

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu

11-13⁺⁶ GEBELİK HAFTALARINDA TÜRK
TOPLUMUNDA
FETAL NAZAL KEMİK UZUNLUĞU
NOMOGRAMI

Uzmanlık Tezi
DR. SERDAR ÖZER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. GÜLNUR ÖZAKŞİT

ANKARA-2008

ÖNSÖZ

Hastanemizde rahat bir çalışma ortamı sağlayan ve iyi bir eğitim almamız için her türlü imkanı sunan hastanemiz başhekimisi Op.Dr.Leyla Mollamahmutoğlu'na;

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, hoşgörü ve disiplini öğreten değerli hocam, klinik şefim Doç. Dr. Gülnur Özakşit'e;

Aynı duygularla diğer klinik şeflerimize ,teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Eğitimime katkısı olan tüm şef yardımcısı ve uzmanlarımıza,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde çalışan tüm ebe, hemşire ve diğer sağlık personeline,

Yıllar boyu binbir fedakarlıklarla beni bu günlere getiren aileme,

Destegini esirgemeyen eşim Alev'e

Birtanecik kızım Duru'ya

TEŞEKKÜRLER

Dr. SERDAR ÖZER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Maternal Yaş	4
2.2 Trimester Tarama Testleri	5
2.3 Fetal Nukal Saydamlık Kalınlığı (Nuchal translucency = NT)	7
2.3.1 Kistik higroma, nukal ödem ve NT	7
2.3.2 Artmış nukal saydamlığın patofizyolojisi	7
2.4 NT Ölçümü	8
2.4.1 NT Ölçümünde Normalden Sapmalar	11
2.4.2 NT Kalınlığı ve Kromozomal Anomali Riski	11
2.5 Fetal Letalite	12
2.6 Fetal NT ve I. Trimester Maternal Serum Biyokimyası	12
2.7 Fetal NT ve 2. Trimester Maternal Serum Belirteçleri	14
2.8 1 ve 2. Trimester Testlerinin Entegrasyonu	15
2.9 NT'yi Takiben 2. Trimester Ultrason İncelemesi	16
2.10 Fetal Nazal Kemik	17
2.10.1 Nazal Kemiğin Ultrasonografik Değerlendirmesi	19
2.10.2 Nazal Kemiğin Kromozom Anomalileriyle İlişkisi	19
3. MATERYAL METOD	22
4. BULGULAR	24
TARTIŞMA	30
SONUÇ	35
REFERANSLAR	36

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfafetoprotein
HCG	Human Chorionic Gonodotropin
FPR	Yanlış Pozitiflik Oranı
NT	Nokal Saydamlık
FMF	Fetal – Medicine – Faundation
LR	Likelihood Ratio
MOM	Multiple Of The Median
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein-A.
SURUSS	Serum, Ürine, Ultrasound Secreening Study
NK	Nazal Kemik
NKU	Nazal Kemik Uzunluğu
DS	Down Sendromu
CVS	Koryon Villus Örneklemesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Nükal saydamlığı(NT) doğru ölçmek için uyulması gereken kriterler	9
Tablo 2. Fetal NT, maternal serum serbest β -hCG + PAPP-A düzeyini kullanan randomize prospektif çalışmalarda % 5 FPR ile Down sendromunu saptama oranları	13
Tablo 3. Maternal yaş, fetal NT , maternal serum serbest β -hCG + PAPP-A düzeyinin kombine kullanılmasıyla Down sendromunu saptama oranları*	14
Tablo 4. Olguların demografik verileri	25
Tablo 5. Olgularda haftalara göre nazal kemik uzunluğu	26
Tablo 6. CRL' ye göre nazal kemik uzunluğu	26
Tablo 7. Gebelik haftalarına göre nazal kemik uzunluğunun persentil değerleri(mm)	28
Tablo 8. CRL'ye göre nazal kemik uzunluğunun persentil değerleri (mm)	29
Tablo 9. Sonek' in 1. trimesterdeki normal fetüslere ait NKU verileri	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 12 haftalık normal fetüste nazal kemik ve NT görünümü(C)	17
Şekil 2. 12 haftalık Down sendromlu fetüste nazal kemiğin olmadığı ve NT kalınlığındaki artış izlenmektedir	18
Şekil 3. Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğu	27
Şekil 4. Nazal kemiğin CRL'ye göre değişimi	27
Şekil 5. Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğunun dağılımı ve regresyon çizgisi	28

1. GİRİŞ

Genetik ultrasonografi incelemesi, prenatal fetal değerlendirmenin çok önemli bir parçası haline gelmiştir. 1992’de Nicolaides ve arkadaşlarının, 1.trimesterde kromozomal anomaliler ile artmış nukal saydamlık (NT) arasındaki ilişkiyi ilk kez gösterdikleri çalışmadan bu yana, trizomi 21 için 1.trimester ultrasonografik tarama oldukça popüler hale gelmiştir.(1) Aynı yazar grubu tarafından yapılan sonraki çalışmalar göstermiştir ki NT kalınlığı ölçümü maternal yaşla birlikte kullanıldığında, %5 yalancı pozitiflik oranıyla (FPR), trizomi 21’li fetüslerin %70 den fazlasını saptamaktadır (2, 3). 1.trimesterde trizomi 21’i yakalama oranını arttırmak için yeni ultrasonografik belirteçler arandı (3). Bunlar arasında, nazal kemiğin yokluğu en umut verici 1.trimester belirteçlerden biri olarak belirlendi(4).

Dismorfik yüz, birçok genetik sendromun belirgin özelliklerinden biridir. Kompleks yapılarından dolayı, yüz kemiklerin çoğunun standartlaştırılmış ölçümü oluşturmak zordur ve fetal yüzün ultrasonografik değerlendirilmesi genellikle subjektif olarak kalır. Nazal kemik, sınırları kesin olarak belirlenebilen nadir yüz oluşumlarından biridir ve uzunluğunu belirlemek için standart bir metod mevcuttur. 1886’da Dr.Langdon Down, trizomi 21’li hastaların küçük burun yapısına sahip olduklarını tanımlamıştır (5). Bu bulgunun, prenatal ultrasonografi’de karşılığı nazal kemik hipoplazisi olarak düşünülebilir. Ultrasonografide, nazal kemik yokluğu ilk olarak trizomi 21’li fetüslerde saptanmıştır (6). Buna ilaveten, bazı trizomi 13 ve 18’li olgularda da saptanmıştır. Koryon villus örneklemsi yapılan 701 tane yüksek riskli gebeyi içeren bir çalışmada, 1.trimester ultrasonografi incelemesi yapılmış ve trizomi 21’li fetüslerin %73’ünde, normal karyotipe sahip fetüslerin %5’inde nazal kemiğin olmadığı saptanmıştır (4). Nazal kemiğin olmaması, diğer fetal ve maternal değişkenlerden bağımsız olduğundan yazarlar nazal kemik değerlendirmesinin, 1.trimester trizomi 21 taramasının bir parçası olabileceği sonucuna varmışlardır (4,7,8). Sonek ve Nicolaides’in 2002’de yayınladıkları çalışmalarında, trizomi 21’li 3 fetüste nazal kemiğin olmadığı veya o gestasyonel hafta için beklenenden daha kısa olduğu ve nazal kemik uzunluğu azaldıkça anöplodi riskinin artabileceğini bildirilmiştir ve fetal nazal kemiğin uzunluğunun ölçümünün Down sendromu

saptama oranlarını arttırabileceği ve tarama yöntemlerinden biri olabileceği sonucuna varmışlardır (1).

Ancak yapılan çalışmalarda nazal kemik uzunluğu için referans aralığının gestasyonel yaşa ve çalışmanın yapıldığı halka göre değiştiği bilinmektedir (9,10,11,12).

Beyaz ırka mensup, Afrikalı-Amerikalı ve Güney Amerikalı halklar için 11-14 haftalık gebeliklerde fatal nazal kemik uzunluğunun nomogramı yayımlanmış olmasına rağmen Türk halkı üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır (13,14).

Bu çalışmamızda Türk toplumu için 1.trimesterde nazal kemik uzunluğunun normogramını belirlemeyi amaçladık. Nazal kemik uzunluğunun normal değerlerinin bilinmesi, prenatal taramada ve nazal kemik hipoplazisiyle giden sendromların, özellikle trizomi 21'in tanısında faydalı olacaktır,

2. GENEL BİLGİLER

Gebe kalan tüm kadınlar; özgeçmişlerinden, yaşlarından, yaşam biçimlerinden ve soy geçmişlerinden bağımsız olarak, %2-3 oranında anomalili bir çocuk doğurma riskine sahiptirler (15). Kromozom anormallikleri, anomalili doğumların %10'undan sorumludur ve neden oldukları yüksek mortalite ve morbidite açısından önemlidirler.

Trizomi 21 (Down sendromu) doğumda en sık saptanan ciddi kromozomal anomalidir. Prevelansı 732 canlı doğumda birdir. Mental retardasyonun(MR) genetik nedenleri arasında birinci sırada Down sendromu yer almaktadır (16). Mental retardasyonun derecesi hafiften şiddetliye kadar değişebilir ama genellikle orta derecede bir MR vardır. Doğumda, hastaların yaklaşık %56'sında kardiyak anomaliler ve %11'inde sindirim sistemi anomalileri vardır. Başka anatomik defektler de saptanabilir (17). Down sendromu için yapılan epidemiyolojik çalışmaların başlangıcı 1800'lü yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. Çeşitli doktorlar tarafından, kısa boylu, mental retardasyonlu ve özel yüz görünimleri olan (oblik göz fisürü, epikantal katlantı, basık burun kökü, dışarı taşan dil) bir grup hasta tanımlanmıştır (5,18, 19). Down sendromunun adının kaynağı olan J. Langdon Down, bu sendromun epidemiyolojisine önemli katkıda bulunmuştur ve yukarıda bahsedilen özelliklere sahip olan hastaların diğer mental retardasyonlu hastalarda farklı bir antite olduğunu belirtmiştir (5).

İlerleyen yıllarda Down sendromuyla ilgili çalışmalar artarak devam etmiştir. Başlangıçta ileri paternal yaşın Down sendromu (DS), riskini arttırdığı düşünülmüştür. Ancak Penrose paternal yaşın veya doğum sayısının değil, ileri maternal yaşın bir risk faktörü olduğunu tanımlamıştır (20,21). Karyotipleme alanındaki ilerlemelerle birlikte, 1959 yılında Down sendromlu hastalarda fazladan bir 21. kromozom olduğu saptanmıştır. Down sendromlu hastaların %95'inde bu ekstra 21. kromozom maternal mayotik ayrılamamanın bir sonucudur. Geriye kalan hastaların %4'ünde Robertsonian translokasyon ve %1'inde mozaizizm vardır ve mozaik yapıya sahip olan hastalarda fenotip daha az belirgindir. Bugün, Down sendromu en çok araştırılan insan anöploidilerinden biridir (22, 23, 24, 25).

Down sendromu ve diğer anoploidilerin prenatal taraması son 25 yılda oldukça ilerleme göstermiştir. Kromozom defektlerinin, prenatal kesin tanısı için invaziv işlemler gerekmektedir. Amniosentez, kordosentez, koryon villüs örnekleme gibi invaziv işlemler yaklaşık %1 düşük riskine neden olmaktadır. Dolayısıyla, bu invaziv testler kromozomal defektler açısından yüksek riskli olduğu düşünülen hastalar için kullanılmalıdır. Yüksek riskli hastaları saptamak için yararlanılan tarama testleri şunlardır: Anne yaşı, 1. ve/veya 2. trimesterdeki ultrason bulguları, 1. ve/veya 2. trimesterdeki serum biyokimyasal testleri. Çeşitli testlerin tarama performansı, %5'lik yanlış pozitiflik oranı sabit alınarak karşılaştırılır. Buna göre, anne yaşı kullanılarak yapılan taramalarda Down sendromunu saptama oranı yaklaşık %30'dur.

Down sendromu saptama oranı 2. trimester serum biyokimyasal testlerin kullanılması ile yaklaşık %65 iken fetal nukal saydamlık (NT), serum serbest β -HCG ve PAPP-A'nın 11-14 haftalarda birlikte kullanılmasıyla yaklaşık %90'dır. 2. trimester ultrason taramasının tarama performansı kesin olarak tanımlanmamıştır.

Kromozom defektlerinin hastaya özel riskini belirlemek için, o hastanın başlangıçtaki riskini (background risk, anne yaşına ve gebelik haftasına bağlı olarak başlangıç riski değişir) bilmek ve bu riski gebelik boyunca yapılan tarama testlerinden elde edilen faktörlerle çarpmak gerekir. Yapılan tarama testinden elde edilen test faktörü hastanın başlangıç riskiyle çarpılınca elde edilen sayı, bir sonraki test için hastanın yeni başlangıç riski olur. Bu işleme ardışık tarama (sequential screening) denir (26).

2.1 Maternal Yaş

Anne yaşı ilerledikçe, bir çok kromozomal anomalinin riski de artmaktadır. İntrauterin kromozomal anomaliye sahip fetüslerin ölme riski normal fetüslerden daha yüksektir. Dolayısıyla, gebelik haftası ilerledikçe kromozomal anomalili fetüs riski azalır. Down sendromlu bir fetüsün 12. haftadan terme kadar ölme riski %30, 16-20. haftadan terme kadar ise %20'dir. Trizomi 13 ve 18 için intrauterin letalite, 12-40. haftalar arasında %80'dir (27). Turner sendromu genellikle paternal X kromozomunun kaybına bağlıdır ve trizomilerden farklı olarak sıklığı anne yaşıyla

ilişkili değildir. Prevelansı 12. haftada 1/1500, 20. haftada 1/3000 ve 40. haftada 1/4000'dür. Diğer seks kromozomu anormallikleri için (47, XXX, 47, XXY ve 47, XYY), risk anne yaşı ile ilişkili değildir ve intrauterin letalite oranı kromozomal olarak normal fetüslerle aynı olduğundan, prevelans (yaklaşık 1/500) gebelik haftaları boyunca azalmaz.

Poliploidi, fark edilen gebeliklerin yaklaşık %2'sinde saptanır ancak yüksek letalite nedeniyle canlı doğumlarda oldukça nadirdir. Prevelansı 12. haftada 1/2000, 20. haftada 1/250.000'dir (27). 1970'lerin başında, gebe kadınların yaklaşık %5'i 35 yaş ve üzerindiydi ve bu grup, trizomi 21'li fetüslerin %30'unu oluşturmaktaydı. Dolayısıyla, maternal yaş tarama için kullanılırsa ve yüksek riskli hastaları belirlemek için 35 yaş sınır (cut-off) kabul edilirse 5 yanlış pozitiflik oranıyla Down sendromunu saptama oranı (detection rate) %30 idi. Takip eden yıllarda, gelişmiş ülkelerde kadınların daha ileri yaşlarda gebe kalmaya başlamasıyla, şu an gebelerin %15'ini 35 yaş ve üzerindeki kadınlar oluşturmaktadır ve bu grup trizomi 21'li tüm fetüslerin %50'sini içermektedir.

2.2 Trimester Tarama Testleri

Günümüzde 2. trimesterdeki en etkisi belirteç tarama testi "dörtlü tarama" olarak bilinmektedir. Dörtlü tarama, şu biyokimyasal belirteçleri içermektedir:

- 1- Alfafetoprotein (AFP),
- 2- Human chorionic gonadotropin (HCG),
- 3- Konjuge olmayan estriol,
- 4- Inhibin-A (28).

Bu kombinasyonun, %5'i yanlış pozitiflik oranı (FPR) ile Down sendromunu saptama sensitivitesi ultrasonografi veya son adet tarihine göre gebelik haftasının belirlenmesine bağlı olarak %67 ile 76 arasında değişmektedir (29).

Yaygın olarak kullanılan bu tarama yönteminde çeşitli sorunlar mevcuttur. Öncelikle bu taramanın güvenilir bir şekilde en erken yapılabildiği hafta, 15. gebelik

haftasıdır. Dolayısıyla, anöplodinin kesin tanısı için amniosentez kullanılmak zorundadır ve prenatal tanı 2. trimestere kaymış olur. Ayrıca, Down sendromu vakalarının %25'inden fazlası bu tarama yöntemiyle gözden kaçır ve %5'lik yanlış pozitiflik oranı nedeniyle 1 Down sendromu vakasını yakalamak için 60 amniosentez yapılması gerekir (30). Amniosenteze bağlı gebelik kaybı oranının 200'de bir olduğu düşünülürse, her 3 Down sendromlu fetüsü saptamak için 1 normal fetüs kaybedilecektir. Açıkça belli olmaktadır ki 2. trimester taraması ideal değildir. Down sendromu ve diğer anöplodilerin taramasını birinci trimestere kaydırmak için oldukça fazla çaba harcanmıştır. Bugün için, birinci trimester anöplodi taramasında, fetal nukal saydamlığın ultrasonografi ile ölçümü tek başına veya diğer ultrasonografik belirteçlerle ve serum belirteçleriyle kombine şekilde kullanılabilir. Prospektif çalışmalar göstermiştir ki, NT ve maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyi kullanılarak yapılan tarama, trizomi 21'li ve diğer major kromozomal anomalili fetüslerin %90'ını saptamaktadır (FPR = %5). Bu oran, maternal yaşla yapılan taramanın sağladığı %30 saptama oranından ve 2. trimester maternal serum biyokimyasal taramanın sağladığı %65'lik saptama oranından belirgin şekilde yüksektir.

1. trimester taramanın etkinliğini daha da arttırmak için risk-merkezli 2 - basamaklı yaklaşım kullanılabilir.

Bu yaklaşımda, hastalar 3 grupta değerlendirilir:

- 1- İnvaziv testlerin yapılmasının gerekli olduğu yüksek riskli hastalar (risk $\geq$ 1/100),
- 2- Düşük riskli hastalar (risk $<$ 1/100),
- 3- Daha fazla değerlendirme yapmanın gerekli olduğu orta riskli hastalar (riskleri 1/101 ile 1/1000 arasında).

Bu orta riskli hastalara yapılacak olan ileri değerlendirme, I. trimester ultrason incelemesini içerir. Ultrasonda nazal kemiğin varlığı/yokluğu, triküs pit regürjitasyonun varlığı/yokluğu, duktus venosus Doppler dalga formunun

normalliği/anormalliği değerlendirilir ve bu değerlendirme sonucunda elde edilen yeni risk 1/100 veya daha yüksekse koryon villüs örnekleme (CVS) yapılır.

2.3 Fetal Nukal Saydamlık Kalınlığı (Nuchal translucency = NT)

2.3.1 Kistik higroma, nukal ödem ve NT

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde, fetüsün ensesindeki anormal sıvı koleksiyonu, nukal kistik higroma veya nukal ödem olarak tanımlanır (31,32). Kistik higromalı fetüslerin %75'inde kromozomal anomali vardır ve vakaların %95'inde bu kromozomal anomali Turner sendromudur (33) Nukal ödemin etiyolojisi çeşitlidir. Vakaların üçte birinde kromozomal anomali vardır ve bu kromozomal anomali, vakaların %75'inde trizomi 18 veya 21'dir (34). Nukal ödemin diğer nedenleri arasında kardiyovasküler ve pulmoner defektler, iskelet displazileri, konjenital enfeksiyonlar, metabolik ve hematolojik bozukluklar yer almaktadır. Dolayısıyla nukal ödemi olan fetüslerde, kromozom yapısı normal olsa bile, prognoz kötüdür (34).

1. trimesterde saydamlık (translucency) terimi kullanılır. Bu terimi kullanırken sıvı koleksiyonun septalı olup olmaması önemli değildir. Ayrıca sıvı koleksiyonunun sadece boyunda sınırlı olması veya tüm vücudu kaplıyor olması da önemli değildir.

Cullen ve arkadaşları (35), 10-13 hafta arasında anormal nukal sıvı birikimi olan 29 fetüsü incelediler ve sıvı koleksiyonun ultrason görüntüsünü kullanarak, kromozomal anomali insidansını ve prognozu tahmin etmenin mümkün olmadığı sonucuna vardılar. Artmış NT ölçümü; trizomi 21, Turner sendromu, diğer kromozomal anomaliler, birçok fetal malformasyon ve genetik sendromla ilişkili bulunmuştur (36, 37). Bu anormalliklerin prevelansı, nukal saydamlığın görüntüsü ile değil, kalınlığı ile ilişkilidir.

2.3.2 Artmış nukal saydamlığın patofizyolojisi

Artmış fetal NT, pek çok kromozomal olan ve olmayan anomali ile ilişkilidir (36, 37). Dolayısıyla fetal boyun cildinin altında toplanan sıvının nedeni olarak da

birden çok mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir. Muhtemel mekanizmalar şunlar olabilir:

- 1) Kalp ve büyük damar anomalilerine bağlı kalp yetmezliği (38-41),
- 2) Diafragma hernisi ya da iskelet displazilerine bağlı süperior mediastinal sıkışmanın neden olduğu veya membran rüptürüne bağlı fetal vücudun sıkışmasının neden olduğu baş/boyun venöz konjesyonu (36, 42, 43),
- 3) Genetik nedenlere bağlı olduğu düşünülen ekstraselüler matriks yapısındaki değişiklikler (44, 45),
- 4) Lenfatik sistemin anormal veya gecikmiş gelişmesi (46, 47),
- 5) Çeşitli nöromusküler hastalıklara bağlı olarak fetal hareketlerin kısıtlanması ve dolayısıyla lenfatik drenajın bozulması (48, 49),
- 6) Fetal anemi veya hipoproteinemi (50 – 53),
- 7) Konjenital enfeksiyonlar (anemi veya kardiyak fonksiyonlarda bozulma yapabilir) (54-56).

NT kalınlığının artmasıyla; kromozomal olan ve olmayan anomali riski, fetal ve postnatal ölüm riski artar. NT kalınlığı 95. persentil ile 3,4 mm arasındayken bu risk %5'dir. Kalınlık 3,5 – 4,4 mm olduğunda risk %30'a, 4,5-5,4 mm olduğunda %50'ye ve 5,5 mm ve üzerinde olduğunda %80'e yükselir (36, 37). Fetal NT kalınlığı artmışsa; fetal karyotiplemeyi, detaylı ultrason incelemesini, fetal ekokardiyografiyi, genetik testleri ve enfeksiyon taramasını içeren bir dizi antenatal test yapılır. Bu testler 20. gebelik haftasına kadar tamamlanmış olur ve major bir defekti olmayan fetüslerle prognozu kötü olan fetüsler belirlenmiş olur.

2.4 NT Ölçümü

1866'da Dr. Langdon Down, trizomi 21'li fetüslerin ciltlerinin vücutları için fazla büyük olduğunu rapor etti (5). 1990'lı yıllarda, bu fazla cildin ultrasonda, artmış nukal saydamlık olarak gebeliğin 3. ayında görüntülenebileceği fark edildi. (1). O tarihten günümüze kadar, fetal NT kalınlığı ölçümünün kromozomal anomali

taramasında kullanımına dair çok sayıda çalışma yapıldı. Bütün bu çalışmalarda, NT ölçümünden faydalı bir veri elde edebilmek için uygun eğitimin gerekli olduğu vurgulanmaktaydı. Fetal – medicine – foundation (FMF), NT ölçümünde tüm dünyada standart haline gelen kılavuzları yayınladı (Tablo 1).

Tablo 1. Nukal saydamlığı (NT) doğru ölçmek için uyulması gereken kriterler (2)

- 1) Transvaginal veya transabdominal ultrason kararı ultrasonu yapan kişinin kararına bağlıdır.
- 2) CRL 45-84 mm arasında olmalı
- 3) Fetüsün orta sagittal görüntüsü elde edilmelidir.
- 4) Fetal boyun nötral pozisyonda olmalıdır.
- 5) Fetal yüz ultrason probuna dönük olmalıdır.
- 6) Ekranda sadece fetüsün 2/3 üst kısmı yer alacak şekilde görüntü büyütülmelidir.
- 7) Amniyotik membranı fetal ciltten ayırmak için fetüsün hareket etmesi sağlanmalıdır.
- 8) Boynun arkasındaki maksimum subkutan saydamlık ölçülmelidir
- 9) Ultrason kalibresi içten içe yerleştirilmelidir ve fetüsün aksına dik olmalıdır.
- 10) En az 3 ölçüm yapılmalı ve bunların ortalaması alınarak risk hesaplamasında kullanılmalıdır
- 11) NT'nin ölçülemediğini söyleyebilmek için en az 20 dakikalık ultrason incelemesi yapılmalıdır

Bu kılavuzda belirtilen tekniklere bağlı kalmak ve yeterli eğitim almış olmak, güvenilir NT ölçümü yapmak için gereklidir.

NT ölçümünde ideal gestasyonel yaş, 11 hafta- 13 hafta 6 gün'dür. Fetal CRL en az 45 mm, en fazla 84 mm olmalıdır. Üst limit olarak 13 hafta 6 günlük gebeliklerin seçilmiş olmasının nedenleri şunlardır:

1) Anomalili olduğu saptanan fetüslerin daha erken ve güvenli bir şekilde terminasyonunun mümkün olması,

2) 14-18 hafta arasındaki kromozomal anomalili fetüslerde anormal sıvı birikimi insidansının, 14 haftadan küçük fetüslere oranla daha düşük olması (1,32, 34, 57),

3) 14 hafta öncesinde başarılı bir şekilde NT ölçme oranı %98-100 iken, 14. haftada bu oranın %90'a düşmesi (fetüs bu haftada genellikle vertikal pozisyonda olduğundan uygun görüntüyü elde etmek zorlaşır) (58, 59).

Alt limit olarak 11 haftanın alınmasının nedenleri şöyle açıklanabilir: NT artmış bulunduğunda diagnostik test olarak CVS kullanılabilir. Ancak 10 haftadan önce yapılan CVS transvers ekstremite defektleriyle ilişkilidir (60, 61). Ayrıca birçok major fetal anomaliyi 11. haftadan itibaren tanımlamak mümkündür. Örneğin akrani, anensefali tanısını 11. haftadan önce koymak mümkün değildir. Çünkü, kafatasının kemikleşmesi bu haftadan sonra değerlendirilebilir. Kalbin 4 – odacık görüntüsü ve büyük damarlar ancak 10. haftadan sonra değerlendirilebilir (62-65). 8-10. haftalar arasında, tüm fetüslerde orta bağırsağın umbilikal kordun içine herniasyonu izlenmektedir. Dolayısıyla bu haftalarda ekzomfolos tanısını koymak mümkün değildir (66-68). Fetal mesane 10. haftada fetüslerin %50'sinde izlenirken 12. haftada tüm fetüslerde izlenir (65, 69, 70). NT ölçümü yaparken transvajinal veya transabdominal ultrasonografi kullanılabilir. Sonuçlar benzerdir (71).

NT ölçülürken fetüsün iyi bir sagittal kesiti alınmalı ve fetüs nötral pozisyonda olmalıdır (72). Fetal boynun hiperekstansiyonu NT ölçümünde 0.6 mm'lik artışa, fleksiyonu 0,4 mm'lik azalmaya neden olur.

Sadece fetüsün kafası ve üst toraksı görüntü alanında olmalıdır. Ultrasonografi cihazı yüksek rezolusyonlu olmalı ve ölçüm aralıkları 0,1 mm değişebilmelidir.

Fetal cilt ile amniotik membran birbirinden ayırt edilmelir. Fetüsün boynunda umbilikal kordun olması NT'nin 0,8 mm yüksek ölçülmesine neden olabilir. Bu durumda kordun olduğu alanın altından ve üstünden ölçüm yapıp bu 2 değerinin ortalaması alınabilir.

Fetüsün spontan hareket etmesi beklenerek veya anne karnına hafifçe vurularak fetal hareket uyarılabilir ve fetüsün amniotik membrandan uzaklaştığı görülebilir (1).

Fetal NT ölçümlerinin %95'inde, ölçüm yapan farklı kişiler arasında veya aynı kişinin farklı ölçümleri arasındaki formül <0.5 mm'dir (73-75).

2.4.1 NT Ölçümünde Normalden Sapmalar

Fetal NT, CRL arttıkça artar; dolayısıyla gebelik haftasının belirlenmesi önemlidir (76, 77). 96127 gebeyi içeren bir çalışmada ortanca ve 95. persentil değerleri şu şekilde bulunmuştur: CRL = 45 mm için sırasıyla 1,2 ve 2,1 mm, CRL = 84 mm için sırasıyla 1,9 ve 2,7 mm (2). 99. persentil değerleri CRL ile değişmez ve yaklaşık 3,5 mm'dir.

Kromozomal anomaliler için tarama yapılırken, hastanın başlangıç riski, (maternal yaşa ve gebelik haftasına bağlıdır). LR ile (likelihood ratio=) çarpılır. LR, hastanın fetal NT ölçümü ile o gebelik haftası için beklenen normal ortanca NT değeri arasındaki farka (delta değeri) bağlıdır. Maternal serum biyokimyasal belirteçleriyle yapılan taramada; ölçülen belirteç seviyesi o haftadaki normal gebeliklerin ortanca değerinin katları (MOM = Multiple of the median) olarak ifade edilir. Ancak NT ölçümü için MOM yaklaşımını kullanılması uygun değildir.

2.4.2 NT Kalınlığı ve Kromozomal Anomali Riski

1990'lı yılların başından itibaren yapılan çalışmalar şunu göstermekteydi:

- 1) NT kalınlığı ve maternal yaş arttıkça kromozomal anomali riski artmaktaydı,
- 2) NT değeri düşük ise maternal yaşla ilişkili risk azalmaktaydı. (1, 78, 79, 80).

Artmış fetal NT kalınlığı olan 1015 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada; trizomi 21, 18 ve 13'lü fetüs riski maternal yaşa bağlı riskten NT=3 mm için 3 kat, NT= 4 mm için 18 kat, 5 mm için 28 kat ve NT>6 mm için 36 kat daha yüksektir

(78). Çeşitli prospektif çalışmalarda, NT taramasının, rutin uygulamadaki önemi incelendi. (2,81, 82, 83,84).

Bu çalışmaların bazılarında riskli grubu tanımlamak için belirli cut-off değerleri kullanılırken, diğerlerinde NT değerinin o gebelik haftası için olması gereken normal ortanca değerinden sapması esas alındı. Tüm bu çalışmalarda 200.000'den fazla gebe değerlendirildi ve bunların 900'den fazlasında Down sendromu saptandı. Fetal NT taraması, %5 FPR ile bu Down sendromlu fetuslerin ve diğer major kromozomal anomalili fetüslerin %75'inden fazlasını saptadı. FPR %1 alındığında, NT'nin saptama oranı yaklaşık %60'dır. FMF tarafından yürütülmüş olan çalışmada %5 FPR ile saptama oranı %77'dir (2).

2.5 Fetal Letalite

Kromozom anomalisi taramasının 2 trimester yerine 1. trimesterde yapılması daha erken prenatal tanı ve dolayısıyla gebelik terminasyonun daha az komplikasyon avantajını sağlamaktadır. Ancak 1. trimester taramasının dezavantajı, bir kısmı zaten kendi kendine düşecek olan kromozomal anomalili fetüslere tanı konmasıdır.

Anomalili fetüslerin %30'u 12. hafta ile miad arasında ölecektir (27,72,85,86,87). Bu intrauterin letalite sorunu, tüm antenatal tarama metodları için bir tartışma konusudur. 2. trimester serum biyokimyasal belirteç taramaları söz konusu olduğunda da bu tartışma mevcuttur. Çünkü etkilenmiş fetüslerin %20'si 16. hafta ile miad arasında ölecektir (27,72,85,86,87).

Prenatal tarama yapılmasının, takiben invaziv diagnostik testler yapılmasının ve etkilenmiş fetüslerin terminasyonunu trizomi 21'in canlı doğumdaki prevalansını, %78-82 oranında azaltacağı tahmin edilmektedir (2).

2.6 Fetal NT ve I. Trimester Maternal Serum Biyokimyası

Trizomi 21'li, 10 hafta 3 gün – 13 hafta 6 gün arası gebeliklerde, serbest β - HCG'nin maternal serum konsantrasyonu normal kromozom yapısına sahip gebeliklerden yüksek iken PAPP-A düzeyi ise daha düşüktür (sırasıyla 2 MOM ve 0,5 MOM) (88, 89 ,90,91).

Ne trizomi 21'li fetüslerde ne de normal kromozom yapısına sahip gebeliklerde; fetal NT ile maternal serum serbest β -hCG veya PAPP-A arasında belirgin bir ilişki olmadığından, daha etkili bir tarama sağlamak için ultrasonografik ve biyokimsayal belirteçler bir arada kullanılabilir (91,92). 210 tane trizomi 21'li gebeyi ve 946 tane kromozom yapısı normal gebeliği karşılaştıran retrospektif bir çalışmada; maternal yaş, fetal NT ve maternal serum PAPP-A ve serbest β -HCG ölçümünün kombine kullanımının Down sendromunu saptama oranı, %5 PR ile yaklaşık %90'dır.

Tablo 2'te özetlenen 6 tane prospektif çalışmada da benzer oranlar bulunmuştur.

Tablo 2. Fetal NT, maternal serum serbest β -hCG + PAPP-A düzeyini kullanan randomize prospektif çalışmalarda % 5 FPR ile Down sendromunu saptama oranları

Çalışma/yılı	Gebelik haftası	Hasta sayısı(N)	Saptama oranı(n/N)
Krantz ve ark./2000(93)	10-13 ⁺⁶	5,809	30/33 (90.9%)
Bindra ve ark./2002(94)	11-13 ⁺⁶	14,383	74/82 (90.2%)
Spencer ve ark./2000(95); 2003(96)	10-13 ⁺⁶	11,105	23/25 (92.0%)
Schuchter ve ark./2002(97)	10-13 ⁺⁶	4,802	12/14 (85.7%)
Wapner ve ark./2003(98)	10-13 ⁺⁶⁶	8,514	48/61 (78.7%)
Toplam		44,613	187/215 (87.0%)

Trizomi 13 ve 18'de maternal serum serbest β -HCG ve PAPP-A seviyeleri azalmıştır (99, 100). Seks kromozomu anormalliklerinde, maternal serum serbest β -HCG düzeyi normalken PAPP-A düşüktür (101). Diandrik triploidilerde serbest β -

HCG artmış, PAPP-A hafifçe azalmıştır (102). Digynic triploidilerde serbest β -HCG ve PAPP-A belirgin şekilde azalmıştır (102). Fetal NT, maternal serum PAPP-A ve serbest β -HCG düzeyinin kombine kullanımıyla, tüm bu kromozomal anomalilerin %90'ı saptanırken bu %1'lik bir tarama pozitif oranı demektir.

2.7 Fetal NT ve 2. Trimester Maternal Serum Belirteçleri

I. trimesterde fetal NT taraması yapılarak elde edilen risk, 2. trimesterde biyokimyasal testler için başlangıç riski olarak kullanılır (26).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalar şunu göstermektedir: Artmış fetal NT ölçümüne dayanarak yapılan %2,5 invaziv test oranıyla, trizomi 21'li fetüslerin %60'ı I. Trimesterde saptanabilir. 2. trimester serum testlerinin sonuçlarına dayanarak yapılan %4-5 invaziv test oranıyla trizomili 21'li fetüslerin %30'u daha saptanabilir. Ancak, bunun yerine, aynı saptama oranı (daha düşük bir FPR ile) fetal NT + I. Trimester biyokimyasal test kombinasyonu ile elde edilebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Maternal yaş, fetal NT , maternal serum serbest β -hCG + PAPP-A düzeyinin kombine kullanılmasıyla Down sendromunu saptama oranları*

TARAMA METODU	SABİT FPR				
	%1	%2	%3	%4	%5
ANNE YAŞI	9 (11.0%)	14 (17.1%)	19 (23.2%)	23 (28.0%)	25 (30.5%)
β -hCG + PAPP-A	22 (26.8%)	33 (40.2%)	39 (47.6%)	42 (51.2%)	49 (59.8%)
NT	53 (64.6%)	60 (73.2%)	62 (75.6%)	64 (78.0%)	65 (79.3%)
NT + β -hCG + PAPP-A	63 (76.8%)	65 (79.3%)	69 (84.1%)	72 (87.8%)	74 (90.2%)

* Bu çalışmada 14383 tane gebelikten 82'si trizomi 21 olarak saptanmıştır (94).

2.8 1 ve 2. Trimester Testlerinin Entegrasyonu

I. trimesterde fetal NT ve maternal serum PAPP-A ve 2. trimesterde serbest β -HCG, estriol ve inhibin-A'nın kombine kullanıldığı istatistiksel bir modele göre, %5 FPR ile trizomi 21'i saptama oranı %94'tür (103). Yapılan prospektif çalışmalar, bu saptama oranını doğrulasa da, 1. ve 2. trimester testlerinin kombine kullanımının klinik olarak kabul görme ihtimali düşüktür (104). Çünkü, bu kombine test, gebe kadınların tam uyumunu gerektirmektedir. 1 aylık arayla yapılan 2 basamaklı bu teste katılan gebe kadına 1. trimesterde yapılan testlerin sonucu bildirilmez. Kesin sonuç 2. trimesterde söylenir ve dolayısıyla eğer gerekli olursa gebelik terminasyonu da 2. trimestere kaymış olur.

Çok merkezli gözlemsel bir çalışma olan SURUSS (serum, ürine, ultrasound secreening study), trizomi 21 taramasında 1. ve 2. trimester testlerinin entegrasyonuna dair bazı sorulara açıklık getirmiştir. Bu çalışmanın amacı 1. trimesterde fetal NT'yi ölçme, 1. ve 2. trimesterde maternal serum ve idrarı toplamaktır.

Değerlendirmeler, retrospektif olarak 2. trimester serum testinin sonuçları da belli olduktan sonra yapılır. Ancak, çalışmaya katılan 47053 tekil gebeliği olan kadınların 9691'i (%20,6), 2. trimester serum testini yaptırmamıştır ve çalışma kadınların sadece 28.434'ünde (%60,4) tamamlanabilmiştir (105). Bu çalışmada, 101 tane trizomi 21'li fetüs mevcuttu. NT değerlendirmesi uygun şekilde yapılmış olan 75 trizomi 21'li fetüs kullanılarak oluşturulan istatistiksel modelde, 9-10 haftada fetal NT ve PAPP-A, 14 – 20. haftada maternal serum AFP, serbest β -hCG, inhibin A ve konjuge olmayan estriol kombine edildi. Bu modele göre, %5 FPR ile trizomi 21'i saptama oranı %93'tü (105). Ancak bu model doğru değildir. Örneğin, bu modele göre %5 FPR ile trizomi 21'li saptama oranı ikili testte %71, üçlü testte %77 ve dördümlü testte %83'tür. Ancak bu oranlar, aynı yazarların prospektif çalışmalarında buldukları oranlardan (sırasıyla %61, %66, %75) oldukça yüksektir (106).

Benzer bir çalışma Birleşik Devletlerde 33.557 gebe ile yapılmıştır (FASTER çalışması). 84 tane trizomi 21'li gebelik saptanmıştır (107). %5,4 FPR ile, trizomi 21'i saptama oranının %90 olduğu tahmin edilmiştir. Ancak, yapılan prospektif

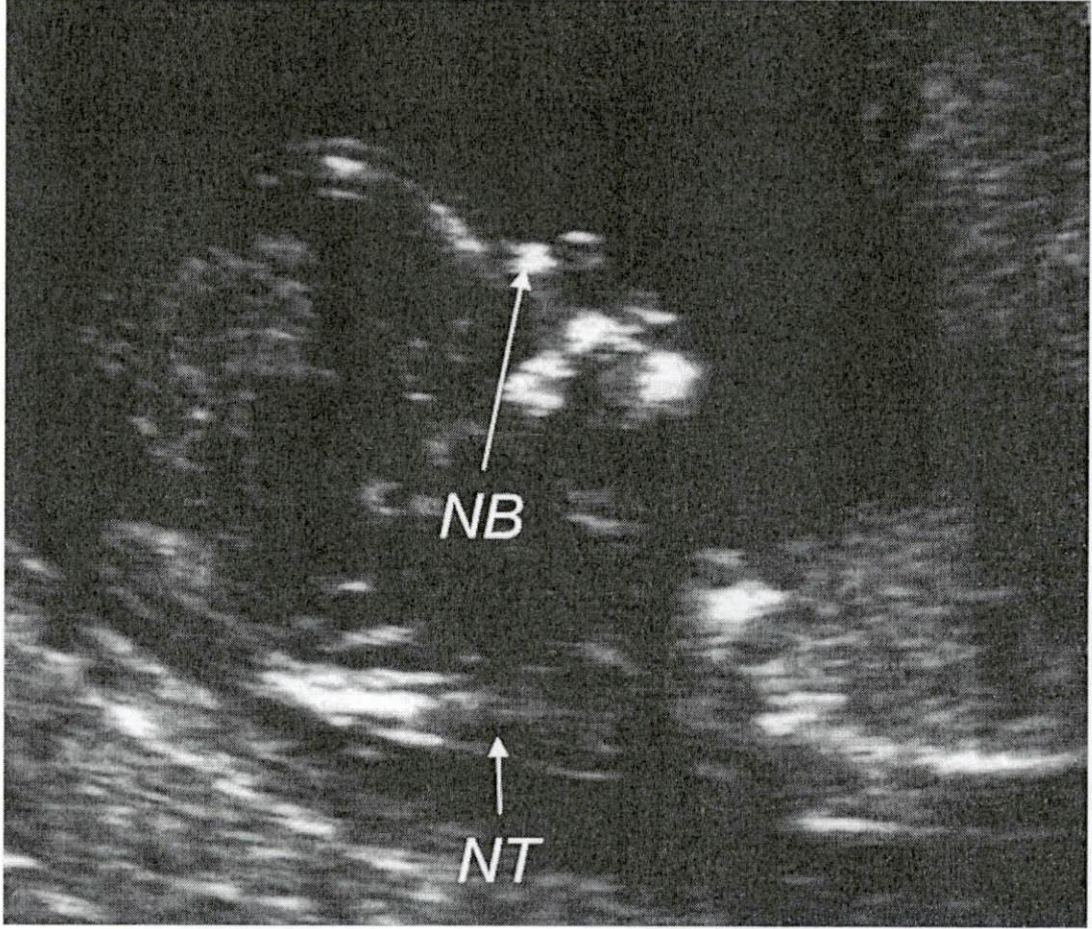
alışmalar göstermektedir ki aynı saptama oranı, fetal NT, maternal serum serbest β -HCG ve PAPP-A'nın kullanıldığı I. Trimester tarama testiyle de elde edilebilmektedir. Trizomi 21 için, 1. ve 2. trimester tarama testlerinin entegre kullanımında %1 FPR ile, saptama oranının %85 olacağı tahmin edilmiştir. Yapılan SURUSS ve FASTER alışmaları sonrası FPR %1'den %2,8'e yükseltilmiştir. Ancak, Binra ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada (94), %3 FPR ile, %85'lik bir saptama oranını 1. trimester tarama testleriyle de (fetal NT, maternal serum serbest β -HCG, PAPP-A) elde etmek mümkündür.

2.9 NT'yi Takiben 2. Trimester Ultrason İncelemesi

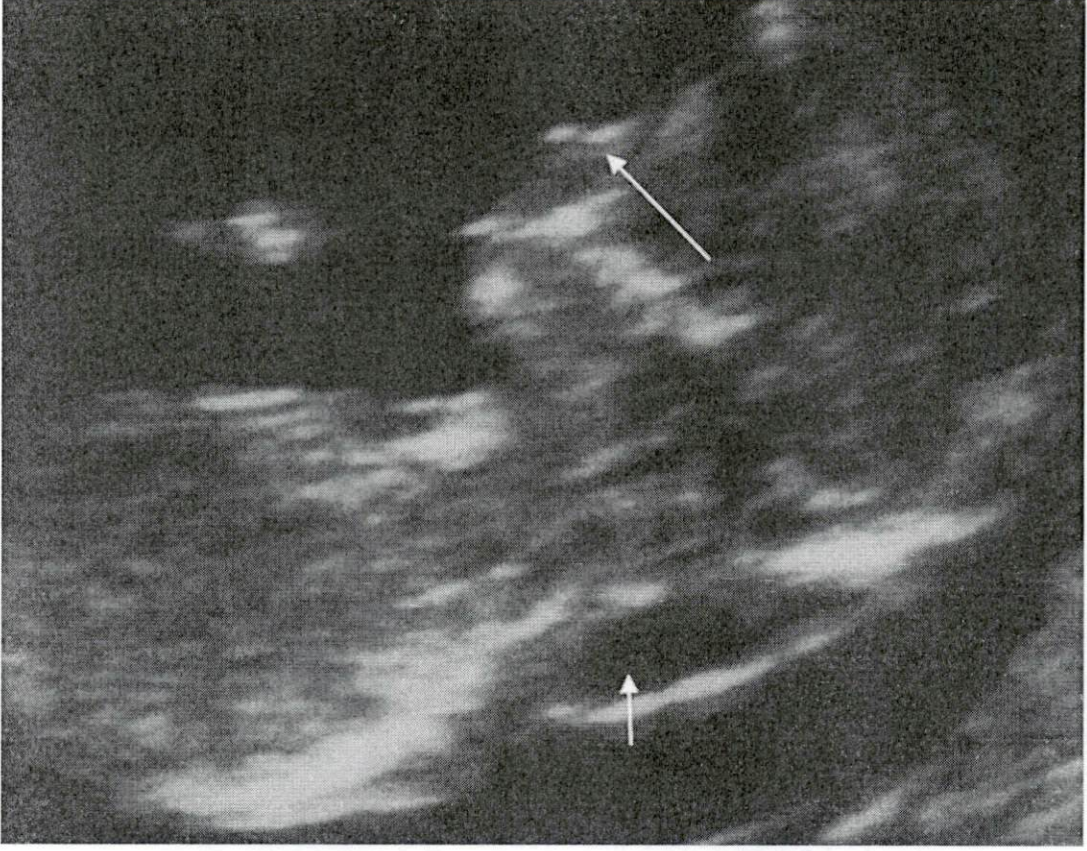
I. trimesterde, pek çok kromozomal anomalinin ortak özelliği artmış NT kalınlığıdır. 2. trimester ultrason taramasında her bir kromozomal anomalinin kendine ait bulguları saptanır. Örneğin, trizomi 21'de, nazal hipoplazi, artmış nukal katlantı kalınlığı, kardiyak anomaliler, intrakardiyak ekojenik odak, duadenal atrezi, ekojenik bağırsak, hafıf hidronefroz, kısa femur, humerus, klinodaktili, 5.parmağın orta falanksının hipoplazisi saptanabilir.

Kromozon anomalileri açısından 2. trimester ultrason belirteçleri mevcut olan bir kadında, 1. trimester taramasında elde edilen risk başlangıç riski olarak alınmalıdır. Var olan verilere dayanarak, trizomi 21 için eğer ultrasonografide herhangi bir belirteç saptanamazsa LR (likelihood ratio) 0,30'dur. Ultrasonografik belirteçler için tahmini pozitif ve negatif LR değerleri şoyledir: artmış nukal katlantı kalınlığı için 53.0 ve 0,67, intrakardiyak ekojenik odak için 6,4 ve 0.75, ekojenik bağırsak için 21,2 ve 0,87.

2.10 Fetal Nazal Kemik



Şekil 1. 12 haftalık normal fetüste nazal kemik ve NT görünümü(3)



Şekil 2. 12 haftalık Down sendromlu fetüste nazal kemiğin olmadığı ve NT kalınlığındaki artış izlenmektedir

1866'da, Dr. Langdon Down, trizomi 21'li hastalar küçük burna sahip olduğunu bildirdi (5). 105 Down sendromlu hastada 7. aydan 36. yaşa kadar yapılan antropometrik bir çalışma bu hastaların %49,5'inde burun kökü derinliğinin anormal bir şekilde kısa olduğunu bildirmekteydi (108). 4 tane postmortem radyolojik çalışmadan elde edilen kombine verilerde, 12-25 haftalar arasında düşükle sonuçlanan 105 trizomi 21'li fetüsün, %32,4'ünde nazal kemikte kemikleşmenin olmadığı ve %21,4'ünde nazal hipoplazi olduğu bildirilmekteydi (109-112). 15-24 gebelik haftaları arasında yapılan ultrasonografi incelemelerinde, trizomi 21'li fetüslerin %65'inde nazal kemiğin olmadığı veya kısa olduğu saptandı (6,113-115).

2.10.1 Nazal kemiğin ultrasonografik değerlendirmesi

Nazal kemik, 11. hafta – 13 hafta 6 günlük gebeliklerde ultrasonla görüntülenebilir. Nazal kemik değerlendirilirken, ekranda sadece fetüsün kafası ve üst gövdesi yer alacak şekilde görüntü büyütülmelidir (Şekil 1 ve 2).

Ultrason probu, nazal kemiğin uzun aksına paralel olacak şekilde, fetal profilin orta – sagittal görüntüsü elde edilir. İnsonasyon açısı önemlidir. Çünkü ultrason probu fetüsün nazal kemiğin uzun aksına dik tutulursa, nazal kemik görüntülenemez. Doğru bir görüntüde, 3 farklı çizgi vardır. Fetüsün alına yakın olan ilk 2 çizgi horizontaldır ve birbirine paraleldir. Eşittir “=” işaretine benzerler. Üstteki çizgi cilde aittir, altta yer alan, daha kalın ve üstündeki cilde göre daha ekojenik olan çizgi nazal kemiktir. Ciltle hemen hemen devamlılık gösteren ancak daha yüksekte yerleşmiş olan 3. çizgi, burnun ucunu göstermektedir. Eğer nazal kemik çizgisi, üzerindeki ciltten daha az ekojen, ince bir çizgi şeklindeyse, bu, nazal kemikte henüz ossifikasyonun gerçekleşmemiş olduğunu gösterir ve dolayısıyla “Nazal kemik yoktur.” diye rapor edilir.

Bir çalışmaya göre, nazal kemik ölçmeyi öğrenmek, ortalama 80 süpervizörlü ultrason incelemesi yapmış olmak gerekmektedir (117). 501 gebenin tecrübeli ultrasonografistler tarafından değerlendirildiği bir başka çalışmaya göre, nazal kemiği ölçmek ultrason incelemesinin süresini uzatmamaktadır (118).

2.10.2 Nazal kemiğin kromozom anomalileriyle ilişkisi

Çeşitli çalışmalar göstermektedir ki 11 hafta – 13 hafta 6 günlük gebeliklerde nazal kemiğin yokluğu ile trizomi 21 ve diğer kromozom anomalileri arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (7, 8,116, 119 – 123). Bu çalışmalardan elde edilen toplam verilere göre, çalışmaya alınan 15822 fetüsün 15413’ünde (%97,4), fetal profil başarılı bir şekilde incelenmiştir ve kromozom yapısı normal olan 12652 fetüsün 176’sında (%1,4) ve trizomi 21’li 397 fetüsün 274’ünde (%69,0) nazal kemik yoktur. Bu çalışmalardan elde edilen önemli bir bulgu şudur: Nazal kemiği saptanmayan fetüslerin insidansı, fetal CRL arttıkça azalmakta, NT kalınlığı arttıkça artmaktadır ve Karayip-Afrika halkından olan gebeliklerde, beyaz kadınlara göre

oldukça yüksektir. Trizomi 21 taramasında LR hesaplanırken bu bulgular da göz önüne alınmalıdır (7, 8).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak, Malon ve arkadaşları (124) 10-13 hafta arasında inceleme 6316 fetüsün sadece %75,9'unda fetal nazal kemiği inceleyebildiklerini ve trizomi 21'li 9 fetüsün hepsinde nazal kemiğin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada yayınlanan fotoğraflar değerlendirildiğinde, alınan kesitlerin fetal NK ölçümü için uygun olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, 11 hafta – 13 hafta 6 günlük gebeliklerde vakaların %95'inde fetal profil başarılı bir şekilde görüntülenebilir ve trizomi 21'li fetüslerin %70'inde, trizomi 13'lü fetüslerin %55'inde nazal kemik yoktur. Beyaz halkta, kromozom yapısı normal fetüslerin %1'inden azında ve Afrika – Karayip halkının %10'unda nazal kemik yoktur. Nazal kemiğin olmaması veya hipoplazisi, hem 1. hem de 2. trimesterde trizomi 21 için önemli bir belirteçtir. Ancak ultrason değerlendirmesini yapan kişilerin yeterli eğitim almış olmaları gereklidir. Nazal kemik yokluğu, NT kalınlığı ile ilişkili olmadığından, I. Trimester taramanın etkinliğini arttırmak için bir arada kullanılabilirler. 11-13⁺⁶ haftalar arasındaki 100 tane trizomi 21 'li fetüsü ve 400 tane normal kromozom yapısına sahip fetüsü içeren bir vaka kontrol çalışmasında nazal kemik varlığı/yokluğunun maternal serum β -hCG ve PAPP-A ölçümünden bağımsız olduğu saptanmıştır (125). Dolayısıyla nazal kemik değerlendirmesi, NT ölçümü ve maternal serum PAPP-A + serbest β -hCG düzeyini içeren 1. trimester Down sendromu tarama programına eklenebilir. Bu şekilde tarama yapıldığında, matematiksel modellerle , %5 FPR ile trizomi 21 saptama oranının %95'ten faha fazla olacağı tahmin edilmiştir.

Kromozom anomalilerini saptamada sadece nazal kemiğin varlığını değil, uzunluğunun da kullanılabileceği fikri 2002'de Sonek ve Nicolaides tarafından yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (6) 2. trimesterdeki 3 Down sendromlu fetüsün ultrasonografik değerlendirmesinin yapıldığı bu çalışmada, fetüslerden ikisinde nazal kemiğin olmadığı, birinde ise nazal kemik uzunluğunun o gebelik haftası için beklenen normal dağılımın 2,5 persentilinin altında olduğu saptanmıştır. Cicero ve arkadaşları tarafından 2002'de yapılan bir çalışmada Down sendromlu ve normal

karyotipli fetüslerde nazal kemik uzunluğu değerlendirilmiştir (126). Bu çalışmada, nazal kemik uzunluğu açısından, normal ve trizomi 21'li fetüsler arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak bir kanıya varmak doğru olmayacaktır Çünkü çalışmaya alınan nazal kemiği mevcut Down sendromlu fetüs sayısı sadece 25 'tir.

Gebelik boyunca (14-34 hafta) nazal kemik uzunluğu için referans aralığı ilk olarak 1995 yılında Guis ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (127). Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı azdır (376 hasta).

11-40, gebelik haftaları boyunca nazal kemik uzunluğu için yeni referans aralığı 2003 yılında Sonek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yayımlanmıştır. 3547 hastanın katıldığı bu çalışmada, 1. ve 2. trimesterde 2,5 – 4 mm'den daha kısa olan nazal kemik uzunluğunun Down sendromu taramasında kullanılabileceği belirtilmiştir (14). Orlandi ve arkadaşları tarafından 11-14. gebelik haftaları arasındaki 1089 hasta üzerinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, hastaların %94'ünde başarılı bir şekilde nazal kemik değerlendirmesi yapılmıştır (9). 15 Down sendromlu fetüsün 10'unda (%67) ve normal fetüslerin %1'inde nazal kemik saptanamamıştır. Araştırmacılar nazal kemiği mevcut olan Down sendromlu fetüslerde, nazal kemik uzunluğunun 50. persentilin altında olduğunu belirtmişlerdir.

Nazal kemiğin olmaması veya nazal kemik varsa uzunluğunun Down sendromlu fetüslerde öploid fetüslerden daha kısa olması, 2. trimester Down sendromu taramasında da faydalı olacaktır. 15-22. haftalarda ultrason incelemesinde nazal kemiğin olmaması Down sendromu riskini 83 kat arttırmaktadır (115). Eğer nazal kemik mevcutsa, nazal kemik uzunluğunun kısa olması (uzunluğun 2,5 mm veya daha kısa olması veya BPD/NKU oranının ≥ 10 olması) durumunda, %11 FPR ile testin sensitivitesi %81'e yaklaşmaktadır.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamızı prospektif olarak 01/01/2007-10/01/2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi antenatal polikliniğine başvuran tekil gebeliği olan 415 hasta üzerinde yaptık. Hastanemiz eğitim planlama kurulu tarafından onaylanan çalışmamıza katılan gebelerden sözel onam alındı. Şu hastalar çalışmaya dahil edilmedi:1)çoğul gebelikler,2)prenatal ultrasonda veya doğum sonrasında anomali tespit edilenler,3)düşükle sonuçlanan gebelikler,4)amniosentezde veya kordosentezde anöploidi tespit edilenler,5)gebeliğinin nasıl sonuçlandığına dair bilgi edinilemeyen gebeler. Tüm gebelerin yaşı, boyu, kilosu kaydedildi. Gravida, parite, abortus, küretaj sayılarını içerecek şekilde detaylı anamnezleri alındı. Gebenin özgeçmişinde ve soygeçmişindeki özellikler kaydedildi. Akraba evlilikleri olup olmadığı sorgulandı. Son adet tarihine ve fetal CRL'ye göre gebelik haftası ayrı ayrı hesaplandı. Ultrasonografi değerlendirilmesi Logic 200 Pro series(General Electric, ABD)cihazında transvajinal veya transabdominal olarak yapıldı.

CRL, nötral pozisyonda,,sagital düzlemde baş-popo arası uzunluk ölçülerek hesaplandı. Fetal NT ölçümü için FMF tarafından standardize edilen metod kullanıldı. Fetüsün sagital kesiti alındıktan sonra fetal baş ve üst toraks görüntü ekranının tamamını kaplayacak şekilde görüntü büyütüldü. Fetüs nötral pozisyondayken servikal vertebra üzerindeki cilt ile yumuşak doku arasındaki maksimum subkutan saydamlık içten içe ölçüldü. Birden fazla ölçüm yapılarak maksimum olan alındı. Nazal kemik ölçümü için daha önce tanımlanmış olan metod kullanıldı.(4,6). Buna göre midsagital planda fetal profil elde edildi.Fetal baş ve üst toraks görüntü ekranının tamamını kaplayacak şekilde büyütüldü.İnsonasyon açısı 45 veya 135 dereceye yakın olacak şekilde öncelikle nazal kemiğin olup olmadığı değerlendirildi. Nazal kemik uzunluğu ölçümünde tanımlanan 3 ekojenik çizgiyi göstermek amacıyla prob hafifçe sağa-sola açıldı. Gerekli görüntü sağlandıktan sonra uçtan uca nazal kemik uzunluğu ölçülerek kaydedildi. Her bir hasta için iki kez ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Hastalara verilen ultrason raporlarına nazal kemik uzunluğu ölçümü yazılmadı.Gebelik takibi sırasında

anöploidi açısından ikili tarama veya üçlü tarama testinde riski yüksek bulunan hastalara kordosentez veya amniosentez önerildi. Karyotipleme sonucu normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İnvaziv prenatal tanı yöntemi uygulanmayan hastaların doğum sonrasında klinik kayıtlarından veya telefon ile bebek bilgilerine ulaşıldı. Doğan bebeği normal bir fenotipe sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Bağımsız gruplar arasında sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grup veya grupları tespit etmek amacıyla Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. Her bir gebelik haftası ve CRL grubu içerisinde nazal kemik uzunluğuna ilişkin percentil değerleri saptandı.

CRL ve gebelik haftasının nazal kemik uzunluğundaki değişimi belirlemedeki birlikte etkileri Çoklu Doğrusal Regresyon analizi ile incelendi. Her bir bağımsız değişkene ilişkin regresyon katsayısı ve %95 Güven Aralığı tespit edildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi antenatal polikliniğine başvuran toplam 478 hasta incelendi. Ultrasonografi taramasında holoprozensefali tespit edilen 1 hasta, omfalosel tespit edilen 1 hasta ve nöral tüp defekti tespit edilen 1 hasta sağlık kuruluna sevk edildi ve tıbbi terminasyon uygulandı. Bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İkili tarama testinde yüksek risk saptanması ve/veya ileri yaş nedeniyle 49 hastaya (%10.2) amniosentez önerildi. Amniosentezi kabul eden 41 hastadan(%8.5) 3'ünde Down sendromu tespit edildi ve çalışmadan çıkarıldı. Down sendromlu bu fetüslerin ikisinde nazal kemik uzunluğu o gestasyonel haftaya göre 5. persentilin altındayken birinde nazal kemik saptanmadı. Gebelik izlemi sırasında 4 hastanın(%0.08) gebeliği 2. trimesterde spontan düşükle sonuçlandı ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Doğumda normal olduğu saptanan 2 fetüste nazal kemik yoktu. Nazal kemik yokluğu prevelansı % 0.5 idi(2/415)11 hastada maternal obesite nedeniyle,7 hastada uygun fetal pozisyonun elde edilememesi nedeniyle nazal kemik uzunluğu ölçümü yapılamadı.(18/478,%3.8) Nazal kemik uzunluğunu ölçebilme başarısı % 96.2 'dir. Gebelik izlemine devam etmeyen ve/veya doğum kayıtlarına ulaşamayan 32 hasta çalışmaya dışı bırakıldı. Sonuç olarak 415 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 79 tanesi 11.,168 tanesi 12. ve kalan168 tanesi 13. gebelik haftasındaydı. Ortalama gebelik haftası 12.2 hafta olarak bulundu. Olguların ortalama yaşı 26.0 (16-43) ve ortalama doğum sayısı 0.8 olarak bulundu. Olguların %9.4'ü (N=39)35 yaş ve üzerindeydi. Olguların %11.6'sının (N=48) eşiyle arasında akrabalık ilişkisi bulunmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların demografik verileri

	ORTALAMA±STANDART SAPMA	ARALIK
Yaş	26.0 ± 5.4	16-43
Kilo(kg)	61.8 ±9.8	42-97
Boy(cm)	160.6 ± 6.1	144-180
Vücut kitle indeksi(kg/m²)	23.9 ± 3.9	15.8-42.2
Gebelik yaşı(hafta)	12.3±0.7	11.0-14.0
Gravida	2.0 ± 1.1	1-11
Doğum sayısı	0.8 ± 1.0	0 ± 10
Abortus	0.2 ± 0.5	0-3
D&C	0.1 ± 0.3	0-3

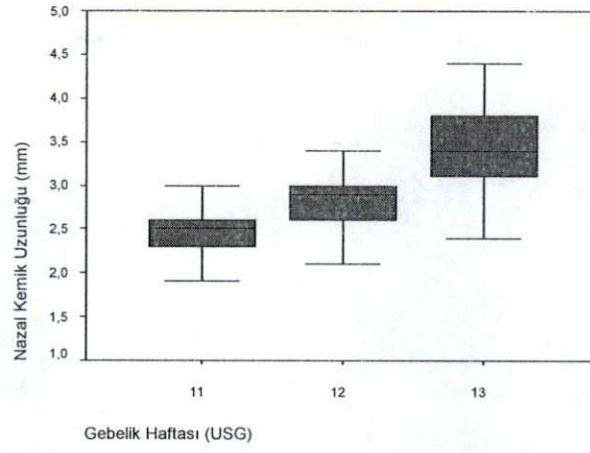
CRL'ye göre ve gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğunun 5. ,50. ve 95. persantili hesaplandı.(Tablo 5,6,7,8)Ortalama nazal kemik uzunluğu; 11-11⁺⁶ hafta için 2.5 mm, 12-12⁺⁶ hafta için 2.9 mm,13-13⁺⁶ hafta için 3.4 mm olarak bulundu.

Tablo 5. Olgularda haftalara göre nazal kemik uzunluğu

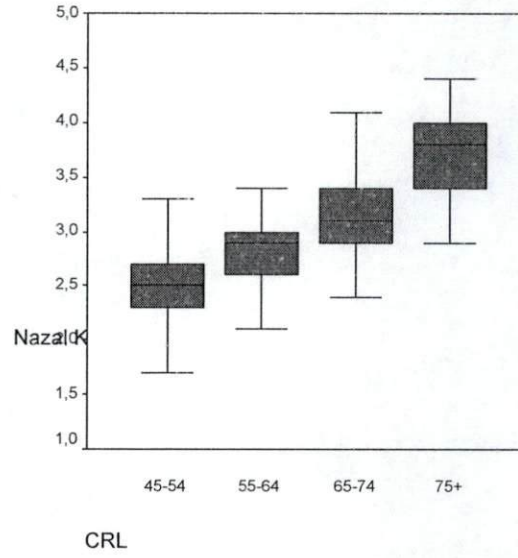
	HASTA SAYISI (N=415)	ORTALAMA ANNE YAŞI	NAZAL KEMİK UZUNLUĞU (ORTALAMA± SD)MM	ARALIK (MM)
11 HAFTA	73	25.0	2.4±0.4	1.5-3.3
12 HAFTA	168	26.2	2.7±0.3	1.8-3.8
13 HAFTA	174	26.2	3.4±0.5	1.8-4.4

Tablo 6. CRL' ye göre nazal kemik uzunluğu

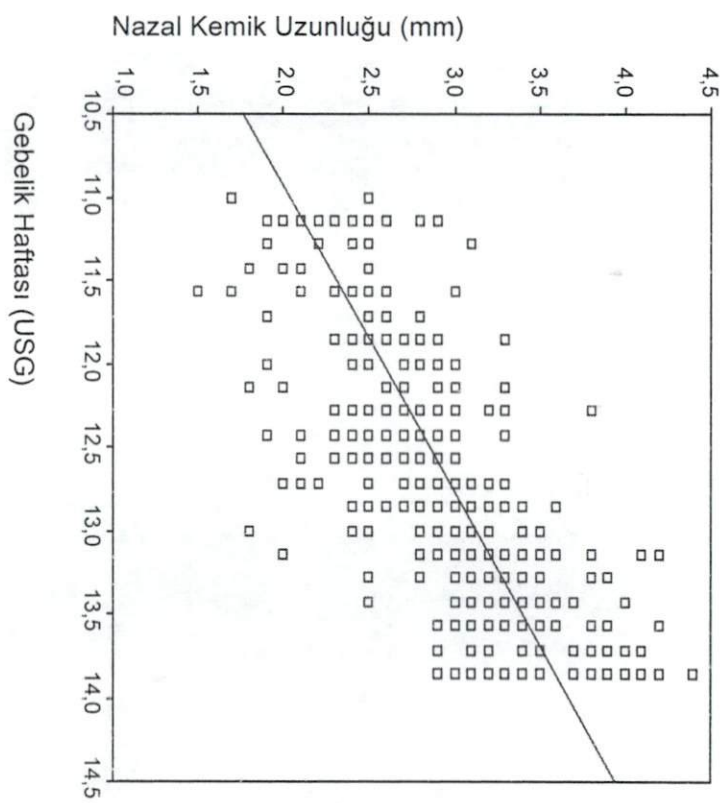
CRL(MM)	HASTA SAYISI(N=415)	ANNE YAŞ ORTALAMASI	NAZAL KEMİK UZUNLUĞU	
			ORTALAMA± STANDART SAPMA)MM	ARALIK (MM)
45-54	86	25.6	2.5 ±0.4	1.5-3.3
55-64	131	25.5	2.8±0.3	1.8-3.8
65-74	125	26.7	3.1±0.4	1.8-4.2
75-84	73	26.0	3.7±0.4	2.9-4.4



Şekil 3. Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğu



Şekil 4. Nazal kemiğin CRL'ye göre değişimi



Şekil 5. Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğunun dağılımı ve regresyon çizgisi

Tablo 7. Gebelik haftalarına göre nazal kemik uzunluğunun percentil değerleri(mm)

Gebelik haftası	%3	%5	%50	%95	%97
11 hafta	1.7	1.8	2.5	3.0	3.3
12 hafta	2.0	2.1	2.9	3.3	3.3
13 hafta	2.5	2.7	3.4	4.1	4.2

Tablo 8. CRL'ye göre nazal kemik uzunluğunun persentil değerleri (mm)

CRL	%3	%5	%50	%95	%97
45-54 mm	1.7	1.8	2.5	3.0	3.2
55-64 mm	2.0	2.1	2.9	3.2	3.3
65-74 mm	2.4	2.5	3.1	3.9	4.0
75-84 mm	3.0	3.1	3.8	4.2	4.4

Normal olguların nazal kemik uzunluğu CRL artışı ile birlikte lineer olarak arttı; nazal kemik uzunluğu ile CRL arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Nazal kemik uzunluğu ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=0.267+0.043x\text{CRL}$, $p<0.001$, (Şekil 4) olarak bulundu ve CRL ve nazal kemik uzunluğu arasında birinci derece korelasyon saptandı.

Regresyon analizi yapıldığında gebelik haftasıyla nazal kemik uzunluğu arasında da lineer bir ilişki saptandı ve şu eşitlikle ifade edildi: $y= - 3.858 + 0.537x$ (gebelik haftası).

TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin yaklaşık % 4'ü bir veya daha fazla fetal malformasyon,% 2'si fetal genetik bozukluk, % 1'i 1. trimester sonrası düşük ve %1' i de doğumdan sonraki ilk bir yılda bebek ölümü ile komplike olmaktadır (128-129). Düşüklerin ve doğumdan sonraki ilk bir yılda gerçekleşen bebek ölümlerinin önemli bir kısmının nedeni olan yapısal ve genetik anomalilerin bir bölümüne prenatal dönemde tanı koymak mümkündür. Prenatal tanının amacı fetal anomalileri (özellikle de yaşamla bağdaşmayanları, ciddi handikaplara neden olanların, perinatal mortaliteye neden olanları) saptamaktır. Geçmiş 20 yılda fetal anomalilerin ve anöploidilerin tanısı 2. trimesterde koyulmaktaydı. Ancak bazen prenatal tanısal işlemlerin sonuçlanması terminasyona izin verilemeyecek kadar ileri gebelik haftalarını bulduğundan ve/veya ileri haftalardaki terminasyonların morbidite oranları erken haftalara göre yüksek olduğundan kromozom anomalilerinin taraması ve tanısı son yıllarda 1.trimestere doğru kaymaktadır. Maternal serum belirteçleri (PAPP-A, serbest β -hCG), ultrasonografik incelemeyle (nukal saydamlık, nazal kemik varlığı/yokluğu) kombine edildiğinde 1. trimesterde % 5 FPR ile %97.5'lik Down sendromunu saptama oranı elde edilmektedir. Down sendromlu fetüslerde yüz profilindeki ve nazal kemikteki anormallikler uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak gebelikte radyasyon maruziyeti fetüs için zararlı olduğundan direkt grafler çekilerek nazal kemik taraması yapmak mümkün olmamıştır. Guis 1995 yılında yayınladığı çalışmasında nazal kemiğin ultrasonla değerlendirilebileceğini göstermiştir (127). Bu tarihten itibaren giderek artan bir şekilde Down sendromu taramasında popülerlik kazanan nazal kemik, 6. gebelik haftasında nöral krest hücrelerinden gelişmektedir ve intramembranöz kemikleşme ile ossifiye olmaktadır. Önceleri U şeklinde görülürken, daha sonra gebelik ilerledikçe ayrı ayrı gelişen 2 nazal kemik birleşmekte ve V şekline dönüşmektedir (128-132). Nazal kemik ossifikasyonu 11. haftadan önce başlamadığından bu haftadan önceki trizomi 21 taramalarında nazal kemik kullanılmamalıdır.(13) Biz de çalışmamıza 11 haftadan küçük gebelikleri almadık.

Yayınlanmış veriler göstermektedir ki nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi ile trizomi 21 arasında güçlü bir ilişki mevcuttur; 1) antropometrik çalışmalar

postnatal dönemde burun kökü derinliğinin etkilenmiş kişilerin % 50'sinde anormal olarak kısa olduğunu göstermiştir;2) düşükle sonuçlanan trizomili fetüslerin % 60'ından fazlasında nazal kemik saptanamamıştır veya kısa olarak ölçülmüştür; 3)1. trimester ultrason çalışmalarında trizomili 21'li fetüslerin % 65'inde ve normal fetüslerinse sadece %1'inde nazal kemik yoktur; 4) 2. trimesterdeki ultrason çalışmalarında trizomi 21'li fetüslerin %60'ında nazal kemik yokken bu oran normal fetüslerde %1'dir.(13)Hem 1. hem de 2. trimesterde etnik kökenin nazal kemik yokluğu prevalansını etkilemektedir Nazal kemik varlığı/yokluğu ile ilişkili LR belirlenirken bu faktörlerin de hesaba katılması gerekir. Hem direkt grafilere hem de 3 boyutlu ultrason incelemelerinde trizomi 21'li fetüslerde tek taraflı nazal kemik yokluğu vakaları bildirilmiştir. Ancak bu durum öploid fetüslerde çok nadirdir.Bu konuda veriler sınırlı olmakla birlikte tek taraflı yokluğun 2 boyutlu ultrasonla yapılan taramanın etkinliğini değiştirmeyeceği düşünülmektedir.Nazal kemiklerin aralarında boşluk bulunan 2 farklı yapı olarak gelişmektedir.Gebelik ilerledikçe boşluk kapanmaktadır. 11-13⁺⁶ haftalar arasındaki fetüslerin % 20'sinde saptanabilen bu boşluk 2-boyutlu ultrasonu kullanan tarama programlarının etkinliğini belirgin şekilde etkilemez.(133)

Normal fetüslerde nazal kemik uzunluğu ölçümü üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır.(14,113,115,116,126,127,134,136,137) Nazal kemik hipoplazisini tanımlamak için şu kriterlerden biri kullanılmıştır: 1) 2.5. , 5. veya 10.persantilin altındaki değerler, 2) belirli bir cut-off değerinin altındaki ölçümler , 3) BPD/NKU oranı için belirlenen cut-off değerinin üzerindeki ölçümler.Bu çalışmalarda 2. trimesterdeki 2.5 ve 5. persentil değerleri benzer olduğundan 16. haftada 3 mm'nin 20. haftada 4.5 mm' nin altındaki değerler nazal hipoplazi olarak tanımlanabilir. Ancak 1. trimesterdeki fetüslerin nazal kemik uzunluğu ölçümleri çalışmalar arasında farklılık gösterdiğinden bir cut-off belirlemek güçtür. Bunun nedeni çalışmalarda NKU ölçümü tekniklerindeki farklılıklar olabilir. Eğer ölçümde hem nazal kemiğin hiper ekojen orta kısmı hem de uçlarındaki ekojen uzantılar ölçüldüyse, (9,14) referans değerler sadece hiperekojen orta kısmın ölçüldüğü çalışmalardan daha uzun çıkacaktır.(126,134) Çalışmamızda, yöntem bölümünde de tariflendiği gibi, ultrason ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimal dağıtacak şekilde ayarlanıp uçlardaki uzantılar da ölçüme dahil edilmiştir.

NKU ölçümünde birtakım değişkenleri göz önünde bulundurmak gereklidir. Normal gebeliklerde fetal nazal kemik uzunluğunda biyolojik varyasyonlar mevcuttur. Ölçümü etkileyen faktörler arasında hastanın kendisi (intrasubject variability), ölçümü yapan kişi (intersubject variability) ve aynı kişinin yaptığı farklı ölçümler (intrasubject variability) yer almaktadır. Orlandi ve arkadaşlarının yayınladıkları çok-merkezli çalışmalarında nazal kemik uzunluğunun merkezler arasında belirgin farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (9). NKU ölçüm tekniğindeki zorluklar FASTER çalışmasında da belirtilmiştir. Bu çalışmada iyi eğitilmiş ultrasonografistler 6136 fetüsün sadece % 75.9'unda nazal kemiği değerlendirebilmişlerdir (124). Eğer nazal kemik değerlendirmesi eğitilmiş kişiler tarafından yapılmazsa Down sendromunun riskinin belirlenmesine yanlışlıklara neden olunabilir. Dolayısıyla özellikle de 1. trimesterde NKU ölçümü yapan kişilerin belirli bir eğitim sürecinden geçmeleri gereklidir. Ancak bu gereklilik obstetrisyenleri nazal kemik taramasından uzaklaştırmamalıdır. Fetal profilin değerlendirilmesi genetik ultrasonun temel parçalarından biri olduğundan nazal kemik değerlendirmesi de kaçınılmaz bir şekilde bu değerlendirmenin içine girecektir. Ancak klinik uygulamalara NKU ölçümünün ne derecede entegre edilebileceği belli değildir. İdeal olanı 11-14 hafta ultrason taraması yapan kişilerin hem nukal saydamlık hem de nazal kemik değerlendirmesi yapabiliyor olmalarıdır. Kanellopoulos ve arkadaşlarının 11-13⁺⁶ haftalar arasındaki 501 fetüsü içeren çalışmalarında nazal kemik değerlendirmesinin ultrason incelemesi süresini uzatmadığı gösterilmiştir (118). NKU ölçümünde karşılaşılan güçlükler NT ölçümüne benzerdir; tek fark NT'nin hem sırt aşağı hem de sırt yukarı pozisyonlarda ölçülebilesidir. Dolayısıyla, sırtı yukarıda olan fetüslerin sırt aşağı pozisyona dönmesi için yeterli süre verilmedikçe, çalışmalarda NT ölçme başarısının NKU ölçme başarısından daha yüksek olması beklenir. 2006 yılında yayınlanan 11-13⁺⁶ haftalar arasındaki 21074 tekil canlı gebeliği içeren çalışmada NT, maternal serum β -hCG ve PAPP-A ölçümünden oluşan 1. trimester taramasına nazal kemik de dahil edilmiştir (137). Hastaların % 99'unda nazal kemik ölçümü yapılabilmektedir. Kromozomal olarak normal fetüslerin % 0.6'sında ve 140 tane trizomi 21'li fetüsün %62.1'inde nazal kemik saptanamamıştır. Kombine taramada trizomi 21'i saptama oranı ,%5 FPR ile ,% 90 olarak bulunmuştur. Nazal kemik de eklendiğinde aynı

saptama oranı % 2.5 FPR ile elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde nazal kemik ölçebilme başarısı % 96.2 olarak bulunmuştur. Normal fetüslerin iki tanesinde nazal kemik saptanamamıştır. Nazal kemik yokluğu prevelansı % 0.5 olarak bulunmuştur. Cicero'nun 2002 yılında yayımladığı çalışmasında da normal fetüslerde nazal kemik yokluğu prevelansı % 0.5 olarak belirtilmiştir. (126) Diğer çalışmalarda da bu prevelans % 0.2-9 arasında değişmektedir (4,119,120). Ancak Prefumo normal fetüslerde nazal kemik yokluğu prevelansının ırklar arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini saptamıştır. Prefomo'nun çalışmasında Afrika kökenli annelerin öploid fetüslerinde bu prevelansın beyaz ırka mensup annelerin fetüslerinden belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.(138) Bizim çalışmamızdaki hasta sayısı Türk popülasyonda öploid fetüslerdeki nazal kemik yokluğu prevelansını saptamak için yeterli değildir.

Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında trizomi 21'li 5 fetüsün tamamında nazal kemik uzunluğu 50. persantilin altında bulunmuştur (9). Kendi çalışmamızda Down sendromlu fetüslerin 2 tanesinde nazal kemik hipoplazik olarak saptanırken 1 tanesinde nazal kemik saptanamamıştır. Ancak bu verilere dayanarak Down sendromlu fetüslerde nazal kemik yokluğu veya hipoplazisine ilişkin yorum yapmak doğru değildir. Bu çalışma Türk toplumu için 11-14. haftalar arasındaki normal fetüslerin nazal kemik uzunluğu referans değerlerini belirlemek amacıyla dizayn edilmiştir.

NKU için kullanılan referans değerleri beyaz ırka mensup veya Afrika kökenli Amerikalılar veya güney Amerikalılar üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır (14,136). NKU ölçümün yapıldığı halklara göre değişmektedir. Collado ve arkadaşlarını farklı etnik gruplardan toplam 206 hastanın 1. trimesterde fetal nazal kemik uzunluğunu ölçmüşlerdir. Etnik gruplar arasında NKU değerleri anlamlı bir şekilde farklı bulunmuştur.(139) Moon ve arkadaşlarının Kore halkı üzerinde yaptıkları çalışmalarında Kore halkının NKU değerlerinin beyaz ırka mensup veya Afrika kökenli Amerikalılardan kısa olduğu görülmüştür.(10) Bu da demektir ki eğer nazal kemik hipoplazisi Down sendromu taramasında kullanılacaksa kendi toplumumuza ait referans değerlerini kullanmak en doğrusu olacaktır. Literatürde Türk toplumuna ilişkin referans değerlerini içeren herhangi bir çalışmaya

bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen değerler Sonek'in 2003 yılındaki çalışmasındaki değerlere benzer bulunmuştur (Tablo 9) (14). Ancak kendi verilerimizi farklı etnik gruplar üzerinde farklı araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmalarda elde edilen verilerle karşılaştırmak uygun değildir. Çünkü NKU değerleri arasındaki farklılığın gerçek bir fark mı yoksa çalışmalar arasındaki sistematik farklılıkların yarattığı bir fark mı olduğunu belirlemek mümkün değildir.

Tablo 9. Sonek' in 1. trimesterdeki normal fetüslere ait NKU verileri (14)

Gebelik haftası	Hasta sayısı	Persantil				
		% 2.5	% 5	% 50	% 95	% 97.5
11	16	1.3	1.4	2.3	3.3	3.4
12	54	1.7	1.8	2.8	4.2	4.3
13	59	2.2	2.3	3.1	4.6	4.8

SONUÇ

Prenatal tanı yöntemleri fetal tıbbın vazgeçilmez bir parçasıdır. Ancak tanıda kullanılan yöntemlerin çokluğu zaman zaman hem aileleri hem de obstetrisyenleri zorlayabilmektedir. Bugün artık 1. trimesterde anöploidi ve yapısal anomali taramasının 2.trimesterdeki taramalar kadar etkin yapılabildiği bilinmektedir. Yeni teknolojik gelişmeler sayesinde 1.trimesterdeki prenatal tanının daha yaygın ve güvenilir bir hale geleceği kaçınılmazdır. Diğer önemli bir nokta da taramalarda kullanılan yöntemlerin farklı toplumlara göre adapte edilmesidir. Biz çalışmamızda, güncel tarama yöntemleri arasında yer alan 1. trimester gebeliklerde nazal kemik uzunluğunun Türk toplumundaki referans değerlerini belirledik.Türk toplumu için bulduğumuz referans değerlerinin literatürde bildirilen değerlere benzer olduğunu saptadık.Nazal kemik hipoplazisini 1. trimester tarama testlerine entegre etmeden önce çok merkezli olarak yürütülecek ve yüksek vaka sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

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;304:867-89.
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;351:343-6.
3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
4. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358: 1665-7.
5. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports. London Hospital* 1866;3:259-62.
6. Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139-41
7. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:31-5.
8. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
9. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down's syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:36-9.
10. Moon MH, Cho JY, Lee YM, Lee YH, Yang JH, Kim MY, Park SH. Nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2006 Jun;26(6):524-7.

11. Chen M, Lee CP, Tang R, Chan B, Ou CQ, Tang MH. First-trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population. *Prenat Diagn*. 2006 Aug;26(8):703-6.
12. Collado F, Bombard A, Li V, Julliard K, Aptekar L, Weiner Z. Ethnic variation of fetal nasal bone length between 11-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2005;25:690-2
13. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994;14:124-34.
14. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):152-5.
15. Harper PS. Practical genetic counselling. 5th edition. Boston: Butterworth Heinemann; 1998. p. 56-70.
16. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):221-7. Review
17. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet*. 1998 Jun 5;77(5):431-8.
18. Esquirol JED. 1838. Des Maladies mentales considerees sous les Rapports medical, hygienique et medico-legal. Paris: Bailliere, ed.
19. Seguin E. 1846. Traitement moral, hygiène et education des idiots et autres enfants arrieres ou retardés dans leurs mouvements, agités de mouvements volontaires. Paris: J.-B. Baillieres, ed.
20. Penrose LS. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in Mongolism. *J Genet* 27:219-224
21. Penrose LS. 1934. The relative aetiological importance of birth order and maternal age in Mongolism. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 115:431-450
22. Book JA, Fraccaro M, Lindsten J. 1959. Cytogenetical observations in Mongolism. *Acta Paediatr* 48:453-468..
23. Ford CE, Jones KW, Miller OJ, et al. 1959. The chromosomes in a patient showing both Mongolism and the Klinefelter syndrome. *Lancet* 1:709-710.
24. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, et al. 1959. The somatic chromosomes in Mongolism. *Lancet* 1:710.

25. Lejeune J. 1959. Le Mongolism. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet* 1:41-49.
26. Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon; 1996. p.109-13
27. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356-6
28. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996;16:143- 53.
29. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997;4:181- 246.
30. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10 - 13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18: 29- 34.
31. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg RW, Hobbins JC, Berkowitz RL, et al. Fetal cystic hygroma: cause and natural history. *N Engl J Med* 1983;309:822-5.
32. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1371-6.
33. Azar G, Snijders RJM, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:46-57.
34. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal nuchal edema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:123-31.
35. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, et al. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn* 1990;10:643-51 .
36. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal

- translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
37. 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* 2001;18:9-17.
 38. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.
 39. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:242-6.
 40. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.
 41. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-5.
 42. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-6.
 43. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJM, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. 1997;10:416-8.
 44. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:319-23.
 45. Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105-24.
 46. Von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823-6.

47. Souka AP, Krampl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002;22:91-2.
48. Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snidjers RJM, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:310-3.
49. Stiller RJ, Liebersen D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JCG. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999;19:587-9.
50. Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous α -thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:238-40.
51. Tercanli S, Miny P, Siebert MS, Hosli I, Surbek DV, Holzgreve W. Fanconi anemia associated with increased nuchal translucency detected by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:160-2.
52. Souka AP, Bower S, Geerts L, Huggon I, Nicolaides KH. Blackfan-Diamond anemia and dyserythropoietic anemia presenting with increased nuchal translucency at 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:197-9.
53. Souka AP, Skentou H, Geerts L, Bower S, Nicolaides KH. Congenital nephritic syndrome presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002;22:93-5.
54. Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996;16:342-4.
55. Smulian JC, Egan JF, Rodis JF. Fetal hydrops in the first trimester associated with maternal parvovirus infection. *J Clin Ultrasound* 1998;26:314-6.
56. Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: Is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212-5.
57. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker? *Obstet Gynecol* 2002;100:648-54.

58. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:258-61.
59. Mulvey S, Baker L, Edwards A, Oldham J, Shekleton P, Wallace EM. Optimising the timing for nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2002;22:775-7.
60. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villous sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337:762-3.
61. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorion villus sampling. *Lancet* 1994;343:1069-71.
62. Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:688-91.
63. Johnson P, Sharland G, Maxwell D, Allan L. The role of transvaginal sonography in the early detection of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:248-51.
64. Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:310-7.
65. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *BJOG* 1996;103:82-5.
66. Timor-Tritsch IE, Warren W, Peisner DB, Pirrone E. First trimester mid gut herniation: a high frequency transvaginal sonographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:831-3.
67. Von Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological mid gut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997;17:511-8.
68. Snijders RJ, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:250-5.

69. Rosati P, Guariglia L. Transvaginal sonographic assessment of the fetal urinary tract in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:95-100.
70. Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Rubio C, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:387-90.
71. Braithwaite JM, Economides DL. The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography: success rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol* 1995;68:720-3.
72. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
73. Pandya PP, Altman D, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:334-7.
74. Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998;18:281-6.
75. Pajkrt E, de Graaf IM, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilaro CM. Weekly nuchal translucency measurements in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:208-11.
76. Edwards A, Mulvey S, Wallace EM. The effect of image size on nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2003;23:284-6.
77. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957-62.
78. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1,015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
79. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-3.
80. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782-6.

81. Green JJ, Hobbins JC. Abdominal ultrasound examination of the first trimester fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:165-75.
82. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJM, et al. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:20-5.
83. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *BJOG* 1999;106:1029-34.
84. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:23-5.
85. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
86. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14:543-52.
87. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and live birth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn* 1995;15:455-65.
88. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1248-53.
89. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, et al. Low maternal serum level of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *BJOG* 1993;100:324-6.

90. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:505-12.
91. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated placental protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:918-22.
92. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1995;102:1227-32.
93. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr., Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96:207-13.
94. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
95. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies; a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000;107:1271-5.
96. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6.
97. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22:211-5.
98. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group: first trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.

99. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:1035-42.
100. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:411-6.
101. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000;20:390-4.
102. Spencer K, Liao A, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free b-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:495-9.
103. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
104. Copel J, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome: a search for the family's values. *N Engl J Med* 1999;341:521-2.
105. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667-76.
106. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361: 835-6.
107. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1
108. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373-9.
109. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999;29:682-8.

110. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997;68:466-71.
111. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:22-6.
112. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:27-30.
113. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.
114. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:156-60.
115. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1387-94.
116. Gamez F, Ferreiro P, Salmean JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:x-y
117. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:135-7.
118. Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:131-4.
119. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22:930-2.

120. Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:496-500.
121. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003;23:784-7.
122. Senat MV, Bernard JP, Bouvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:138-41.
123. Wong SF, Choi H, Ho LC. Nasal bone hypoplasia: Is it a common finding amongst chromosomally normal fetuses of southern Chinese women? *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:99-101.
124. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, et al. First trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in an unselected general population: Results from the FASTER trial. *SMFM 2004*; Abstract 58.
125. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.
126. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides K. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-2.
127. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons J, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 304-307.
128. Cuckle H, Nanchahal K, Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 1991;11:29-23.
129. Jones KL. Down syndrome. In: Jones KL, editor. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997:8-13.
130. Larsen WJ. *Human embryology*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2001. p. 368.

131. Sperber GH. Craniofacial embryology, 4th ed. London: Wright, Butterworths; 1989. p. 104-24.
132. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister L. Gray's anatomy. 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989. p. 386.
133. Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13 C 6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:464-7
134. Cusick W, Provenzano J, Sullivan C, Gallousis F, Rodis J. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004;23:1327-33.
135. Tran L, Carr D, Mitsumori L, Uhrich S, Shields L. Secondtrimester biparietal diameter/nasal bone length ratio as an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 2005;24:805-10
136. Bunduki V, Ruano J, Miguelez J, Yoshizaki C, Kahhale S, Zugaib M. Fetal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for Trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:156-60.
137. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kafan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006 in press.
138. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG* 2004;111:109-12
139. Collado F, Bombard A, Li V, et al. Ethnic variation of fetal nasal bone length between 11-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2005;25:690-692.