

DOI: 10.38136/jgon.1309364

Prenatal Dönemde Tanısı Konan İzole Koroid Pleksus Kisti Olan Hastaların 2.Trimester Biokimyasal Belirteçleri ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

The Effect on 2nd Trimester Biochemical Markers and Pregnancy Outcomes of Patients with Isolated Choroid Plexus Cyst Diagnosed in the Prenatal Period

BETÜL TOKGÖZ ÇAKIR¹SEVAL YILMAZ ERGANİ¹NAZAN VANLI TONYALI¹GİZEM AKTEMUR¹NİGAR MAMADOVA¹GÜLŞAN KARABAY¹ZEYNEP ŞEYHANLI¹ŞEVKİ ÇELEN¹

Orcid ID: 0000-0003-0202-4981

Orcid ID: 0000-0002-7017-8854

Orcid ID: 0000-0002-7284-6887

Orcid ID: 0000-0003-3696-1287

Orcid ID: 0009-0009-1192-419X

Orcid ID: 0000-0003-2567-2850

Orcid ID: 0000-0003-3924-3723

Orcid ID: 0000-0001-7033-3474

¹ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZ

Amaç: Prenatal ultrasonografide izole koroid pleksus kistleri (KPK) saptanan gebeliklerde ikinci trimesterde bakılan biyokimyasal belirteçleri ile birlikte gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup 2017-2022 yılları arasında Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Gebeliğinde izole koroid pleksus kisti saptanan 32 gebe kadın ve tarama ve ultrasonografisi normal olan 31 gebe kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 63 gebe kadın dahil edilmiştir. Gruplar arasında unkonjuge Estriol (E3) MoM KPK olan grupta diğer gruba göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farklılığa rağmen değerler kabul edilen sınırlar arasında bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Doğum sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Hiçbir yenidoğanda anomali saptanmamıştır.

Sonuç: İkinci trimester serum biyokimyasal belirteçlerinde herhangi bir özellik saptanmayan ve izole KPK bulunan fetüslerde kromozomal anomali riski düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Koroid pleksus kisti, Tarama testleri, Unkonjuge E3 MoM, Hedefe Yönelik Ultrasonografi, Fetal Anomali.

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate the effect of biochemical markers measured in the second trimester of pregnancy outcome in pregnancies with isolated choroid plexus cysts (CPK) detected by prenatal ultrasound.

Material and Method: The study was retrospective and was conducted between 2017 and 2022 at Etlik Zübeyde Hanım Gynecology and Training and Research Hospital. 32 pregnant women with isolated choroid plexus cysts during pregnancy and 31 pregnant women with normal screening and ultrasound were included in the study as a control group.

Results: A total of 63 pregnant women were included in the study. Among the groups, the MoM value for unconjugated estriol (E3) was lower in the CPK group than in the other group and was statistically significant. Despite the difference, it was within the accepted limits. There was no significant statistical difference in the other biochemical parameters ($p > 0.05$). No difference was found between the birth outcomes. No abnormalities were detected in any of the newborns.

Conclusion: The risk of a chromosomal abnormality is low in fetuses with isolated CPK and no abnormalities in biochemical markers in the serum of the second trimester.

Keywords: Choroid plexus cyst, screening tests, E3 MoM, Targeted Ultrasonography, Fetal Anomaly.

GİRİŞ

Koroid pleksus kisti (KPK) mid-trimester fetal ultrasonografi ile tanı alan ve sık görülen anomalilerdendir ve toplumda görülme sıklığı % 0.4-3.6 arasında değişmektedir. Oluşum patofizyolojisinde fetal hayatta 6. haftada koroid yapılar ortaya çıkar ve içerisi yalancı çok katlı epitel ile döşenir. Gelişim ilerledikçe villuslar oluşur ve bunların arasında kistik yapılar oluşabilir (1). İlerleyen dönemde spontan rezolüsyona uğraması beklenen bu fetal kranial ultrasonografik bulgu özellikle Trizomi 18 de sık görülmesi ile klinisyenler açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur (2). Halen literatürdeki tartışmalı sonuçlara rağmen bazı araştırmacılar ileri inceleme yapmakta iken bazıları ise takip seçeneğini gündemde tutmaktadır (3,4). Diğer anomaliler eşlik etmediği durumda obstetrisyenler ileri genetik inceleme yerine 2. trimesterde yapılan hedeflenmiş ultrasonografiyi kullanmaktadır (5). Genetik tarama için yapılan tarama testlerinin güvenilirliği değişiklik göstermektedir. Birinci trimester tarama testinin güvenilirlik oranı %80-85 arasındadır. 2. trimester biyokimyasal belirteçleri ile trizomiler ve nöral tüp defektlerindeki risk artışı tespit edilebilir ve güvenilirlik oranları 1. trimester tarama testlerinden düşüktür (5).

Bu çalışmanın birincil amacı mid-trimesterde izole KPK olan hastaların 2. trimester tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçler ile ilişkisini saptamak olup ikincil amacı ise bu fetusların takibi ve neonatal sonuçlarını saptamaktır. Tek merkez retrospektif verinin sunulması planlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya toplam 63 gebe kadın dahil edildi. Çalışma başlamadan önce Kurumsal İnceleme Kurulu onayı alındı (Etilik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Enstitüsü; Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu, 23.6.2021, Karar No: 08/21).

Çalışma grubuna 1 Ocak 2017-1 Ocak 2022 yılları arasında, gebeliğinde izole fetal KPK nedeni ile takip edilen 32 gebe kadın ve ultrasonografik değerlendirmede ek intrakraniyal patoloji saptanmayan, normal fetal nöroanatomiyeye sahip 31 sağlıklı gebe kadın kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hastaların KPK tanısı anında ultrasonografi esnasında rutin ölçülen biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi değerler, kistlerin boyutu, yapılmışsa karyotip

analizi, eşlik edilen anomaliler, tesbit edildiği hafta, üçlü tarama testinde tesbit edilen alfa fetoprotein (AFP), östriol (E3) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) değerleri, prenatal ve doğum sonuçları hastane veri tabanından alınmıştır. Gruplar arasında üçlü tarama testindeki parametreler (AFP MoM, HCG MoM, E3 MoM) açısından anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Multifetal gebelikler, intrakranial kanama, nöral tüp defektlerine sahip gebelikler, gestasyonel diabetes mellitus, omfalosel, gastroşizis gibi abdominal duvar defektleri gibi üçlü tarama testi değerlerini etkileyebilecek durumlar ve doğum sonuçlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların bilgileri saklı tutulmuştur.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (IBM SPSS Statistics 20) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçları yorumlamak için frekans tabloları kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov-Simironov/Shapiro-Wilk' testi) kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal veriler için medyan ve çeyrekler (Q1-Q3) kullanılarak betimsel analizler yapılmıştır. Bu parametreleri gruplar arasında karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testleri yapıldı. Bağımsız parametrik olmayan grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde kullanılarak tanımlayıcı analizler yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel önemi anlamak için genel olarak %5'lik bir tip-I hata düzeyi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterdiği kabul edildi.

BULGULAR

İzole KPK bulunan 32 fetus ve 2. Trimester hedeflenmiş ultrasonografisi normal olan 31 fetus karşılaştırıldı. KPK sı bulunan gebeliklerde ortalama anne yaşı median 27.4 (18-45) iken kontrol grubunda median yaş 28.9 (19-39) idi. Vücut kitle indeksleri, sigara kullanımı, primiparite, AFP MoM, HCG MoM, primer sezaryen ile doğum, doğum haftası ve doğum kilosu açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p>0.05$). Estriol MoM açısından bakıldığında izole KPK sı bulunan grupta median MoM değeri 1.0 (0.56-1.82) iken kontrol grubunda median MoM değeri 0.69 (0.26-1.86) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu farklılık olmasına rağmen MoM dağılımı her iki grupta da normal kabul edilen değerler arasındaydı. Tablo-1.

Tablo-1 Hastaların Genel Özellikleri

	KPK olan gebeler (n=32) Median (Min-Max)	Kontrol grubu (n =31) Median (Min-Max)	p değeri
Yaş (yıl)	27.4 (18-41)	28.9 (19-39)	0.22
BMI (kg/m ²)	25.7 (19-32)	26.5 (18-39)	0.96
Sigara (n,%)	9(%28)	6(19.4)	0.41
Primiparite (n,%)	7 (%21)	5 (%16)	0.56
AFP MoM	1.25 (0.59-11)	1.02 (0.08-2,69)	0.79
E3 MoM	1.0 (0.56-1.82)	0.69 (0.26-1.86)	0.00*
HCG MoM	1.06 (0.43-3.5)	1.15 (0.3-2.09)	0.09
Primer C/S (n,%)	8 (%25)	5 (%16)	0.38
Doğum haftası	38.1 (34-42)	38.4 (37-41)	0.83
Doğum Kilosu (gram)	3293 (2300-4120)	3014 (2270-3770)	0.01*

İzole KPK olan gebelerin özelliklerine bakıldığında tanı haftası median 19.8 (17-28) , tanıda median BPD 46.5 mm (37-70 mm), median HC 60 mm (46-82 mm), median FL 31.5 mm (22-53 mm) idi. 5 hastaya amniyosentez yapıldı ve array testi çalışılmadı. Genetik anomali saptanmadı. Kist boyutu 10 mm 'den büyük 6 hasta (%18) vardı ve bilateralite oranı 7 hasta ile (%21) idi. Doğum sonrası hiçbir yenidoğanda anomali saptanmadı. Tablo-2.

Tablo-2 KPK Olan Gebelerin Özellikleri

	Median (Min-Max)
Tanı Haftası	19.8 (17-28)
Tanıda BPD (mm)	46.5 (37-70)
Tanıda HC (mm)	60 (46-82)
Tanıda AC (mm)	152 (121-296)
Tanıda FL (mm)	31.5 (22-53)
Amniyosentez sayısı (n,%)	5 (%15)
Kist boyutu 10 mm den büyük	6 (%18)
Bilateral kist	7 (%21)

BPD:Biparietal Diameter HC:baş çevresi AC:Gövde çevresi FL:Femur Uzunluğu

TARTIŞMA

Ultrasonografik soft belirteçler birinci ve ikinci trimester tarama testleri ile elde edilen biyokimyasal değerler ile korele edilip günümüz obstetrisinde kullanılmaktadır. İlk trimester ultrasonogramda fetal beyin yapıları değerlendirilebilmekte ve yapısal anomaliler açısından önem arz etmektedir. Ekzensefali, holoprosensefali gibi ciddi beyin anomalilerinin yanısıra KPK gibi sık görülen basit oluşumlara tanı konulabilmektedir. Ancak KPK yönetimi klinisyenler arasında tartışmalıdır. Bu çalışma ile izole olarak saptanan KPK'larda klinisyenlerin fetal anoplöidi ile karşılaşmalarının çok nadir olduğu ve bu durumun hasta yönetimi ve ailenin kaygılarını gidermekte daha doğru güncel bilgiler ile takibe devam edilmesinin uygun bir seçenek olabileceği açısın-

dan önemlidir.

Sullivan ve ark. 18-22 hafta arası tanı koydukları 128 KPK bulunan fetusda 3 grup şeklinde hastaları ayırmışlardır. Buna göre 1. Grupta 25 KPK bulunan fetüsü biyokimyasal tarama testleri yapmadan izlemişlerdir. 20 tanesi izole olarak görülmüş ve eşlik eden anomali olmadığında kromozomal olarak bu fetusların normal olarak doğduğunu saptamışlardır. Grup 2 'de ise biyokimyasal testleri yapılan 52 KPK bulunan fetüste izole olarak izlenen lezyon 41 hastada vardı ve bu hastaların 40 tanesinde herhangi bir fetal kromozomal anomali saptanmadı. Grup 3'de ise hem biyokimyasal hem de amniyosentez ve genetik konsültasyonu yapılan 51 KPK bulunan fetusun 29 tanesinde izole KPK bulundu ve bunların doğum sonuçları normal idi (6). Biyokimyasal test değerlerinde normal dışı bulgular veren fetüslerde

anomali saptanma oranı artmaktaydı. Çalışmada izole KPK bulunan 32 fetustan 5 tanesine (%15) amniyosentez yapılmıştır ve bunların hiçbirinde anomali saptanmamıştır. Morcos ve ark. 181 izole KPK bulunan fetusun 163 tanesine amniyosentez yapmış ve bunların hiçbirinde anormal karyotip saptanmamıştır (7). Çalışmamızda benzer şekilde amniyosentez yapılan olgularda karyotip normal izlenmiştir. Hastalara yapılan 2. trimester tarama testlerinde biyokimyasal belirteçlerde görülen bir risk artışında klinisyenler ileri inceleme için aileyi bilgilendirmektedir (8). Çalışmada yapılan 2. trimester testlerinde biyokimyasal belirteçler normal kabul edilen sınır değerler arasında bulunmaktaydı ve klinisyenler yine de bu konuda aileyi bilgilendirdiler.

Diana L. ve ark. 208 izole KPK bulunan ve amniyosentez yaptıkları bir çalışmada 7 hastada kist boyutu >10mm üzerinde olması üzerine T18 saptadı (9). Çalışmamızda 6 hastada 10 mm üzerindeki KPK olan olguya amniyosentez yapıldı ve normal karyotip saptandı. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca çalışmamızda %21 oranında bilateralite görüldü. Literatüre bakıldığında unilateralite ve bilateralite oranı benzerdir ve izole olarak görüldüğünde risk artışı da benzerdir (10).

Trizomi 18 bir çok fetal anomalinin bir araya geldiği kromozomal bir anomalidir. Klinisyenlerin seçenekleri arasında biyokimyasal belirteçler ile birlikte hedeflenmiş ultrasonografi bulunmalıdır (11). Bilindiği üzere birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin güvenilirlik oranları sırasıyla %80 ve daha düşüktür. Cell-free DNA 'da ise bu oranlar çok daha yüksektir. Buna rağmen klinisyenler her daim ultrasonografi belirteçlere ihtiyaç duymaktadır ve bunların bir arada bulunması ileri inceleme için invaziv testler de olmak üzere klinisyen için tanıya giden adımlar topluluğudur. Yakın döneme damgasını vuran Cell-free DNA ise ilk trimester fetal tarama testleri ile risk artışında güvenilirlik oranı yüksekliği ile klinisyenler için uygun hasta grubunda maliyet etkin bir test olarak uygulanmaktadır(12). Çalışmadaki tüm hastalar tersiyer merkezde tanı almış olup biyokimyasal belirteçleri normal olan hastalardan oluşmuştur ve izole KPK bulunmasına rağmen olgular perinatoloji uzmanı tarafından diğer soft belirteçler ve yapısal anomali açısından detaylı değerlendirilmiştir.

Çalışmanın güçlü yönleri homojen bir grup olması ve hastaların tarama testlerinin ve doğumunun tersiyer merkezde yapılmasıdır. Çalışmanın güçsüz yönü doğası gereği retrospektif olmasıdır.

Sonuç olarak 2. Trimester biyokimyasal tarama testi normal olan ve izole KPK bulunan gebelerde kromozomal anomali riski çok düşüktür ve hedeflenmiş ultrasonografide eşlik eden diğer

anomali varlığı dikkatli araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel R. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996;87:948-52.
2. Nicolaides, K.H., Rodeck, C.H., Gosden, C.M. (1986). Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations, *Lancet*, 283-287
3. Gabrielli S, Reece EA, Pilu G, et al. The clinical significance of prenatally diagnosed choroid plexus cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1207-10.
4. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr. Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1001-6.
5. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Detection of trisomy 18 and trisomy 13 using first and second trimester Down's syndrome screening markers. *J Med Screen*. 2013 Jun;20(2):57-65. doi: 10.1177/0969141313484904. Epub 2013 May 28. Erratum in: *J Med Screen*. 2015 Mar;22(1):52-4. PMID: 23761419.
6. Sullivan A, Giudice T, Vavelidis F, Thiagarajah S. Choroid plexus cysts: Is biochemical testing a valuable adjunct to targeted ultrasonography? *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Aug;181(2):260-5.
7. Morcos CL, Platt LD, Carlson, DE, et al. The isolated choroid plexus cyst. *Obstet Gynecol* 1998;2:232-6.
8. Snijders RI, 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
9. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenat Diagn*. 1996 Nov;16(11):983-90.
10. Chitkara U, Cogswell C, Norton K, Wilkins IA, Mehalek K, Berkowitz RL. Choroid plexus cysts in the fetus: a benign anatomic variant or pathologic entity? Report of 41 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1988 Aug;72(2):185-9.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57: Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester: (Replaces Consults #10,

Single umbilical artery, October 2010; #16, Isolated echogenic bowel diagnosed on second-trimester ultrasound, August 2011; #17, Evaluation and management of isolated renal pelviectasis on second-trimester ultrasound, December 2011; #25, Isolated fetal choroid plexus cysts, April 2013; #27, Isolated echogenic intracardiac focus, August 2013). Am J Obstet Gynecol. 2021 Oct;225(4):B2-B15.

12. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017 Jun;44(2):245-256.