

## СКРИНИНГ ХРОМОЗОМОПАТИЈА УЛТРАЗВУКОМ У ПРВОМ ТРИМЕСТРУ ТРУДНОЋЕ

Александра ТРНИНИЋ-ПЈЕВИЋ, Александра НОВАКОВ-МИКИЋ

Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Нови Сад, Нови Сад

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Нухална транслуценција (НТ) представља течност накупљену испод коже у задњем делу врата фетуса (нухална регија) која се ултразвуком може уочити у првом триместру трудноће (од 11. до 14. гестациске недеље).

**Циљ рада** Циљ рада је био да се утврде дистрибуција промене дебљине НТ код фетуса код којих постоји мали ризик за настанак хромозомопатије и стопа откривања хромозомопатија према старости мајке и измереним НТ.

**Метод рада** Од јануара 2000. до априла 2004. године 1.341 трудница између 11. и 14. гестациске недеље подвргнута је скринингу. Код њих је, применом софтвера Фондације за феталну медицину (FMF), израчунат почетни ризик (на основу старости мајке и гестациске старости), а после детаљног прегледа ултразвуком и мерења НТ и кориговани ризик. Код 1.048 испитаница добијени су подаци о исходу трудноће, порођају и здрављу бебе.

**Резултати** Код осам фетуса од 1.048 трудница утврђен је Даунов (Down) синдром (тризомија 21), од чега седам пренатално. Шест од њих откривено је скринингом који комбинује податке о старости мајке и измереном НТ. На основу добијених резултата утврђено је да је сензитивност скрининга према старости мајке 12,5%, а стопа лажно позитивних налаза чак 13,1%. Тиме је скрининг хромозомопатија према старости мајке изгубио на значају, а скрининг мерењем НТ добио још већи значај у нашој средини. Одабиром тзв. скрининг-позитивне групе за инвазивно испитивање после одређивања старости мајке и мерења НТ, овом методом омогућено је откривање око 75% фетуса са тризомијом 21.

**Закључак** Увођење скрининга хромозомопатија опште популације на основу старости мајке и мерења дебљине НТ у првом триместру трудноће има важно место у правовременом препознавању трудноћа код којих постоји повећан ризик за рађање детета с поремећајима хромозома.

**Кључне речи:** поремећаји хромозома; Даунов синдром; урођене; ултрасонографија; пренатална

### УВОД

Нухална транслуценција (НТ) је ултразвучни приказ течности накупљене испод коже у задњем делу врата фетуса у првом триместру трудноће. Деведесетих година 20. века уведен је скрининг тризомије 21 (Даунов синдром) комбинацијом старости мајке и дебљине НТ у периоду од 11. до 14. гестациске недеље. Према подацима из литературе, овим методом се препознаје око 75% фетуса са тризомијом 21, уз тзв. скрининг-позитивну стопу од 5% [1].

Код сваке трудноће постоји ризик за рађање детета с хромозомским болестима. За утврђивање индивидуалног ризика потребно је узети у обзир њен почетни ризик, који зависи од старости мајке и гестациске старости, и помножити га са факторима вероватноће, који, пак, зависе од резултата низа скрининг-тестова који се примењују током трудноће.

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде дистрибуција промене дебљине НТ код фетуса код којих постоји мали ризик за настанак хромозомопатије и стопа откривања хромозомопатија према старости мајке и измереним НТ.

### МЕТОД РАДА

Од јануара 2000. до априла 2004. године 1.341 трудница с подручја Јужнобачког округа која се јавила на

ултразвучни преглед између 11. и 14. гестациске недеље у Клинику за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Новом Саду и на Поликлинику „Прим. др Марић” подвргнута је скринингу хромозомопатија. Код њих је, применом софтвера Фондације за феталну медицину (FMF), израчунат почетни ризик (на основу старости мајке и гестациске старости), а после детаљног прегледа ултразвуком и мерења НТ и кориговани ризик.

После две недеље и више од вероватног термина порођаја – одређеног на основу дужине теме–трица (CRL), која је измерена током прегледа ултразвуком у првом триместру трудноће – испитанице су позиване телефоном како би дале податке о току трудноће, резултатима кариотипизације плода и исходу трудноће. Подаци о исходу трудноће и здравственом стању новорођенчета добијани су и увидом у медицинску документацију порођених жена. Код 1.048 жена добијени су подаци о исходу трудноће, порођају и здрављу детета.

Испитаницама код којих је процењени ризик једнак или већи од 1/300 (гранични ризик) предложена је кариотипизација, као и трудницама код којих је утврђено следеће: НТ већи од 95. перцентила за дату гестациску доб, одступање од нормалне морфологије плода и страх труднице. Ултразвучни налази (број фетуса, морфологија, биометрија, НТ), израчунати ризици, резултати кариотипизације и налази о исходу трудноће и здравственом стању детета унесени су у компјутерску базу података после прегледа. Подаци су обрађени применом програма *Excel*, одређивањем сензитивности, специфичности и позитивне и негативне предиктивне вредности за поједине параметре

скрининга. Одређивана је и *ROC (Receiver Operative Characteristic)* крива, која графички представља вредности сензитивности и специфичности метода за различите вредности ризика.

## РЕЗУЛТАТИ

Код свих трудница НТ је успешно измерена, а мерење је обављено између 11. и 14. гестациске недеље. Просечна гестациска старост била је 12 гестациских недеља и четири дана ( $88 \pm 5,7$  дана). *CRL* је био  $45-84$  mm, а његова просечна вредност  $63,3 \pm 9,9$  mm. Вредности НТ су биле  $0,8-4,5$  mm, а промене вредности дебљине НТ према *CRL* приказане су на графикону 1. Дистрибуција вредности НТ према 5. и 95. перцентилу и медијани била је следећа: 0,9% мерења је мање од 5. перцентила, 42% је мање од медијане, 58% је веће од медијане, а 2,6% веће од 95. перцентила.

Труднице су у време порођаја у просеку биле старе  $28,2 \pm 4,8$  година (од 14 година до 44 године). У нашем испитивању већина трудноћа била је једноплодна (1.022; 99,2%), док је вишесплодних трудноћа (близанци) било осам (0,77%), и то седам дихорионско-диамнионских и једна монохорионско-диамнионска, која је искључена из испитивања у складу с критеријумима за искључивање. Код свих дихорионско-диамнионских трудноћа ризици су смањени, све трудноће завршене су у термину и рођена су здрава деца нормалног кариотипа. Трудница млађих од 35 година било је 923 (89,6%), а старијих од 35 година 107 (10,3%).

### Труднице млађе од 35 година

Од 923 труднице млађе од 35 година, после мерења НТ, ризик је био мањи од 1/300 код 900 испитаница (97,5%). Код две испитанице код којих је ризик био смањен утврђен је поремећај кариотипа, и то тризомија 21 (ризици 1/960, 1/2657). После мерења дебљине

НТ ризик је био повећан (већи од 1/300) код 23 труднице (2,5%). У овој групи 13 трудница родило је здраво дете нормалног кариотипа (56,5%).

Код пет трудница од 23 (21,7%) кариотип је био патолошки и утврђена је тризомија 21 (ризици 1/142, 1/8, 1/16, 1/9, 1/300); све трудноће су прекинуте после биопсије чупица. Код четири испитанице (17,3%) кариотип је био нормалан, али су деца имала морфолошке аномалије откривене пре рођења, као што су хипоплазија левог срца, тзв. боди-сталк (*body stalk*) аномалије (представљају велики недостатак дела тела са изласком органа у околну средину), урађена терминација, или после рођења (поренкефалија, хемангиом мозга).

### Труднице старије од 35 година

У овој групи било је 107 трудница, код којих је почетни ризик био већи од 1/300. После мерења дебљине НТ ризик је смањен код 100 испитаница (93,4%) и код свих је кариотип био нормалан.

У овој групи забележене су четири трудноће с лошим исходом: једна трудноћа је прекинута у 24. недељи због тешке обостране хидронефрозе и цистичне измењености бубрега, док су три детета рођена са постнатално откривеним аномалијама или стањима (езофагусна фистула, тетралогича *Fallot*, нефротски синдром).

Код седам трудница (6,5%) ризик је после мерења НТ остао повећан (већи од 1/300). Код њих пет почетни ризик се после мерења дебљине НТ смањило, али је остао и даље већи од граничног, док се првобитни ризик већи од 1/300, после мерења НТ, повећао још само код две испитанице (1,9%). У шест случајева (85,7%) рођено је живо и здраво дете, а у једном случају (14,3%) кариотип је био патолошки (тризомија 21); после кариотипизације трудноћа је прекинута у 13. недељи гестације (НТ  $4,5$  mm; почетни ризик 1/205; кориговани ризик 1/5).

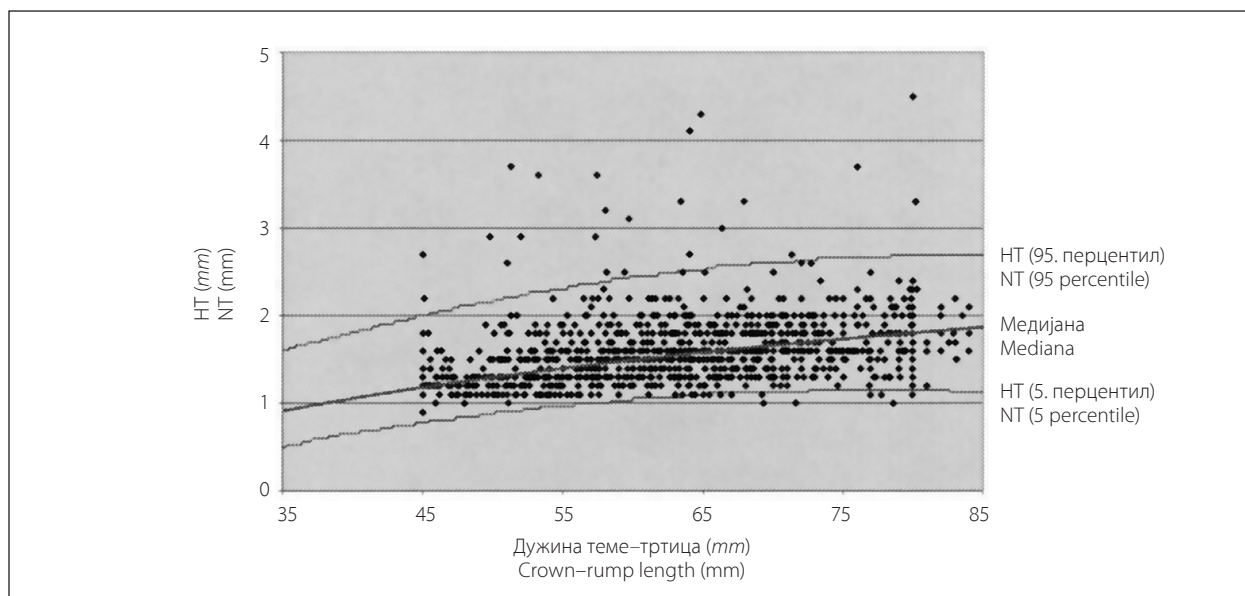


СХЕМА 1. Вредности дистрибуције НТ према *CRL* (НТ – нухална транслуценција, *CRL* – дужина теме-тртица)  
SCHEME 1. Distribution of NT measurements to *CRL* (NT – nuchal translucency, *CRL* – crown-rump length)

### Труднице с коригованим ризиком већим од 1/300

Процењени ризик од хромозомопатија на основу старости мајке, анамнезе (шест трудница је имало ранију трудноћу са дететом оболелим од тризомије 21) и измереног НТ био је већи од 1/300 код 29 трудница (2,8%) од укупно 1.030 из обе групе (923+107). У овој групи у 19 случајева рођено је живо и здраво дете (65,5%), са тризомијом 21 је било шест трудноћа (20,7%), док је код четири трудноће (13,8%) утврђен фетус са малформацијама.

### Трудноће са тризомијом 21

У испитиваној групи од 1.030 трудница у осам трудноћа забележена је тризомија 21 (0,77%). У групи жена старијих од 35 година утврђена је само једна трудноћа са тризомијом 21 (12,5%), код које је ризик био 1/5 (НТ 4,3 mm).

Укупно је пренатално откривено седам тризомија 21 (87,5%; 95% CI 51,8-97,2%). Пет (62,5%) је откривено захваљујући мерењу дебљине НТ и корекцијом почетног ризика на основу старости труднице, док је по једна тризомија 21 откривена захваљујући инвазивном испитивању које се спроводи код трудница старијих од 35 година (12,5%), резултатима биохемијског скрининга (одређивана је слободна бета-субјединица хуманог хорионског гонадотропина – слободни  $\beta$ -HCG) у првом триместру и корекцији почетног ризика на основу старости труднице (12,5%), односно дијагностикована је после рођења детета (12,5%).

На основу старости труднице, као критеријума за инвазивно испитивање, са ризиком одбацивања (тзв. *cut-off* ризик) од 1/300, препознато је 12,5% фетуса са тризомијом 21 и стопом лажно позитивних вредности од 13,1%. Комбинацијом старости труднице и дебљине НТ, са укупним ризиком одбацивања од 1/300, препознато је 75% трудноћа са тризомијом 21 (95% CI 40,0-92,5%), уз стопу лажно позитивних вредности од 2,1%. На тај начин се побољшала стопа откривања и значајно спустила стопа лажно позитивних вредности. Површина ROC криве, када се за предикцију хромозомопатија користе старост трудница и вредности НТ, износи 0,943, што представља статистички веома високу предиктивну способност теста.

### ДИСКУСИЈА

Анализа дистрибуције вредности мерења дебљине НТ показала је да је дистрибуција правилна и да се мерења правилно распоређују око медијане (42% испод, а 58% изнад медијане), што је у складу с критеријумима за контролу квалитета које је установила Фондација за феталну медицину (FMF), а која треба да буде 40-60% изнад медијане. Дистрибуција НТ фетуса за дати CRL у испитивању не разликује се од утврђене дистрибуције коју је описала FMF, која се користи као стандардна. На основу тога, наша мерења дебљине НТ могу се сматрати правилно изведеним, те су даље анализирани налази НТ као средства скрининга.

### Скрининг хромозомопатија према старости мајке

Испитиване труднице су у просеку биле старе 28,2±4,8 година, што одговара просеку за Војводину (према подацима Института за здравствену заштиту у Новом Саду за период 1995-2004. године). У нашем истраживању 10,3% трудница било је старије од 35 година. Потребно је истаћи да је више трудница старије од 35 година него што се претпостављало у статистичким моделима (где је само 5% трудница старије од 35 година) коришћеним у демонстрационим пројектима скрининга тризомија 21, чиме се очекује да је удео инфицираних фетуса у овој групи знатно већи него у стварности. У регионима са високом пропорцијом трудница старијих од 35 година, применом параметра њихове старости као средства скрининга, требало би да се препозна већина фетуса са тризомијом 21, док се додатним рутинским скрининг-методама открива велики број фетуса с овим поремећајем код млађих трудница. У нашој студији 10,3% испитаница било је старије од 35 година, што је више него дупло од претпостављених 5% у статистичком моделу скрининга.

Ван свих очекивања и навода из литературе, само једна од осам тризомија 21 откривена је у трудноћи жена старијих од 35 година, што представља 12,5%. Према подацима из литературе [2-4], када је пропорција жена старијих од 35 година 13%, више од половине фетуса са хромозомопатијама припада њима, што се значајно разликује од резултата нашег испитивања, где је код 10,3% жена старијих од 35 година осмина фетуса била са хромозомопатијама. Ако би се базирали на статистичком моделу који предвиђа да у популацији постоји само 5% жена старијих од 35 година, а којим се открива око 30% фетуса са хромозомопатијама, онда би у нашем узорку (уколико би постотак инвазивне дијагностике на основу старости мајке био 100%) било 37,7% фетуса са тризомијом 21. Резултати су, међутим, сасвим другачији, чиме скрининг само према старости мајке губи на значају, док скрининг хромозомопатија мерењем НТ добија још већи значај.

### Скрининг хромозомопатија према старости мајке и НТ

Међу испитаним фетусима са тризомијом 21, скринингом комбинацијом старости мајке и НТ, њих 75% имало је ризик већи од 1/300, што представља арбитрарну граничну вредност, уз стопу лажно позитивних налаза од 2,1%. Висока сензитивност од 75% и ниска стопа лажно позитивних вредности слична је резултатима других студија изведеним према принципима FMF [5-7].

Према анализи ROC кривих, површина испод криве када се за предикцију узимају старост трудница и вредности НТ износи 0,943, што представља статистички веома високу предиктивну способност теста, а ова вредност је довољна и за клинички релевантну примену теста за процену ризика.

На основу дистрибуције старости мајки и гестацијске старости код 1.030 трудноћа, процењено је да овај узорак треба да садржи три трудноће са тризомијом

21. У нашем истраживању било је осам трудноћа са тризомијом 21, што се вероватно, али не и сигурно, може објаснити чињеницом да је ова популација селекционирана, јер су неке труднице упућене на консултацију после високе вредности НТ. Слични резултати наведени су и у литератури: у студији у Великој Британији у 2000. години наведено је да је укупна инциденција Дауновог синдрома 2,1% на 1.000 порођаја, што је 50% више него у националним извештајима [8]. После одређивања старости мајке и мерења НТ, скрининг-позитивне групе за инвазивно испитивање овом методом омогућено је откривање око 75% фетуса са тризомијом 21, што је у складу са наводима из литературе [4, 9]. У нашој скрининг-позитивне групе (процењен ризик већи од 1/300), коју је чинило 2,8% испитаница, после одређивања њихове старости и мерења НТ, свих 29 се одлучило на кариотипизацију. Овако је препознато шест од осам фетуса са тризомијом 21 (75%).

### ЗАКЉУЧАК

Дистрибуција НТ код фетуса за дати *CRL* у посматраним трудноћама била је правилна и мерења се правилно распоређују у односу на медијану за дати *CRL*, у складу са критеријумима за контролу квалитета које је установила *FMF*, а слична је мултицентричној студији изведеној у Великој Британији. Сензитивност скрининга хромозомопатија према старости мајке је 12,5%, а стопа лажно позитивних налаза 13,1%. Сензитивност скрининга хромозомопатија према старо-

сти мајке и НТ је 75% уз стопу лажно позитивних вредности од 2,1%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaides KH. Ultrazvučni pregled između 11-13<sup>+6</sup> nedelja. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
2. Snijders RJM, 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. *Lancet* 1998; 352:343-6.
3. Pajkrt E, van Lith JMM, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:163-9.
4. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 6:649-51.
5. 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; 857:457.
6. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Nuchal translucency and chromosomal defects. In: Nicolaides KH, series editor. The 11-14 week scan (the diagnosis of fetal abnormalities). New York, London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p.3-28.
7. Pandaya P. Increased nuchal translucency and other chromosomal defects. In: Nicolaides KH series editor. The 11-14 week scan (the diagnosis of fetal abnormalities). New York, London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p.29-30.
8. Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT. Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. *Br Med J* 2002; 325:15-7.
9. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis NSV, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):652-5.

## FIRST TRIMESTER ULTRASOUND SCREENING OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

Aleksandra TRNINIĆ-PJEVIĆ, Aleksandra NOVAKOV-MIKIĆ

Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Novi Sad, Novi Sad

**Introduction** A retrocervical subcutaneous collection of fluid at 11-14 weeks of gestation, can be visualized by ultrasound as nuchal translucency (NT).

**Objective** To examine the distribution of fetal nuchal translucency in low risk population, to determine the detection rate of chromosomal abnormalities in the population of interest based on maternal age and NT measurement.

**Method** Screening for chromosomal defects, advocated by The Fetal Medicine Foundation (FMF), was performed in 1,341 pregnancies in the period January 2000 – April 2004. Initial risk for chromosomal defects (based on maternal and gestational age) and corrected risk, after the NT measurement, were calculated. Complete data were collected from 1,048 patients.

**Results** Out of 1,048 pregnancies followed, 8 cases of Down's syndrome were observed, 7 were detected antenatally and 6 out of 7 were detected due to screening that combines maternal age and NT measurement. According to our results, sensitivity of the screening for aneuploidies based on maternal age alone was 12.5% and false positive rate 13.1%, showing

that screening based on NT measurement is of great importance. Screening by a combination of maternal age and NT, and selecting a screening-positive group for invasive testing enabled detection of 75% of fetuses with trisomy 21.

**Conclusion** In screening for chromosomal abnormalities, an approach which combines maternal age and NT is effective and increases the detection rate compared to the use of any single test.

**Key words:** chromosomal disorders; Down's syndrome; congenital; ultrasonography; prenatal

Aleksandra TRNINIĆ-PJEVIĆ  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo  
Klinički centar Novi Sad  
Branimira Ćosića 37, 21000 Novi Sad  
Tel.: 021 4899 242  
E-mail: ntrna@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 5. 12. 2005. године.