

İlk Trimester Tarama Testi Risk Kategorilerinin Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

The Association Between First Trimester Screening Test Risk Category and Pregnancy Outcomes

Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Mekin SEZİK

Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: İlk trimester tarama testinde nuchal saydamlık (NT) artışının, fetal anomali varlığının ve kombine testte risk artışının genetik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Ancak, kombine testte 1/250-1/2000 olarak belirlenen orta riskli grubun yönetimi tartışma konusudur. NT artışının, fetal anomali varlığının ve kombine testte yüksek ve orta risk gruplarının gebelik sonuçlarına dair veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Buna dayanarak mevcut araştırmada, ilk trimesterde patolojik bulgu saptanan fetüslerin gebelik sonuçlarının değerlendirilerek, takip ve tedaviye yönelik sonuçlara varılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi aylık dönemde ilk trimester tarama testi ve ikinci trimester ayrıntılı fetal muayenesi tek bir perinatoloji ünitesinde tamamlanmış ve gebelik sonucu dökümanite edilmiş 268 gebe çalışmaya dahil edildi ve fetal anomali varlığı, NT artışı (3.5 mm ve üzeri) ve kombine testte risk artışı olarak gruplara ayrıldı. Yüksek risk, kombine test riski 1/250 üzerinde ve/veya NT 3.5 mm üzerinde olması; orta risk ise kombine test riski 1/250-1/2000 arasında saptanması olarak kabul edildi. İnvaziv test uygulanan gebeliklerin fetal genetik sonuçlarına, spontan veya indüklenmiş terminasyonların ise fetal otopsi ve genetik sonuçlarına ulaşıldı. Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirildi. İlk trimester tarama testi için pozitif prediktif değer (PPD) hesaplamaları yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 268 tekil gebeliğin 46'sında (%17) sonografide anomali (n=18, %39) veya kombine test tarama sonucunda >1/2000 risk artışı (n=28, %61) saptandı. Merkezi sinir sistemi anomalileri en sık saptanan anomaliydi (9/18, %50). Anöploidi oranı en yüksek (%57) patoloji hidrops fetalis idi. Trizomi 21 saptanan fetüslerin %50'sinde (2/4) sonografik taramalar normaldi. Kombine testte yüksek ve orta riskin pozitif prediktif değeri sırası ile %29.4 ve %12.5 olarak hesaplandı.

Sonuç: Trizomi 21 olgularının en az yarısında sonografik bulgu olmayabileceğinden, ultrason ve serum parametreleri kombine olarak ele alınmalıdır. Kombine testte orta riskli her 8 fetüsün birinde genetik anomali saptanabileceğinden, bu gruptaki gebeler için ileri tanı ve takip seçenekleri dikkatli şekilde planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Birinci trimester tarama, Fetal anomali, Kombine test

Abstract

Objective: It is well known that increased fetal nuchal translucency (NT), presence of fetal anomaly, increased combined test risk is associated with genetic diseases. However, management of the so-called intermediate-risk (1/250-1/2000) group in the first trimester screening test is controversial. Data on pregnancy outcomes of increased fetal NT, presence of fetal anomaly, high- and intermediate-risk groups in the combined test are needed. Therefore, the current study aims to assess the outcomes of fetuses with risk calculation in the first trimester, providing an insight for follow-up and treatment.

Material and Methods: Throughout a 20-month period, 268 pregnancies with first trimester screening test and second trimester fetal examination performed in a single perinatology unit and had subsequent documentation of pregnancy outcomes were included and grouped considering increased NT (3.5 mm and above), presence of fetal anomaly, increased combined test risk. A combined test result >1/250 risk and/or nuchal translucency (NT) \geq 3.5 mm was considered as high-risk, whereas combined test risk between 1/250-1/2000 was denoted as intermediate-risk. Pregnancy outcomes included fetal genetic results if invasive tests were performed and fetal autopsy in cases of spontaneous or induced terminations. Data were expressed as frequency (n) and percentage (%). Positive predictive values were calculated for first trimester risk categories.

Results: Forty-six out of included 268 pregnancies (17%) had any fetal anomaly on ultrasound (n=18, 39%) or increased combined test risk of >1/2000. Central nervous system defects were the most common anomalies (9/18, 50%). Fetal hydrops had the highest aneuploidy rate (57%). Sonographic screening was normal in 50% (2/4) of fetuses with trisomy 21. Positive predictive value for high- and intermediate-risk was 29.4% and 12.5%, respectively.

Conclusion: Since at least half of the trisomy 21 cases may have no sonographic findings, ultrasound and serum parameters should be evaluated together. The intermediate-risk group merits special attention considering diagnostic and follow-up options, every eight fetus in this group could have an anomaly.

Key words: Combined test, Fetal anomaly, First trimester screening, Sonography scan

Yazışma Adresi: Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Süleyman Demirel Üniversitesi Yerleşkesi, 32260 Çütür, Isparta, Türkiye

Telefon: +905053589705, Mail: umrankilincdemir@hotmai.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2513-5297, 0000-0002-6989-081X

Geliş Tarihi: 21.09.2020

Kabul Tarihi: 25.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.798187

GİRİŞ

Ultrasonografinin fetal görüntüleme kullanılmaya başlaması ile prenatal tarama ve tanı testlerinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Nicolaides ve ark. ense saydamlığı (NT) ölçümünün Down sendromu taramasında kullanılmasını 1992'de tanımlamıştır (1). Gebeliğin 11-14. haftalarında kullanılmak üzere serum serbest beta human koryonik gonadotropin (beta-hCG), "pregnancy-associated placental protein" (PAPP-A), NT ve maternal yaşın kullanıldığı birinci trimester anöploidi taraması günümüzde kullanılmaktadır. Prospektif bir doğrulama çalışmasında, ilk trimester kombine test, sırasıyla trizomi 21, 18 ve 13 vakalarını %90, %97 ve %92'sini saptayabildi. Aynı çalışma için yanlış pozitiflik değeri %4 olarak belirlendi (2). Kombine test kesme değerinin önceki yıllarda, invaziv girişim ile fetal kayıp riskinin yaklaşık olarak dengelendiği değer olan 1/250 olarak alınması öne sürülmüştür. Fakat yeni araştırmalar da koryon villüs örnekleme (CVS) veya amniyosentez ile fetal kayıp riskinin, uygun şartlar sağlandığında ve aynı gebelik haftasında beklenen doğal ölümler çıkarıldığında, çok daha düşük risk taşıdığı gösterilmiştir (3-5). Bunlara ek olarak, 1/250-1/2000 olarak ele alınabilecek orta riskli grup için nasıl bir yönetim izleneceği tartışma konusudur (6). Ayrıca bazı çalışmalarda orta risk olarak 1/100-1/2500 ve hatta 1/30-1/900 gibi farklı aralıklar kabul edilmiştir (7). Genel olarak, orta risk saptanan fetüsler için öncelikle maternal kanda fetal DNA tarama testi (noninvaziv prenatal tarama) önerilmekle beraber uygun danışmanlık sonrasında invaziv tanı seçeneği de sunulmaktadır (8).

Birinci trimester taramaları ise gebeliğin erken döneminde fetal durumun değerlendirilmesi, aileye fetal durum hakkında bilgi vermesi ve ileri tanı testleri için zaman kazandırması açısından önemlidir. Ancak, birinci trimester tarama testinde kombine riski yüksek ve orta olarak değerlendirilen gebeliklerin sonuçlarına dair veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmanın amacı; 11-14 hafta ultrasonografi (USG) taramasında fetal anomali, belirgin (≥ 3.5 mm) NT artışı ve kombine testte yüksek veya orta derecede risk artışı saptanan gebeliklerin sonuç verilerine ulaşılarak, tarama testlerini gebelik sonuçları ile ilişkilendirmektir. Bu ilişkilerin daha net ortaya konulmasının, ilk trimesterde fetal genetik anomali açısından riskli gebeliklerin yönetimi ve danışmanlığına katkı sağlaması beklenmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (22.05.20, karar no:160) onay alındı. Geriye yönelik olarak, Süleyman Demirel Üniversitesi Perinatoloji Bilim Dalı'na Ocak 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında 11-14. gebelik haftası arası başvuru yapan 330 gebe içinden ilk trimester fetal USG anomali taraması ile kombine test yaptırmış ve gebeliğin devamı halinde ikinci trimester sonografi taraması tamamlanmış 268 gebe çalışmaya dahil edildi (dahil edilme oranı: %81.2). Tüm fetal USG taramaları, perinatoloji uz-

manı veya yan dal uzmanlık öğrencisi tarafından 2-5 MHz konveks transabdominal üç boyutlu transdüser ile donatılmış bir Voluson E6 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uygulayıcının isteğine göre transvaginal uygulama taramaya eklendi.

İlk trimester USG taramasında NT, baş-popo mesafesi (CRL) ve biparyetal çap (BPD) ölçümlerine ek olarak kraniyum, spinal kord, kalpte situs, fetal kalp atım hızı, dört odacık ve büyük damar çıkışları, diyafram, renal arterler ve böbrekler, mide, mesane, umbilikal damarlar, abdominal duvar ve ekstremiteleri kapsayacak şekilde anatomik görüntüleme gerçekleştirildi. NT ölçümü 3.5 mm altında ve organ taraması normal olarak saptanan gebelerden serum beta-hCG ve PAPP-A ölçümlerini de içeren kombine test istendi. Kombine test risk hesaplamasında anne yaşı ve vücut ağırlığı gibi bazal verilere ek olarak NT, beta-hCG ve PAPP-A değerleri temel alındı. Nazal kemik, triküs pit kaçak ve duktus venozus akımları değerlendirme dışında tutuldu. Kombine testte 1/2000 üzerinde risk raporlanması durumunda non-invaziv prenatal tarama testi (anne kanında serbest fetal DNA taraması) ve/veya invaziv tanı testi önerildi. NT ≥ 3.5 mm saptanan veya USG taramada majör fetal anomali belirlenen gebelere doğrudan invaziv genetik tanı önerildi veya yaşamla bağdaşmayan ciddi anomali saptanan gebelere terminasyon seçeneği sunuldu.

Riskli grup NT ≥ 3.5 mm veya kombine test risk 1/250 ve üzeri, orta riskli grup ise kombine test riski 1/250-1/2000 arasında saptanan gebelikler olarak ele alındı. Risk artışı veya USG anomali bulgusu olup invaziv tanı testlerini veya terminasyon seçeneğini kabul etmeyen gebeler ikinci trimester fetal USG muayenesi ve rutin gebelik takibine alındı. İlk trimester USG taraması normal veya kombine teste risk artışı tespit edilmeyen ($< 1/2000$) gebeliklerin de ikinci trimester taraması sonuçlarına ulaşılarak tüm taramaları normal olarak raporlanan gebeler belirlendi.

Gebelik canlı doğum ile sonuçlanması durumunda, yenidoğana ait veriler hastane verilerinden elde edildi. Ayrıca, ailelere telefon ile ulaşılarak bebeğin mevcut durumu hakkında da bilgi edinildi. Gebeliğin fetal anomaliye bağlı terminasyon veya ölü doğum ile sonuçlanması durumunda ise fetal genetik ve otopsi gibi patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Bu sayede, ilk trimester USG taraması ve kombine test yapılmış olan gebeliklerin kısa dönem sonuçları geriye yönelik olarak detaylı şekilde taranmış ve kaydedilmiş oldu.

Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında "student's t-test", kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher'in kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Dahil edilen 268 gebelik içinde 254 tekil (%94.8) ve 14 ikiz (%5.2) olarak belirlendi. İkiz gebeliklerin %21.4'ü (n=3) monokoryonik gebelikti. Dikoryonik ikiz gebeliklerin (n=11) biri dördüz olarak başlayıp reduksiyon sonrasında dikoryonik ikiz gebelik olarak devam etmişti.

Tablo 1. Kombine risk artışı saptanan gebelerin sonuçları

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	35	13	Normal	1/800	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
2	22	12+2	Normal	1/100	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
3	33	11+6	Normal	1/763	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
4	31	11+2	Normal	1/59	-	Tri 21	18. haftada terminasyon
5	29	13+6	Normal	1/500	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
6	39	12+5	Normal	1/60	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
7	30	13	Normal	1/1200	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
8	25	12+3	Normal	1/250	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
9	27	12+4	Normal	1/830	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
10	31	12	Normal	1/500	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
11	35	12+3	Normal	1/300	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
12	28	12+3	Normal	1/250	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
13	28	13	Normal	1/300	-	46 rob21 q10;q10 trans (Down)	16. haftada terminasyon

*Herhangi bir kromozomal anomali bulgusu olmayan sağlıklı yenidoğan. NT: Nukal saydamlık, Tri: Trizomi

Tablo 2. Ense saydamlığı artışı saptanan fetüslerin sonuçları

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	32	12+6	NT: 3.8 mm	-	Diyafram hernisi	Diploid	Yenidoğan ölümü
2	27	12+6	NT> 6mm + hidrops fetalis	-	-	-	15 hafta fetal ölüm
3	37	13	NT: 3.8mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
4	26	12+5	NT: 3.5mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
5	30	13+5	NT: 3.5 mm	-	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
6	29	12+5	NT: 4.0 mm + hidrops	-	-	Tri 21	Terminasyon
7	38	13	NT: 6.0 mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 18	Terminasyon
8	28	12+5	NT: 3.6 mm	-	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
9	30	11+5	NT: 3.5mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
10	33	13	NT: 5mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 18	Terminasyon
11	33	13+4	NT:3.5	-	Tek taraflı PEV	Üreme olmadı.	20 hafta in utero ex, terminasyon
12	23	13+6	NT: 4.5 mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 21	Terminasyon
13	41	11+5	NT: 3.5 mm	-	Fetal kayıp	Üreme olmadı	13 hafta in utero ex
14	35	12+5	NT: 5 mm+ hidrops	-	-	Diploid	Terminasyon
15	37	13+2	Hidrops fetalis	-	-	Diploid	Terminasyon

*Herhangi bir kromozomal anomali bulgusu olmayan sağlıklı yenidoğan. NT: Nukal saydamlık, Tri: Trizomi

Tablo 3. Sonografide organ anomalisi saptanan fetüslere ait sonuçlar

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	31	13	Hafif piyelektazi + mesane çapı: 5 mm	-	Oligo + bilateral piyelektazi megasistis	Diploid	Terminasyon
2	35	14	Fetal büyüme kısıtlılığı + oligohidroamniyoz	-	Serebellar agenezi+ ventrikül genişliği	Rob (13;14)+ Trip 18	Terminasyon
3	31	13+2	Cantrell pentalojisi	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon
4	30	14+1	limon belirtisi trokalomber bölgede spina bifida	-	-	Diploid	Terminasyon
5	28	12	Fetal taşikardi + anhidroamniyoz	-	-	-	14 hafta fetal ölüm sonrası terminasyon
6	29	13+1	Şiddetli lateral ventrikül genişliği	-	-	-	Terminasyon
7	29	13	Akrani	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon
8	40	12+1	Oksipital bölgede ensefalosel + trakolomber spina bifida	-	-	Diploid	Terminasyon
9	21	13	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
10	31	15	Multikistik-hiperekojenik böbrek + Anhidroamniyoz	-	-	Diploid	Terminasyon
11	28	13	Omfalosele	-	-	Diploid	Terminasyon
12	38	11+5	Anensefali	-	-	-	Terminasyon
13	38	13	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
14	28	13	Büyük arterlerin transpozisyonu	-	BAT	Diploid	Doğum sonrası BAT nedeniyle opere
15	36	12	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
16	33	13	Omfalosele + PEV+NT: 4.4mm	-	-	Diploid	Terminasyon
17	23	11+6	Body-stalk anomali	-	-	Diploid	Terminasyon
18	36	14	Anensefali	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon

BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu, NT: Nukal saydamlık, Oligo: Oligohidroamniyoz, PEV: pes ekinovarus, rob: Robertsonian translokasyon,

Çoğul gebeliklerde anormal birinci trimester tarama bulgusuna rastlanmazken, tüm grup içinde 46 tekil gebelik için (%17.2) sonografik veya kombine tarama test sonucunda anormal bulgu saptandı (**Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3**). Bunların 18'inde (%39.1, 18/46) ilk veya ikinci trimester sonografisinde organ anomalisi saptanırken(Tablo 3), 13 gebelikte (%28.2, 13/46) ilk trimester tarama testinde kombine risk artışı ve 15 gebede (%32.6, 15/46) ciddi NT artışı (≥ 3.5 mm) mevcuttu (**Tablo 1, Tablo 2**). Geriye kalan ve normal birinci trimester tarama sonucuna sahip 222 gebelik içinden ise 2 gebeliğin (%0.7) ikinci trimesterde fetal ölüm ile sonuçlandığı saptandı.

Sonografik fetal anomali bulgusu saptanan 18 gebeliğe ait detaylar Tablo 3'de verilmektedir. En sık saptanan anomali (%50, n=9) fetal merkezi sinir sistemi defektleri olup bunla-

rın tümünün invaziv test yapılamadan gebelik terminasyonu gerçekleştirildiği saptandı. Gebelik materyali karyotip incelenmesi sonuçlandırılan 6 fetüsün kromozom dizilimi diploid olarak saptandı ve bunların tamamında postmortem inceleme ile tanı doğrulandı (**Tablo 3**). Başka türlü sınıflandırmayan 2 fetüs mevcuttu: İlki, erken başlangıçlı ciddi fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidroamniyoz ve muhtemel serebellar agenezi saptanması nedeni ile CVS uygulanan ve karyotip sonucu Rob (13;14)+Tri18 olarak raporlanması sonrasında tıbbi sonlandırılmasına uygulanan gebelikti. Diğer fetüste ise fetal taşikardi ve anhidroamniyoz saptanması sonrasında spontan fetal ölüm gerçekleşmişti.

İlk trimester tarama testinde risk artışı saptanan 13 gebeye invaziv test önerilmiş olmasına rağmen bunların 6'sına girişimsel tanı testi uygulandığı saptandı (kabul etme oranı:

Tablo 4. Birinci trimesterde anormal bulgu saptanan fetüslerin klinik sonuçları

Birinci trimester anormal bulgu		Sayı	Terminasyon	Karyotip anomalisi	Fetal kayıp	Yenidoğan ölümü	Girişimsel işlem sayısı
Merkezi sinir	Kraniyal	7	7	-	-	-	0
	Spinal	1	1	-	-	-	0
	Birlikte	1	1	-	-	-	0
Kalp		1	0	-	-	-	0
Genitoüriner		2	2	-	-	-	2
Ön duvar		1	1	-	-	-	1
Çoklu anomali		3	3	-	-	-	1
Kombine risk artışı		13	2	2	-	-	6
Nedeni bilinmeyen fetal kayıp		2	-	-	2	-	0
NT >3.5mm	Hidrops ile	7	6	4	1	-	7
	İzole	8	0	-	2	1	4
Sınıflama Yapılamayan		2	1	1	1	-	1

Tabloda frekans (n) verilmiştir

Tablo 5. Yüksek ve orta riskli kombine test sonuçlarının fetal genetik hastalık açısından dağılımı

	Yüksek risk (kombine test >1/250 veya NT>3.5mm)*	Orta risk (kombine risk 1/250-1/2000 arası)	Toplam
Genetik inceleme ile anomali saptanmış	5	1	6
Genetik inceleme ile normal karyotip veya normal fenotip saptanmış	12	7	19
Toplam	17	8	25

Tabloda frekans (n) verilmiştir. * Yüksek risk saptanan 3 fetüsün inceleme sonucuna ulaşılammıştır. NT: Nukal saydamlık.

%46.1). Kombine riskli 1/59 olarak raporlanan bir gebede trizomi 21 ve kombine riskli 1/300 olan diğer bir gebede ise translokasyon tipi trizomi 21 saptanıp tıbbi terminasyon yapılmıştı (**Tablo 4**). Girişimsel test sonucu diploid normal karyotip olarak raporlanan ve/veya invaziv testi kabul etmeyenlerde, doğum sonrası yenidoğanlarda ek anomali veya genetik hastalık belirtisi mevcut değildi.

İlk trimester sonografisinde NT 3.5 mm ve üzeri ölçümlere sahip 15 gebelik mevcut iken bunların 7'sine (%46.6) fetal hidrops bulguları da eşlik etmekteydi (**Tablo 2**). Hidropslu fetüslerin 4'ünün (%57.1) CVS sonucunda anöploid saptanması nedeni ile termine edildiği saptandı (**Tablo 2**). Normal karyotip saptanan 3 fetüsün biri fetal ölüm ile sonuçlanırken diğer ikisi ciddi hidrops ve/veya ileri haftalarda saptanan ek bulgular nedeni ile tıbbi olarak sonlandırılmıştı (**Tablo 2**). Hidrops bulguları olmayan ancak ciddi NT artışına (≥ 3.5 mm) sahip 8 gebeliğe CVS önerilmesine

rağmen invaziv işlem kabul etme oranı %50 (4/8) idi. CVS uygulanan 4 fetüsün tümünün karyotip analizi normal diploid olarak rapor edilmiş olmasına rağmen bunların birinde, ikinci trimester sonografi taramasında diyafram hernisi tanısı konulduğu ve gebeliğin yenidoğan ölümü ile sonuçlandığı görüldü. Ciddi NT artışı saptanan 2 gebelikte (%25, 2/8) ileri haftalarda fetal ölüm gerçekleştiği saptandı. Bunlara, invaziv işlem kabul edilmediği için CVS veya amniyosentez uygulanmamıştı ve sonografik takipte bir fetüsteki unilaterale pes ekinovarus dışında anatomik anomali mevcut değildi (**Tablo 2**).

Geriye kalan sonografi taramasında anormal bulgu saptanmayan ve kombine risk artışı olmayan 222 gebenin, ikinci trimesterde fetal ölüm gerçekleşen ikisi dışında (binde 9), ikinci trimesterde fetal anomali sonografik taramaları normal olarak değerlendirildi. Bu 220 fetüste doğumda da majör anomali bulgusuna rastlanılmadığı belirlendi.

Tablo 5'te yüksek ve orta riskli birinci trimester tarama test sonuçlarının gebelik sonuçlarına göre dağılımı özetlenmektedir. Kombine testte yüksek ve orta riskin pozitif prediktif değeri sırası ile %29.4% ve %12.5 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Mevcut çalışmada ilk trimester sonografide majör anomali saptanan 18 fetüsün, yarısının merkezi sinir sistemi anomalisi olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, ilk trimesterde en sık merkezi sinir sistemi anomalilerinin, özellikle akrani-anensefali sekansının saptandığı söylenebilir. Mevcut sonuçlarımız, önceki bir araştırmanın bulguları ile uyumlu gözükmektedir. Anılan çalışmaya 800 gebe dahil edilmiş ve birinci trimester sonografi taramasında fetüslerin %1'inde anatomik anomali ve bunların da yarısında (%0.5) merkezi sinir sistemi defektleri saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgular ile aynı şekilde tüm anomalilerin %50'si ile bu grup anomaliler en sık saptanan sistem anomalisi olarak belirtilmiştir (9).

Mevcut olgularımız içinde 14. gebelik haftasında fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramniyoz nedeni ile takibe alınan bir gebede ikinci trimesterde ek intrakraniyal defektler saptanması dikkat çekicidir. Literatürde de 13. gebelik haftasında transvaginal sonografi ile geniş posterior fossa kisti ön tanısı konulan bir gebelikte ileri haftada Dandy-Walker sendromu tanısının kesinleştirildiği bir olgu sunumu mevcuttur (10). Belirli merkezi sinir sistemi defektlerinin kesin tanısının ilk trimesterde konulması zor olmakla beraber, erken haftalardaki sonografik taramalarda şüpheli bulgular mevcut olabilir. Bu bulguların takibe alınması ve ikinci trimesterde posterior fossa, kavum septum pellucidum ve korpus kallozum gibi intrakraniyal yapıların detaylı şekilde değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ancak, Dandy-Walker sendromu veya korpus kallozum agenezi gibi tanıların 18-20 haftadan önce kesinleştirilmesi önerilmemelidir.

İlk trimesterde NT artışı saptanan gebeliklerin takibi önem taşımaktadır. Bir çalışmada NT artışı nedeniyle takip edilen fetüslerin %37'sinde bulguların ileri haftalarda gerileyerek gebeliğin sağlıklı yenidoğan ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Anılan çalışmada, NT artışı olan fetüslerin geri kalanında en sık trizomi 21 ve trizomi 18 saptandığı, fetal hidrops ile fetal ölüm sıklığının da NT artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda ise 3.5 mm ve üzerinde NT değeri saptanan fetüslerin üçte birinin sağ ve sağlıklı yenidoğan ile sonuçlandığı saptandı ve bunların tümünde NT artışı izole bulguydu. Bizim bulgularımız da genel olarak önceki verileri ile uyumlu olup NT artışının görünürde izole olması ve ikinci trimesterde ense kalınlığı (nukal fold) artışı olarak sebat etmemesinin iyi prognoz göstergesi olduğu sonucuna varılabilir. Ayrıca, 3.5 mm üzerindeki NT ölçümlerinin üçte birinin "normal" yenidoğanlar ile sonuçlanması da perinatal danışmanlık açısından önem taşımakta olup bu durumda ailelerin önemli anksiyete yaşadıkları unutulmamalı, dengeli bir danışmanlık ve tıbbi yaklaşım benimsenmelidir.

Çalışma grubumuzda kombine riski 1/2000 üstünde gelen ve CVS ile trizomi 21 tanısı konulan ve sırasıyla 16 ve

18. gebelik haftasında tıbbi terminasyon uygulanan 2 fetüsün detaylı sonografik muayenelerinde ek bulgu mevcut değildi. Diğer bir deyişle, Down sendromlu fetüslerin yarısında herhangi bir sonografi bulgusu yoktu. Benzer bir çalışmada, 245 Down sendromu olgusunun 115'inde (%46) sonografi taraması normal olarak belirtilmiştir. Yazarlar, trizomi 21 tanısı için sonografiye mutlaka biyokimyasal parametrelerin eklenerek kombine tarama testinin eklenmesini önermiştir (12). Bu bulgu, gebe ve yakınlarının bilgilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Down sendromunda sonografik bulguların "silik" olabileceği ve detaylı bir sonografik taramada dahi olguların %50'sinin gözden kaçabileceği akılda tutulmalı, bu yönde bilgilendirme ve danışmanlık verilmelidir. Sonuç olarak, ilk trimester sonografisine ek olarak kombine test yapılması daha uygun görülmektedir. Ayrıca, Down sendromunu dışlamak için sadece ikinci trimester sonografi taraması yetersizdir (13).

Çalışmamızda kombine riski 1/250 ila 1/2000 arasında (orta risk) olan grup için gebeliğin fetal anomali ile sonuçlanması açısından pozitif prediktif değer %12.5 olarak hesaplanmış olması nedeni ile "orta risk" olarak tanımlanan bu gruba özellikle dikkat edilmesi önerilmelidir. Klinik pratikte, bu orta risk grubunda yer alan gebeliklerin test sonucunun "normal" veya "sorunsuz" olduğu yönünde danışmanlık verilebilmektedir. Ancak, risk hesaplamalarının, sonuç itibari ile istatistiksel bir modelleme olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, teorik olarak 1/100 ve 1/500 riskleri arasında 5 kat fark olduğu açık olmakla beraber bu farkın klinik anlamının daha cüzi olduğu ve mutlak risk artışının sadece binde 8 olduğu (binde 10'a karşılık binde 2) söylenebilir. İlk riske (1/100) sahip gebeye invaziv test veya noninvaziv anne kanında fetal DNA tarama testi önerilmesi, ancak diğerine (1/500 risk) sonuçların "normal ve risksiz bölgede" olduğu yönünde danışmanlık verilmesi, riskin devamlı bir değişken olduğunun göz ardı edilmesi anlamına gelebilir. Bunlara dayanarak, özellikle sınır değer olarak belirlenen 1/250 riskine yakın değerler başta olmak üzere, orta risk grubuna daha dikkatli yaklaşılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları tanımlanmalıdır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir: (i) ultrason bulguları normal ve kombine test düşük riskli olarak raporlanan gebelerin doğum sonrası sonuçlarına ulaşılmaması, (ii) retrospektif olarak tarama yapılması nedeniyle ultrason görüntülemeleri ve raporları üzerinden veri elde edilmesi, ve (iii) dahil edilen gebelik sayısının nispeten az olmasıdır. Bunlara rağmen, mevcut çalışma ile ilk trimesterde risk hesaplaması yapılan fetüslerin gebelik sonuçlarının detaylı olarak elde edilmesi ile takip ve tedaviye yönelik pratik klinik sonuç ve önerilere varılmıştır.

Sonuç olarak, İlk trimester fetal değerlendirme için ultrasonografi ile anomali taramasına ek olarak biyokimyasal parametreler ile kombine test verileri önem taşımaktadır. Fetal NT artışının hidrops ile birliktelik göstermesi halinde, anöploidi ile birlikteliği sıktır ve prognozu kötüdür. Down

sendromu olgularının yarısında sonografi bulgusu mevcut değildir ve her gebe mutlaka birinci trimester sonografi taramasına ek olarak kombine risk sonucu eşliğinde değerlendirilmelidir. Kombine risk değeri orta risk olarak raporlanan gebeler daha dikkatli değerlendirilmeli, anne kanında serbest fetal DNA tarama testi gibi ileri tetkikler hakkında bilgilendirilmelidir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 ;304(6831):867-9.
2. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(6):714-20.
3. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: A single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol*. 2008 ;111(3):589-95.
4. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ. Pregnancy outcome following second-trimester amniocentesis: A case-control study. *Am J Perinatol*. 2006;23(1):25-30.
5. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe? *Am J Obstet Gynecol*. 2004 ;191(2):607-15.
6. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 ;35(3):286-91.
7. Charoenratana C, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert E, Srisupundit K, Luewan S, et al. Optimal risk cut-offs for down syndrome contingent maternal serum screening. *J Matern Neonatal Med*. 2018;17;31(22):3009-13.
8. Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J*. 2015 ;56(1):47-52.
9. Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991 1;1(3):186-91.
10. Achiron R, Achiron A, Yagel S. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of Dandy-Walker malformation. *J Clin Ultrasound*. 1993 ;21(1):62-4.
11. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: Diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 ;161(1):78-82.
12. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2007 ;27(6):535-44.
13. Uzun I, Sayin C, Erzincan S, Inan C, Sutcu H, Varol F. Analysis of antenatal sonographic features of the fetuses with trisomy 21. *Iran J Radiol*. 2018 24;15(2).