŞI VE GESTASYONEL YAŞ İLE DEĞİŞİMİ

Mekin SEZİK*, Okan ÖZKAYA*, Murat BOYLU**, Hakan KAYA*

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

** Isparta Asker Hastanesi, Isparta

ÖZET

Amaç: Sağlıklı fetus doğurmuş veya amniosentez sonucu normal karyotipli fetus sahibi olan gebelerdeki nukal saydamlık (NT) ve ense derisi kalınlığı (EDK) ölçümlerini değerlendirmek ve NT'nin anne yaşı ve gestasyonel yaş ile, EDK'nın anne yaşı ile olan değişimlerini belirlemektir.

Yöntem: Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen sağlıklı fetus doğurmuş veya amniosentez sonucu normal karyotipli fetus sahibi olan 54 gebeye rutin gebelik takipleri esnasında NT ve EDK ölçümleri yapıldı. Gestasyonel haftalar arasında NT farkı, anne yaşları arasında NT ve EDK ölçümü farkları Student-t test kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: Gebelikte NT ölçümleri gebelik haftalarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, gebelik haftası arttıkça NT değerinin arttığı saptandı. On birinci hafta ile 12 ve 13. hafta, 12. hafta ile 13. gestasyonel hafta arasındaki NT artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p=0.09$, $p=0.002$, $p=0.008$). Yaş gruplarındaki dağılıma göre NT ve EDK ölçümleri değerlendirildiğinde, NT ve EDK'nın her ikisinin de anne yaşı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldıkları bulundu.

Sonuç: Literatür çalışmalarında genellikle NT için $\geq 3\text{mm}$, EDK için $\geq 6\text{mm}$ sınır değer olarak verilse de, gestasyonel yaş ve anne yaşı ile bu değerler değişiklik gösterebilmektedir. Farklı anne yaşlarında, NT ve EDK için farklı sınır değerler söz konusu olabilir. Bu değerlerin belirlenmesi amacıyla, geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: anne yaşı, ense derisi kalınlığı, gestasyonel yaş, nukal saydamlık

SUMMARY

Relationship of Nuchal Translucency and Nuchal fold Thickness with Maternal and Gestational Ages in Pregnancies with Normal Karyotype

Objectives: To evaluate the relationship between nuchal translucency (NT), nuchal fold thickness (NFT), gestational age, and maternal age in fetuses with normal karyotype determined by amniocentesis or subsequent healthy infant.

Methods: NT and NFT had been routinely measured in our clinic during 54 pregnancies with normal karyotype documented either by amniocentesis or the birth of on healthy infant. NT and NFT measurements at various gestational and maternal ages were compared using student's t-test.

Results: NT measurements increased with advancing gestational age. Increase in NT values between 11 and 12 – 13 and between 12 and 13 weeks' gestation were statistically significant ($p=0.09$, $p=0.002$, and $p=0.008$, respectively). Both NT and NFT tended to decrease with increasing maternal age.

Conclusion: Although $NT \geq 3\text{ mm}$ and $NFT \geq 6\text{ mm}$ are generally considered abnormal, gestational and maternal age have effects on these cut-off values. Different cut-off values for NT and NFT might be considered for different maternal age groups. Large-scale investigations are needed to evaluate these cut-off values.

Key words: gestational age, maternal age, nuchal folds thickness, nuchal translucency

Yazışma adresi: Mekin SEZİK. SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 32040 ISPARTA

Tel: 0532 433 71 57

Faks: (0246) 237 17 62

Alındığı tarih: 10. 10. 2005, kabul tarihi: 14. 11. 2005

GİRİŞ

İlk trimesterde fetus boynunda cilt altı sıvısı toplanması ultrasonografik olarak görüntülenebilir ve buna nukal saydamlık (NT) adı verilir⁽¹⁾. Birçok çalışmada NT'nin özellikle anne yaşı ile kombine edilmesi ile kromozomal anomalilerin saptanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir.² Bununla beraber NT artışı daima kromozomal patolojilerle beraber olmayıp, normal karyotipli fetuslerde de saptanabilmektedir⁽²⁾.

NT'nin birçok çalışmada sınır değeri farklı olarak alınmıştır. Ayrıca NT ölçümü gestasyonel yaş ve başpopo mesafesi (CRL) uzunluğu ile de değişmektedir. Souka ve arkadaşları, 95 persentil NT'nin CRL 45 mm iken 1.2 – 2.1 mm, CRL 84 mm iken 1.9 – 2.7 mm olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁾. Yine 2. trimesterde fetal karyotiple ilişkili olarak ultrasonografide ense derisi kalınlığı (EDK) ölçümü de yapılabilmektedir. EDK 15-21. gebelik haftalarında biparyetal çap kesitinin hemen altında, serebellum ve posterior fossanın net olarak gözlendiği düzlemde ultrasonografide oksipital kemik ile cilt arası ölçümdür⁽³⁾. Birçok çalışmada bu ölçüm kullanılmış olmakla beraber kesin bir sınır değeri belirlenmemiştir. Çalışmalarda genellikle ≥ 6 mm EDK için sınır değeri olarak kullanılmaktadır⁽⁴⁾.

Mevcut çalışmamızdaki amacımız, sağlıklı fetus doğurmuş veya amniosentez sonucu normal karyotipli fetus sahibi olan gebelerdeki NT ve EDK ölçümlerini değerlendirmek ve NT'nin anne yaşı ve gestasyonel yaş ile, EDK'nın anne yaşı ile olan değişimlerini belirlemektir.

YÖNTEM

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen sağlıklı fetus doğurmuş veya amniosentez sonucu normal karyotipli fetus sahibi olan 54 gebeye rutin gebelik takipleri esnasında aynı hekim ve aynı ultrasonografi (Medison Sonace 8800) cihazıyla NT ölçümü ve EDK ölçümü yapıldı. Tüm hastalardan triple test tetkiki istendi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde abortus, ölü doğum, konjenital veya kromozomal anomalili bebek doğurma öyküsü yoktu. NT ölçümleri, son adet tarihine göre 11-13+6 haftalık gestasyonel yaşa sahip ve CRL ölçümü 45-84 mm arasında fetus sahibi olan gebelere yapıldı. NT için sagittal kesitte ve nötral pozisyonda fetuslerde deri ile

spinal kemik etrafındaki yumuşak dokuya kadar olan mesafe birkaç kez ölçülüp en yüksek değeri alındı. EDK ölçümü 16-20. gebelik haftalarında biparyetal çap kesitinin hemen altında, serebellum ve posterior fossanın net olarak gözlendiği düzlemde ultrasonografide oksipital kemik ile cilt arası mesafe ölçülmesi ile yapıldı. Gestasyonel haftalar arasında NT farkı, anne yaşları arasında NT ve EDK ölçümü farkları Student-t test kullanılarak araştırıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde kromozomal anomali düşündürecek herhangi bir öykü yoktu. Yaş veya triple test riski nedeniyle amniosentez yapılan toplam 4 hastanın tamamında normal kromozomal diziliş vardı. Hastaların yaş ortalamaları 26.7 ± 10.2 (18-37 arası) yıl, pariteleri 2.2 ± 1.02 idi. Hastalar yaş ve gebelik haftalarına göre kategorize edildiğinde 25-29 yaş arasında ve 12-12+6 gestasyonel haftada hastaların yoğunlaştığı bulundu [sırasıyla 20 (%37); 22 (%40.7)]. Hastaların yaş ve gebelik haftalarına göre dağılımları Tablo I'de verilmiştir. Toplam 54 hastanın demografik özellikleri, NT, EDK ve triple test MoM değerleri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I: Hastaların yaş ve gebelik haftalarına göre dağılımları

	N (54)		%
Yaş (yıl)	< 20	3	5.5
	20 – 24	15	27.8
	25 – 29	20	37
	30 – 34	13	24.1
	>34	3	5.6
Gestasyonel hafta	11-11+6	14	26
	12-12+6	22	40.7
	13-13+6	18	33.3

Tablo II: Hastaların demografik özellikleri, NT, EDK ve triple test MoM değerleri*

Yaş (yıl)	26.7 ± 10.2
Parite	2.2 ± 1.02
NT (mm)	1.5 ± 0.4
EDK (mm)	3.7 ± 0.4
AFP (MoM)	1.09 ± 0.36
Estriol (MoM)	1.67 ± 0.75
HCG (MoM)	1.33 ± 0.66

* Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Gebelikte NT ölçümleri gebelik haftalarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, gebelik haftası arttıkça NT

değerinin arttığı saptandı. 11 – 11+6. gebelik haftasında NT 1.23 ± 0.23 mm iken, 12 -12+6. gestasyonel haftada 1.44 ± 0.30 mm, 13 -13+6. gestasyonel haftada ise 1.85 ± 0.48 olarak bulundu. 11. hafta ile 12 ve 13. hafta, 12. hafta ile 13. gestasyonel hafta arasındaki NT artışları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p=0.09$, $p=0.002$, $p=0.008$).

Yaş gruplarındaki dağılıma göre NT ve EDK ölçümleri değerlendirildiğinde, NT ve EDK'nın her ikisinin de anne yaşı arttıkça azaldıkları bulundu. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşa göre NT ve EDK ölçüm değerlendirilmesi Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III: Yaş değişikliği ile NT ve EDK ölçümleri

yaş		< 20	20-24	25-29	30-34	> 35
NT	< 20	1.68 ± 0.22	P= 0.6			
	20-24	1.66 ± 0.45		P= 0.39	P= 0.06	
	25-29	1.50 ± 0.37			P= 0.26	
	30-34	1.36 ± 0.22				P= 0.3
	> 35	1.29 ± 0.20				
EDK	< 20	4.02 ± 0.40				
	20-24	3.94 ± 0.39		P= 0.13	P= 0.09	P= 0.28
	25-29	3.69 ± 0.33			P= 0.3	P= 0.61
	30-34	3.49 ± 0.57				P= 0.90
	> 35	3.48 ± 0.64				

TARTIŞMA

Gebeliğin 10-14 haftasında ölçülen NT'nin artmış olmasının, kromozomal patolojiler ve birçok genetik sendrom ve anomalilerle ilişkili olabileceği bilinmektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Ayrıca bazı çalışmalarda artmış NT ile kardiyak defektler arasında da ilişki olduğu bulunmuştur⁽⁵⁾. Günümüzde NT ölçümü en sık trizomi 21 riskinin araştırılmasında kullanılmaktadır. NT değerinin arttığı her mm için kromozom anomalisi görülme oranı artmaktadır. Pandya ve arkadaşları NT 3 mm iken 3 kat, 4 mm iken 18 kat, 5 mm iken 28 kat ve ≥ 6 mm iken 36 kat kromozom anomalisi riskinin arttığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada NT ≥ 5 mm olan hastalarda %13 fetal kayıp oranı bulunmuştur⁽⁹⁾. Fetal NT ile anne yaşının değerlendirildiği geniş serili bir çalışmada, trizomi 21 belirlenmesinde sensitivite %82, yalancı pozitiflik oranı %8.3 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Yine trizomi 21 taramasında EDK ölçümü, 1985 yılında Benacerraf ve arkadaşlarının tariflemesinden beri kullanılmaktadır⁽¹¹⁾. NT ve EDK ölçümleri benzer gibi görünse de birbirinden tamamen farklıdır. NT 10-14. gebelik haftalarında ölçülürken, EDK ise 15-21. gebelik

haftalarında ölçülmektedir⁽³⁾. NT oluşmasının kesin nedeni bilinmemekle beraber, birçok faktör bundan sorumlu olabilmektedir. Kalp yetmezliği, venöz konjesyon, ekstrasellüler matriks içeriğindeki değişiklikler, anormal lenfatik sistem, lenfatik drenajın yetersiz olması (fetal hareket yetersizliği vb. nedenlerle), fetal anemi, intrauterin enfeksiyonlar ve fetal hipoproteinemi gibi nedenler sorumlu olabilmektedir⁽¹²⁾. Günümüzde NT için kesin bir sınır değeri verilememektedir. Birçok çalışmada farklı değerler alınmış, anormal gebelik oranlarıyla ilişkileri farklı olarak bulunmuştur. NT için sınır değer 3 mm olarak alındığında kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi %8-32 arasında bulunurken, sınır 5 mm olarak alındığında bu oran %100 olabilmektedir⁽⁷⁾. Batukan ve arkadaşları 3297 fetusu değerlendirdikleri bir çalışmalarında, 49 (%1.7) fetusta kromozomal düzensizlik saptamışlardır. NT sınır değerini ≥ 3 mm olarak aldıklarında kötü perinatal sonuç oranı, NT küçük olana gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek bulunmuştur⁽¹¹⁾. Yine NT'nin sınır değeri 3 mm olarak kabul edilen 2980 gebeyi içeren bir çalışmada NT >3 mm olan 22 (%0.7) gebede %22.7 oranında kromozomal anomali, %77.3 oranında normal kromozomal diziliş saptanmıştır. Normal kromozomal dizilişi olan fetuslardan 4'ü abortus veya konjenital anomaliler nedeniyle kaybedilmiştir. Geri kalan 13 hastadan biri gestasyonel hipertansiyonlu ve biri ise prematür doğum yapmıştır. Sonuçta NT ≥ 3 mm olan grupta kötü gebelik sonucu oranı % 45.5 olarak bulunmuştur. Çalışmada NT, 3 mm ve daha yüksek olan hastalarda kötü perinatal sonuç oranının yüksek olduğu, bu hastaların sadece kromozomal düzensizlik açısından değil, diğer anomaliler, fetal ve maternal kötü durumlar ve kardiyak anomaliler açısından da değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾.

NT'nin serum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A), serbest b-hCG ve alfa-fetoprotein (AFP) ile beraber kromozomal anomalilerin belirlenmesindeki etkisinin de araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Toplam 1151 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada 23 vakada fetal anöploidi bulunmuştur. Bunlardan dördü trizomi 21, beşi trizomi 18 ve biri trizomi 13 olarak saptanmıştır. Kromozomal anomalili vakaların tamamında serum PAPP-A düzeyi düşük, serbest b-hCG düzeyi trizomi 21 olgularında yüksek, trizomi 18 vakalarında düşük, AFP ise trizomi 21, 18 ve diğer anomalilerde düşük olarak saptanmıştır. Çalışmada serum PAPP-A

düzeyinin düşük olduğu vakalarda NT ≥ 3 mm olması durumunun fetal anöplöidi saptanması açısından önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir⁽¹⁵⁾. Bundan başka NT ile kalp hastalığı ilişkisini inceleyen bir çalışmada, NT 2.5 – 3.4 mm arasında 5.4/1000 kalp hastalığı riski varken, NT ≥ 5.5 mm olması durumunda riskin 233/1000 olduğu belirtilmiştir. Çalışmada NT'nin kalp ve büyük damarları belirleme açısından iyi bir tarama yöntemi olduğu vurgulanmıştır⁽¹⁶⁾.

NT gibi EDK ölçümü de hem kromozom anomalileri hem de diğer organ anomalileriyle ilişkili olabilmektedir. EDK için bazı çalışmalarda kromozomal anomali taraması için yetersiz olduğu, bazı çalışmalarda ise iyi bir tarama testi olduğu vurgulanmaktadır. Toplam 1382 gebelik bir çalışmada, 1346 kromozom yapısı normal, 13 trizomi 21 ve 23 diğer kromozom anomalili fetus saptanmıştır. EDK ≥ 6 mm olan 7 hasta bulunmuş ve bunların sadece 1'inde Down sendromu saptanmıştır. Down sendromu olan hastalarda ortalama EDK 3.2 mm, normal kromozom dizilişi olan fetuslerde EDK ortalama 3.1 mm olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak EDK ile Down sendromu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmada araştırmacılar aşırı büyük EDK ile kromozom anomalileri taramasının yapılmasının güvenli olmadığını belirtmişlerdir⁽¹⁷⁾. Bunun yanı sıra 3338 gebenin (14-21. haftalar arasındaki) değerlendirildiği bir çalışmada gebelerin % 1.4⁽⁴⁷⁾'ünde EDK ≥ 6 mm, trizomi 21 belirlemede EDK sensitivitesi % 75 olarak bulunmuştur. EDK yüksek olan kadınlarda EDK'nın pozitif prediktif değeri 1/13 olarak belirlenmiştir. Çalışmada EDK'nın kromozom anomalilerinin tanısında iyi bir belirteç olduğu, ≥ 6 mm olan vakalarda amniosentez yapılması gerektiği belirtilmiştir⁽¹⁸⁾.

Her ne kadar literatür çalışmalarında NT için farklı da olsa bir sınır değeri verilse de, bazı yazarlar bu değerin gestasyonel yaşla değişebileceğini belirtmektedir⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamızda toplam 54 gebenin tamamında kromozomal anomali yoktu. Olguların tamamı sağlıklı bebek dünyaya getirdi ve postnatal muayenede bebeklerin tamamı normaldi. Çalışmada hem NT, hem de EDK ölçümleri anne yaş artışıyla anlamlı olmasa da azalıyordu. NT ölçümleri ise istatistiksel olarak anlamlı olarak gestasyonel yaş arttıkça artıyordu. Literatür çalışmalarında genellikle NT için ≥ 3 mm, EDK için ≥ 6 mm sınır değeri olarak verilse de, gestasyonel yaş ve anne yaşı ile bu değer değişiklik gösterebilmektedir. Farklı anne yaşlarında, NT ve EDK

için farklı sınır değerler söz konusu olabilir. Bu değerlerin belirlenmesi amacıyla, geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-105.
3. Olson G, Saade GR, Zlatnik M, Dildy GA, Belfort M. The effect of fetal neck position on nuchal fold thickness. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:995-997.
4. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:192-197.
5. Cheng PJ, Liu CM, Chueh HY, Lin CM, Soong YK. First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18. *Prenat Diagn* 2003;23:248-251.
6. Zoppi MA, Iba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:649-651.
7. Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999;72:457-460.
8. Pajkrt E, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:156-162.
9. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-19.
10. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-346.
11. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:49-52.
12. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-315.

13. Batukan C, Ermiş H, Has R, et al. Nuchal translucency measurement in an unselected population: Screening for fetal chromosomal abnormalities and structural defects. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2002;8:166-172.
14. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:5-9.
15. Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1009-1014.
16. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:242-246.
17. Donnemfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84:844-847.
18. 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;77:533-536.
19. Jackson M, Rose NC. Diagnosis and management of fetal nuchal translucency. *Semin Roentgenol* 1998;33:333-338.