

BÖLÜM 24

NUKAL SAYDAMLIK

Uğurcan ZORLU¹
Sezer Nil YILMAZER ZORLU²

GİRİŞ

Sağlıklı birinci trimester fetüslerinde posterior fetal boyunda küçük, ince bir hipoeoik boşluk olması olağan bir durumdur. Bazı fetüslerde bu boşluk mezenkimal ödem veya kistik higroma nedeniyle genişler. Bu fetüsler özellikle anöploidi ve Down sendromu (trizomi 21) gibi yapısal anormallikler açısından yüksek risk altındadır.

ANATOMİ

Servikal omurganın arkasındaki cilt ve yumuşak dokular arasındaki hipoeoik alan “nukal saydamlık” olarak adlandırılır. Bu hipoeoik alanın, sıklıkla genişleyen juguler lenfatiklerle bağlantılı olan mezenkimal ödemi temsil ettiği düşünülmektedir.

Gebeliğin 10. ve 14. haftaları arasındaki hemen hemen tüm fetüslerde az ama saptanabilir miktarda nukal sıvı bulunabilir, bu önceden belirlenmiş bir eşiğin altındaysa normal bir sonuç olarak kabul edilir. Seviyesi bu sınırın üzerine çıkarsa, fetüsün büyük bir nukal saydamlığa (nuchal translucency (NT))’ye sahip olduğu düşünülür.

PATOGENEZ

Nukal ödeminin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Son derece karmaşık olan bu durum altta yatan prenatal hastalığa bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin (1-4);

- Artan nukal sıvı, Turner sendromundaki lenfatik displaziden kaynaklanabilir, aort istmusun daralması ve çıkan aortun genişlemesi nedeniyle baş ve boyunda gelişen aşırı perfüzyon sonucu deri altı ödem oluşabilir.

¹ Uzm. Dr., Ankara Akyurt Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ugurcanzorlu@gmail.com

² Dr., Ankara Üniversitesi Radyoloji AD., sezernilyilmazer@gmail.com

- Nukal lenfatik gelişimi kusurlu fetüslerde juguler lenfatik kanalların dolması ve şişmesi, nukal bölgedeki sıvı birikmesine ve venöz basınçta retrograd artışların meydana gelmesine neden olabilmektedir.
- Trizomi 21'deki anormal dermal kollajen içeriği nedeniyle, bozulan hidrofilik niteliklerden dolayı cilt altı sıvı birikebilir.
- Doğuştan kardiyak patolojisi olan fetüslerde hem kardiyak hem de lenfatik gelişimde yer alan ve endoteli kodlayan genlerdeki patojenik varyasyonlar, nukal sıvıdaki artışlarda faktör olan süreçler için neden olabilmektedir.

PRENATAL TARAMA

NT, birinci trimester kombine testi veya Down sendromu için entegre bir tarama testi yaptırmayı seçen hastalar için testlerin standart bir bileşeni olarak ölçülmelidir.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), birincil tarama testi olarak fetal anöploidi taraması için hücre dışı fetal DNA tetkikini (cell-free fetal DNA (cfDNA)) seçen hastalar için NT'yi özel olarak ölçmek üzere gebeliğin 11 ila 14. haftaları arasında ultrason muayenesi yapılmasını şiddetle tavsiye etmektedir (1). Bu hastalarda majör bir kromozomal defekt gelişme olasılığı çok azdır. Önemli anormalliklerin, çoğul gebeliklerin veya fetal ölümün erken teşhisi için 11 ila 14. haftalarda ultrason kontrolü hala gebe takibinin çok önemli bir parçasıdır (8). Birinci trimester ultrasonografik değerlendirmesinde bazı anatomik kusurlar görülebilse de, 18 ila 22 haftalar arasında sıklıkla NT artışıyla bağlantılı olan kardiyak malformasyonları da taramak en optimal yaklaşımdır.

Bununla birlikte, taranan hastaların bazılarında daha sonraki başka bir endikasyon için yapılan bir ultrasonografik değerlendirmede tesadüfi bir bulgu olarak saptanan 3,0 ila 3,5 mm'lik genişlemiş bir NT olabilir. Bu tür hastalar, konjenital kalp hastalığını kontrol etmek için doğum öncesi ekokardiyografi yapılması açısından ve durumun prognostik etkileri, ek genetik test olasılığını araştırmak için genetik danışmanlık almak adına yakın takip edilmelidir.

NT değerlendirmesi, özellikle anöploidi açısından daha fazla risk altında olan grup hastalarda sadece tarama testi mi yoksa tanı testi de yapılması açısından hekimlere ve hastalara yol göstermektedir. NT normalse invaziv olmayan bir tarama testi seçme konusunda kendilerini rahat hissedebilirler, ancak NT artmışsa, bu durumda genetik anormallik olasılığı daha yüksek olduğundan fetal mikroarray için invaziv bir tanı tekniği seçme konusunda kendilerini daha rahat hissedebilirler.

cfDNA taraması yaptırmayı seçen yüksek riskli hastalarda (Down sendromunun biyokimyasal göstergeleri, yapısal kusurlar, ileri anne yaşı/kaygısı veya aile öyküsü olan veya bunlardan hiçbiri olmayan artmış NT olarak tanımlanır) ciddi bir kromozomal anormalliğin rezidüel riski yüzde 2,5'tir (1). RASopatiler ve mikrodelesyonlar/mikro duplikasyonlar bu bozuklukların örnekleridir (Noonan sendromu vs.). NT 3 mmnin altında iken cfDNA taraması yapılırsa ve NT 3 mmnin üstünde iken koryon villus örnekleme (CVS) yapılırsa rezidüel risk %1'e düşürülebilir ancak invaziv test sıklığı %2'den %22'ye çıkar (1).

PRENATAL TANI

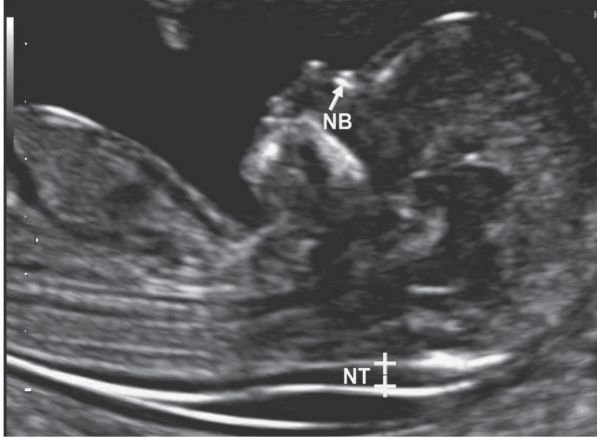
Baş-popo uzunluğu 36 ila 84 mm arasında olduğunda veya gebeliğin 10 ila 14. haftaları arasındayken, genişlemiş bir NT'nin doğum öncesi tanısını yapmak için nukal sıvı alanı ultrasonografik teknoloji kullanılarak ölçülür (2). Gebeliğin 11. haftası NT'yi değerlendirmek için en uygun zamandır.

Baş-popo uzunluğu tarafından belirlenen gebelik yaşının 95. ve 99. yüzdilik dilimleri, artan NT'nin teşhisi için en sık kullanılan kesme noktalarıdır (NT normalde gebelik yaşıyla birlikte artmaktadır).

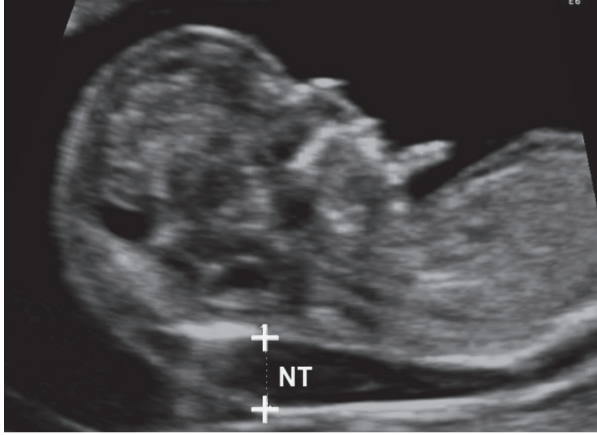
PROSEDÜR

American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, ACOG, SMFM ve Society of Radiologists in Ultrasound, standart tanısal obstetrik ultrasonografi muayenelerinin uygulama parametresi olarak aşağıdakileri belirtmektedir (3):

NT çizgisine dik insonasyon açısı ile NT kenarlarının marjları açıkça görülebilmelidir. Burun ucu, damak ve diensefalon, fetüs midsagittal düzlemdeyken görünür olmalıdır. Fetal boyun hizalaması nötr olmalıdır (kafa omurga ile aynı hizada olmalı, fleksiyonda ve aşırı ekstansiyonda değil). NT çizgisi ve amniyon ayrı değerlendirilmelidir. Amniyon, gebeliğin 16. haftasına kadar koryondan ayırt edilemese de, fetal derinin arka kısmıyla karıştırılmaması için dikkatlice tanımlanmalıdır. NT, ultrason ekranında görüntülenen (+) kaliperler kullanılarak ölçülmelidir. Elektronik kaliperler yerleştirilmesi için ense çizgisinin iç kenarları kullanılmalı ve yatay çapraz çubuğun kendisi bu alana doğru çıkıntı yapmamalıdır. Kaliperler fetüsün uzun eksenine paralel konumlandırılmalıdır. Ölçüm NT'nin en geniş alanından yapılmalıdır. Normal ve yüksek nukal saydamlık ölçümü Resim 1-2'de gösterilmektedir (4).



Resim 1. Normal nukal saydamlık



Resim 2. Yüksek nukal saydamlık

Doğru ölçümün yapılabilmesi için işlemi yapan hekimin bu konuda yeterli deneyime sahip olması gerekir. Doğru ölçüm, annenin postür alışkanlığı ve fetüsün konumu nedeniyle zor olabilir.

KLİNİK ÖNEM

Anöploidi ve yapısal anormallikler için artan riskler, özellikle konjenital kardiyak hastalıklar, artmış NT ile ilişkilendirilmiştir ve bu da abortus, fetal ölüm veya neonatal ölüm için daha büyük risklerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, monokoryonik ikizlerde ikiz-ikiz transfüzyon sendromu ve gelişimsel, genetik anormallikler artmış NT ile bağlantılı olabilir (6).

Önemli bir prognostik faktör, artmış NT'nin boyutudur (5-7). sGhi ve ark.'nın çalışmasına göre, ilk trimesterde 3,5 ile 4,4 mm arasındaki NT, fetüslerin %70'inde normal bir sonuçla ilişkiliyken; 5,5 ile 6,4 mm arasındaki NT, fetüslerin yalnızca %30'unda normal bir sonuçla ilişkilidir (6).

ANÖPLOİDİ

NT öncelikle kombine birinci trimester trizomi 21 tarama testinin bir parçası olarak değerlendirilir. NT kalınlığını, annenin biyokimyasal belirteç düzeylerini ve annenin yaşını dikkate alan bir algoritma ile Down sendromu riskini algılamamızı sağlar. Daha büyük NT'ye bağlı en yaygın anöploid trizomi 21'dir (8). Ancak daha büyük NT'li fetüslerde trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edward sendromu), monozomi X (Turner sendromu) ve triploidi de daha sık görülür. Gebelik yaşına göre NT'nin 95. persentil üzerinde artmasıyla, anöploid daha da olası hale gelir. Daha büyük NT'li öploid fetüslerin yapısal anormalliklere daha sık sahip olduğu bilinmektedir.

YAPISAL ANORMALİLER

Daha büyük NT'li öploid fetüslerin %4 ila 10'unda genel olarak yapısal anormallikler saptanmıştır (9).

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Artmış NT, konjenital kardiyak malformasyonların erken bir göstergesi olabilmektedir. Normal kalbi olan fetüslerin yalnızca %6'sında, önemli bir kalp kusuru olan fetüslerin %37'sine kıyasla, 11 ila 13. gebelik haftaları arasında yapılan standart bir ultrasonografi taramasında artmış NT izlenmiştir. NT artışıyla beraber en sık izlenen malformasyonlar kardiyak anormalliklerdir ve septal defektler bunun için en tipik kardiyak anormalliktir.

NONKARDİYAK ANOMALİLER

NT'si 95 persentilin üstünde olan fetüslerin, NT'si 90 persentilin üzerinde olan fetüslere kıyasla anlamlı derece nonkardiyak anomali görülme insidansı 3 kat daha yüksek bulunmuştur (10). Bu nonkardiyak anomaller arasında:

- Diyafram anormallikleri
- İnce bağırsağın atrezisi ve stenozu
- Hidrosefali
- Akciğer agenezisi, hipoplazisi ve displazisi
- Osteodistrofiler

GENETİK SENDROMLAR

Büyük NT, 100'den fazla gelişimsel ve genetik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (11,12). Ultrasonografik değerlendirmede büyük NT'si olan fetüslerde iskelet displazileri de tanımlanmıştır (Noonan sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, Multipl Pterygium sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Roberts sendromu, spinal müsküler atrofi, Cornelia de Lange sendromu, DiGeorge sendromu vs.) (13). Bu sendromlar her zaman olmasa da gebelikte saptanabilen patojenik mutasyonlara veya yapısal bozukluklara kendini gösterebilmektedir (14).

GELİŞME GERİLİĞİ

17 çalışmanın sistematik incelemesi, inutero NT ölçümü yüksek olan, normal bir karyotipi olan ve genetik sendromlarla bağlantılı yapısal anormallikleri veya diğer özellikleri olmayan çocuklarda gelişme geriliği prevalansının 2458'de 28 olduğunu (yüzde 1,4) göstermiştir. Bu da genel popülasyona göre anlamlı bir fark yaratmıştır(15).

İKİZ-İKİZ TRANSFÜZYON SENDROMU

İkiz-ikiz transfüzyon sendromu (TTTS), monokoryonik ikizlerde geniş bir NT veya NT ölçümlerinde yüzde 20'den fazla bir fark ile ön görülebilmektedir (16). Bir çalışmada, %20'nin üzerindeki uyumsuzluk, erken fetal ölüm veya şiddetli TTTS başlangıcı riskinin %30'dan fazla olmasıyla ilişkilendirilirken, uyumsuzluk %20'nin altında olduğunda %10'luk bir riskle ilişkilendirilmiştir (17).

DOĞAL SEYİR

Sağlıklı fetüslerde artmış NT genellikle ikinci trimesterde kaybolur (18). Sebat, daha derin bir sorunun belirtisi olabilmektedir. Önemli veya devam eden bir nukal sıvı birikimi; öploid, anormal olmayan fetüslerde bile kötü bir prognoz göstergesi olabilmektedir (19).

DİAGNOZ SONRASI TAKİP

Büyümüş NT tanısından sonraki değerlendirme şunları içermelidir:

- NT ölçümü sırasında ve 18 ila 22. gebelik haftalarında fetal anatomik inceleme
- Gebeliğin 18. ve 22. haftaları arasında fetal ekokardiyogram
- Fetal sağlığın düzenli olarak değerlendirilmesi
- Genetik danışmanlık

GENETİK ÇALIŞMALAR

Down sendromu taramasının bir parçası olarak ya da kombine- entegre testlerde artmış NT saptanan hastalar için genetik çalışmalar gündemde tutulmalıdır.

Mikroarray

İnvaziv genetik araştırmalara tabi tutulan tüm hastalara, geleneksel bir G-bandı karyotipi yerine mikroarray genetik analiz seçeneği sunulmalıdır. 17 çalışma ve 1696 gebelikten elde edilen birleştirilmiş verilerin sistematik bir incelemesine göre, geleneksel karyotipleme göre artan mikrodizi verimi, izole NT artışı olan fetüslerde yüzde 4 ve birinci trimester ultrasonu ile teşhis edilen anormalliklerle ilişkili NT büyümesi olan fetüsler arasında yüzde 7 idi. (20).

Ekzom veya Genom Dizileme

Aşırı artmış NT ve RASopatiler arasındaki önemli korelasyon göz önüne alındığında (21), NT'si 3.0 mm olan öploid bebeklerde Noonan sendromuna bağlı patojenik mutasyonlar için tarama önermek yararlıdır. Bu, NT 5 mm olduğunda daha da dikkate alınmalıdır. Amniyositler veya koryonik villusların ekzom dizilimi, odaklanmış moleküler genetik testler ve artmış NT, kistik higroma, konjenital kardiyak defektler ve bir öploid karyotip Noonan sendromunu teşhis etmek için kullanılabilir. Bir meta-analize göre, ekzom veya genom dizilimi, NT'si >99. persentil olan anormal olmayan fetüslerde mikroarrayden yüzde 4 daha yüksek tanısal verim sağlamıştır (22).

Birinci ve ikinci trimester fetal anatomik değerlendirme NT ölçümü sırasında, ilk erken anatomik muayene yapılıdır. Yüksek çözünürlüklü transvajinal ultrasonografi kullanan deneyimli ultrasonograflar tarafından ilk trimesterde birkaç önemli anormallik saptanabilir. Ancak doğumsal anomalilerin, özellikle kalp anomalilerinin saptanmasındaki hassasiyet 18-22. gebelik haftaları arasında daha yüksektir ve bu zamanda muayene tekrarlanmalıdır.

SONUÇ

Nukal saydamlık ölçümü, birinci trimester anomali taramasının çok önemli bir parçasıdır. Mutlaka doğru bir anatomik planda, belirlenen sonografik plana uygun şekilde ölçülmelidir. Bu ölçüm sonuçlarını mutlaka diğer prenatal tarama yöntemleri ile birleştirip hastaların takibini uygun kılavuzlara bağlı gerçekleştirilmelidir. Patolojik, artmış değerler saptandığında hem fetal anatomik ve kardiyak değerlendirmenin hem de genetik testlerin önemi bu hastalar için büyüktür. Bu artmış değerler kromozomal, yapısal, kardiyak ve non-kardiyak birçok probleme eşlik edebilir. Uygun, doğru ölçümü yapılan NT değeri birinci trimester anomali taramasında bize ciddi derecede yol gösterici olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, et al. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Mar 1];216(3):B2–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108156/>
2. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 Mar 1];106(2):288–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055577/>
3. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Mar 1];37(11):E13–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30308091/>
4. Nuchal translucency scan | FMF Certification | Welcome to the *Fetal Medicine Foundation* [Internet]. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nuchal-translucency-scan>
5. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 1];192(4):1005–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846173/>
6. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, et al. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 1];18(6):610–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844199/>
7. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 1];18(1):9–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489218/>
8. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006 [cited 2023 Mar 1];107(1):6–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394033/>
9. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 1];5(1):15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7850583/>
10. Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, Flessel MC, Goldman S, Currier RJ, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Mar 1];211(6):675.e1–675.e19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949541/>
11. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 1];192(4):1005–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846173/>
12. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Mar 1];30(2):93–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20077440/>
13. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 1];106(2):288–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055577/>
14. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Mar 1];30(1):11–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559183/>

15. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jan;39(1):10–9.
16. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, Pagani G, Quintero RA, Bellocco R, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Mar 1];49(5):573–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270878/>
17. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Mar 1];29(5):527–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444560/>
18. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: how bad is the news? *J Perinat Med* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 2];33(3):191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15914340/>
19. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Mar 2];30(2):93–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20077440/>
20. Grande M, Jansen FAR, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Mar 2];46(6):650–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900824/>
21. Sinajon P, Chitayat D, Roifman M, Wasim S, Carmona S, Ryan G, et al. Microarray and RASopathy-disorder testing in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Mar 2];55(3):383–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115076/>
22. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of next-generation sequencing in fetuses with isolated increased nuchal translucency: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Mar 2];59(1):26–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309942/>