

1173306

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ: PROF. DR. MURAT YAYLA  
KLİNİK ŞEFİ: Op. DR. AHMET ÇETİN

2014 BD 17557

**11-13<sup>+6</sup> GEBELİK HAFTALARINDA  
NUKAL TARAMA PROGRAMI SIRASINDA ELDE EDİLEN  
FETAL MAKSİLLA ve BURUN KEMİĞİ  
ÖLÇÜM NOMOGRAMLARI  
ve SAPTANAN ANOMALİLERİN İRDELENMESİ**

(Uzmanlık tezi)

**Dr. Derya SİVRİ AYDIN**

Refik Saydam Koleksiyonu  
DVN 2014/5

9835

İSTANBUL-2006



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
ÖNSÖZ .....	4
KISALTMALAR.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR.....	49

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, bu özveri isteyen mesleği bana sevdiren, hastalara karşı hoşgörüyü, eşitliği, duyarlılığı, saygıyı öğrendiğim, okumayı, araştırmayı, sabırla öğrenmeyi ve öğretmeyi gösteren değerli hocalarım klinik şefi Op. Dr. Ahmet Çetin, klinik şefi Prof. Dr. Murat Yayla, klinik şef muavini Op. Dr. Hüsnü Görgeç'e ve değerli uzmanlarıma,

Ayrıca tezime olan her türlü destek ve katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Murat Yayla ve istatistiklerinin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Op. Dr. Cem Dane'ye,

Dostluğumuzu 4 yıla sığdıramadığım, yürekleri güzel sevgili Dr. Mukadder Tayhan, Dr. Selda Örnek, Dr. Deniz Şencan'a,

Günün her saatinde, gece gündüz uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına,

Eski dostum Ankara'ya,

Aileme,

ve Umudum'a

Teşekkürler...

## ÖNSÖZ

Gebelik sırasında fetusa ait ölçümler fetus gelişimi hakkında bilgi verdikleri gibi, kromozom anomalilerinin erken tanınmasında da yardımcı rol üstlenirler. Özellikle kemik ölçümleri ile ilgili klasik nomogramlar uluslar arası kaynaklardan edinilmiş olup, ölçüm yapılan cihazların içinde yüklü bulunurlar. Ancak her topluma ait verilerin bilinmesi ve diğer toplumların verilerinden sapma durumunun tespiti de önemlidir.

Son yıllarda ilk üç ay ultrasonografi taraması sırasında incelenen ense kalınlığı ölçümünün yanı sıra, os nasale ve os maksilla ölçümleri yapılmış ve nomogramlar oluşturulmaya başlanmıştır. Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma sayısı az olup, maksilla ölçümü ile ilgili nomogram hiç yapılmamıştır.

Sayılan bu nedenlerle kliniğimizde gerek ilk üç ay taramasının protokolünü oluşturmak, gerekse nazal kemik ve maksilla uzunluklarının prelininer nomogramını elde etmek için, gebeliğin 11-13<sup>+6</sup> haftaları içinde yapılan erken gebelik tarama programı prospektif olarak ele alınmış ve genel popülasyon bu yönde incelenmiştir. Elde edilen bulgular literatürdeki benzerleri ile karşılaştırılmış ve yorumlanmıştır.

## KISALTMALAR

AC: Abdominal circumference, karın çevresi.

BPD: Biparietal diameter, biparietal çap.

CRL: Crown-rump length, baş popo mesafesi.

HC: Head circumference, baş çevresi.

FL: Femur length, femur uzunluğu.

hCG: Human Chorionic Gonadotropin.

Maks: Maksilla.

NB: Nasal bone, burun kemiği.

NT: Nuchal translucency, ense saydamlığı.

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A.

Tri: Trizomi.

## GENEL BİLGİLER

Kromozom defektleri perinatal ölüm ve çocukluk çağı özürlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Prenatal tanıda yapılan invaziv girişimlerin endikasyonlarının çoğunu kromozom anomalisi riskinin yüksekliği oluşturur (1). Amniyosentez kordosentez veya koryon villus biyopsisi gibi girişimler kesin tanı sağlamakla birlikte yaklaşık %1 oranında gebelik kaybına yol açabilirler (1). Yüksek riskli grubu ayırt edebilmek için çeşitli tarama metodları geliştirilmiştir. Bunlar anne yaşı, ilk iki trimesterdeki ultrasonografi bulguları ve veya serum biyokimya testleridir. Bu taramaların sonunda riski yüksek bulunan gebelere invaziv işlem yapılması benimsenen bir yaklaşımdır. Taramaların erken dönemde yapılması gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkabilecek obstetrik problemlerin önlenmesi için esastır. Erken dönem taramaları sırasında klasik anlamda CRL ve nukal kalınlık ölçümü kromozom defekti riskinin hesaplanmasında yeterlidir. Son yıllarda bu tetkiklere burun ve maksilla kemiklerinin ölçümleri de eklenmeye çalışılmaktadır (1). Özellikle nazal kemik konusunda son beş yıl içinde bir çok araştırma yapılmıştır (2-8). Ancak maksilla kemiği ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır (9-11).

Trizomi 21'i ilk tanımlayan ancak adını mongoloid tip olarak niteleyen Longdon Down, 1886 yılında bu çocukları; derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan, ciltleri vücutları için çok geniş, burunları küçük, yüzleri düz olarak tarif etmiştir. Mental retardasyonun en sık nedeni olan Down sendromu yaklaşık 700'de 1 gebeliği etkiler. Down sendromlu yenidoğanlar kardiovasküler defektler, duodenal atrezi, karakteristik yüz görünimleri, geniş kısa el, küçük ağız, kısa bacak, hipotoni ve mental retardasyonu içeren klinik spektruma sahiptirler. Bu durumlar içinde anormal yüz görünümü en tanınabilir fiziksel karakteristiktir (1).

Down sendromunun ana nedeni gametlerin oluşumunda 21. kromozomda ayrılmamadır. Bu spermatogenez ya da oogenez aşamasında oluşabilir. Oogenez aşamasındaki kromozomal ayrılmama için en önemli risk faktörü anne yaşıdır (12). Fetal malformasyonların, çoklu sistem sendromlarının ve Down

sendromunun görülme sıklığı baba yaşı arttıkça artar (13). Son yayınlarda anne yaşı kadar olmasa da, anneannenin anneyi doğurduğu yaşın da ileri olması durumunda Down sendromlu bebek doğurma riskinin arttığı saptanmıştır (14).

İleri anne yaşı ve Down sendromu arasındaki ilişki ilk defa Shuttleworth tarafından 1909 yılında gözlemlenmiştir (15). Down sendromu riski anne yaşı 35 ve üstünde iken hızla artmaya başlar. 1970'lerden itibaren 35 ve üzeri anne yaşı amniosentez teklifi için eşik değer olarak kullanılmaya başlanmıştır. Güncel çalışmalar tek başına anne yaşı kullanımının trizomi 21'li yenidoğanların sadece %25-30'unu tanıdığını göstermiştir (16, 17).

Down sendromundaki özel cilt değişikliklerinden biri olan, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde fetusun ense bölgesinde ultrasonografide siyah olarak görüntülenen alanın artmış fetal NT olarak nitelenebileceği 1990'lı yılların başında fark edilmiştir (17, 18). Anne yaşı ve 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda ölçülen fetal NT'nin birleştirilmesi etkin bir trizomi 21 tarama metodu olup, %5 invaziv test oranı ile trizomi 21'li gebeliklerin %75'ini tanıyabilir (20).

Ayrıca bunlara 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda anne serumunda serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı %85-90'a çıkar (20-23.). İlk olarak 2001 yılında trizomi 21'li fetusların %60-70'inde nazal kemiğin 11-13<sup>+6</sup>. haftalardaki ultrasonografi muayenesinde görülmediği bildirilmiştir (17). Nazal kemik muayenesinin birinci trimester ultrasonografi ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmıştır (20, 24-29).

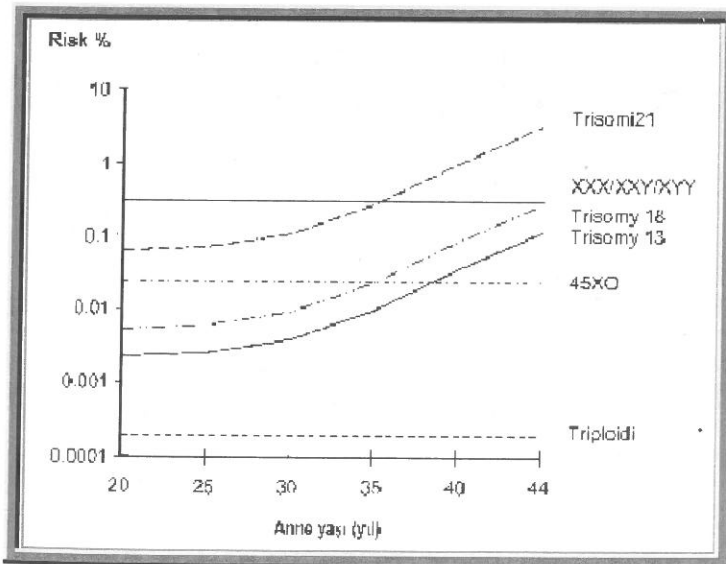
Fetal yüzün ultrasonografi ile değerlendirilmesi günümüzde rutin anatomik incelemenin bir parçası olmuştur. Trizomi 21'li bireylerin yüzlerinin basık olması maksilla gelişiminin tamamlanmaması nedeni ile oluşabileceği, yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda olguların %50'sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptanmıştır (30). İlk olarak 2004 yılında fetal maksillanın 11-13<sup>+6</sup>. hafta arasında sonografi ile kolayca görülüp ölçülebildiği yayınlanmıştır. Bu

çalışmada trizomi 21’li fetuslarda medyan maksilla uzunluğunun kromozomal olarak normal olgulardan belirgin şekilde kısa olduğu saptanmıştır (9).

Her kadının kromozomal defektli bir çocuk doğurma riski vardır. Hastaya özgü bu riskin hesaplanabilmesi için öncelikle hastanın bazal veya önceki riskinin bilinmesi gerekir. Bazal risk anne yaşı ve gebelik haftasına bağlıdır. Hastanın bu gebelikteki riskini hesaplamak için bazal risk kullanılan tarama testine uygun olarak değişik katsayılar veya olasılık oranları ile çarpılır. Ultrasonografi veya biyokimyasal testlerle elde edilen bir ölçüm sonucunun kromozomal defektli olan veya olmayan olguların yüzde kaçında bulunduğu hesaplanıp, bu oranların birbirine bölünmesi ile olasılık oranı bulunur. Yeni risk her seferinde önceki riskin olasılık oranı ile çarpılması ile elde edilir ve bu artık bir sonraki test için önceki risk yerine geçer (31).

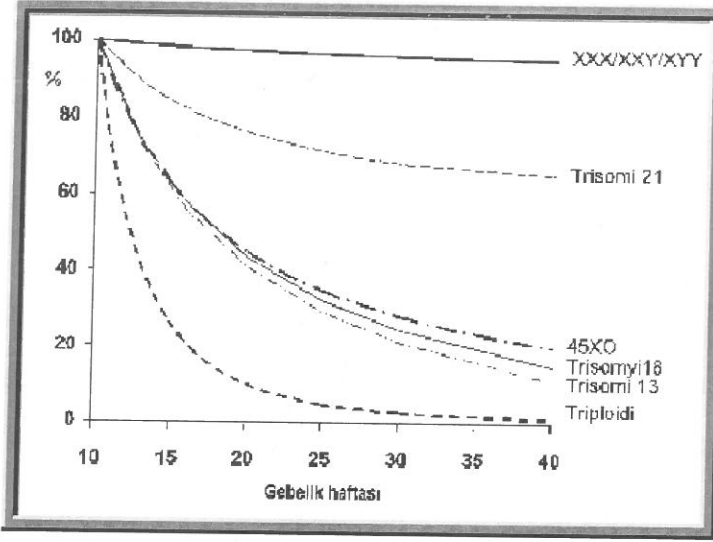
### Anne Yaşı ve Gebelik Haftası

Kromozomal defekt olasılığı anne yaşına paralel olarak artar. Turner sendromu genellikle babaya ait X kromozomu kaybı sonucu ortaya çıkar, bu nedenle 45X’li embriyolar trizomilerin aksine anne yaşı ile bağlantılı değildir. Diğer cinsiyet kromozomlarının da anne yaşı ile bağlantısı yoktur (Tablo 1) (26).



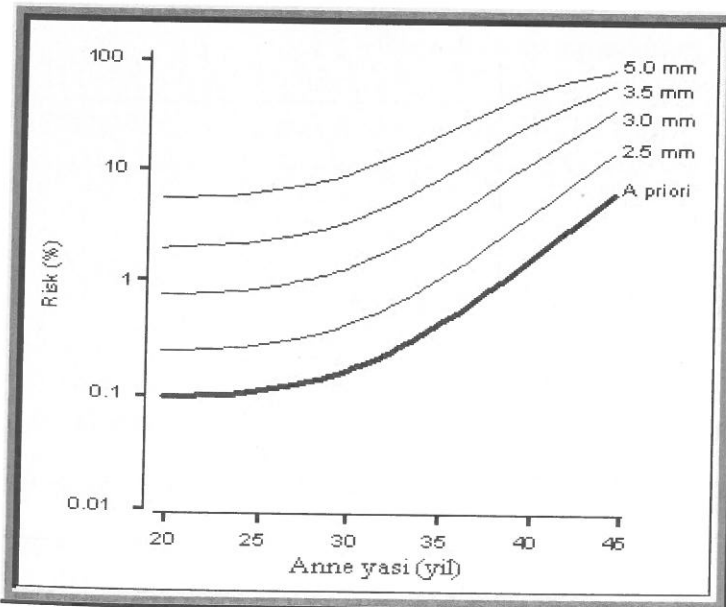
Tablo 1: Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetus riski. (36).

Buna ek olarak kromozomal defekti olan fetusların intrauterin ölüm olasılıkları normal fetüslara oranla daha fazla olduğu için kromozomal defektli fetus riski gebelik haftası ilerledikçe azalır (Tablo 2) (26).



Tablo 2: Gebelik haftası ve kromozomal anomalili fetus riski (36).

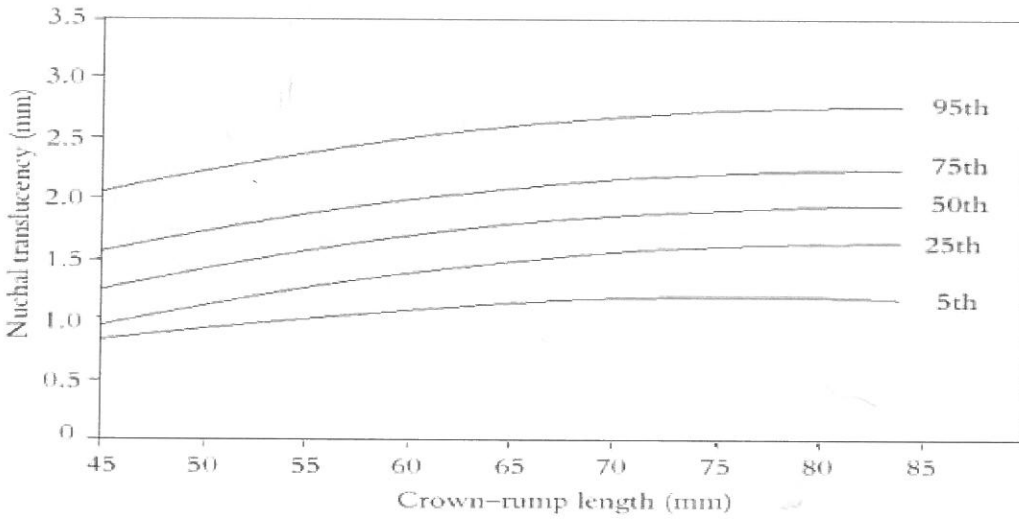
Doğumda anne yaşına bağılı olarak ortaya çıkan trizomi 21 riski prenatal tanı yapılmamış olguların verileri kullanılarak hesaplanmıştır (32). 1990 ortalarındaki çalışmalarda kromozomal anomali riski hem anne yaşı hem de fetal NT kalınlığı ile ilgili bulunmuştur ve gebelerde düşük fetal NT, anne yaşına bağılı riski düşürmektedir (Tablo 3) (18).



Tablo 3: Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetus riski (36).

Pandya ve arkadaşları NT yüksekliği saptanan 1.015 gebeyi incelemişler; trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13'lü fetusların NT ölçümleri 3 mm, 4 mm, 5 mm ve 6 mm'den fazla olanlarda, anne yaşına göre beklenenden 3 kat, 18 kat, 28 kat ve 36 kat daha fazla risk artışı saptamışlardır. Turner sendromu ve triploidi insidansı sırasıyla 9 kat ve 8 kat beklenenden yüksek ve yine diğer seks kromozomu anoploidileri insidansı da beklenenden daha yüksek saptanmıştır (33).

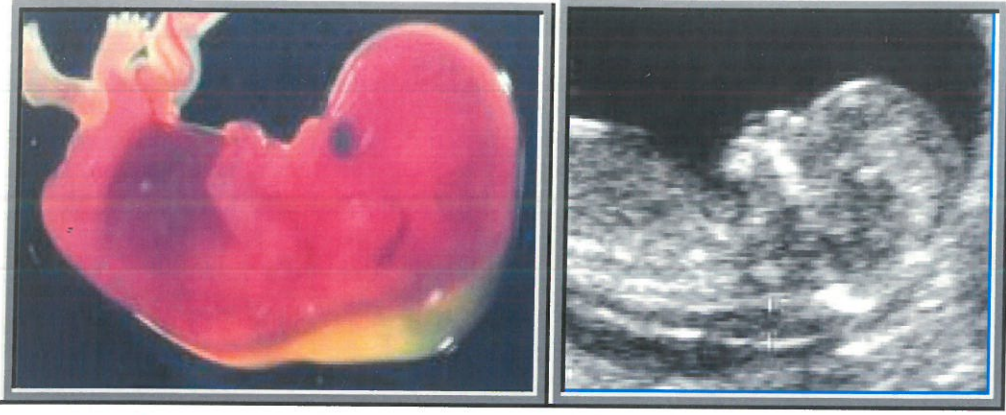
Sonrasında yine Pandya ve arkadaşlarının 10-14. haftalık 20.804 gebeyi içeren prospektif çok merkezli çalışmalarında; fetal NT kalınlığının normal gebeliklerde gebelik haftasıyla birlikte arttığı saptanmış, ayrıca trizomi 21 ve diğer major kromozomal anomalilerinde de arttığı belirlenmiştir (Tablo 4) (34).



Tablo 4: CRL ve nukal saydamlık ilişkisi (36).

### Nukal Translusensi Tanımlama

Birinci trimesterde fetus boynunun arkasında toplanan subkutan sıvı birikimi, ultrasonda translusen yani siyah görülen bölge, NT olarak tanımlanır (Şekil 1) (31, 34).



Şekil 1: Nukal saydamlık (36).

Bu terim, sıvı birikiminin septalı olup olmamasına, sadece ensede bulunup bulunmamasına ya da tüm vücudu zar gibi sarmasına bakılmaksızın NT terimi ile ifade edilir. Artmış NT; trizomi 21, Turner sendromu ve pek çok fetal malformasyon ve genetik sendromu içeren diğer kromozomal defektleri işaret edebilir.

Bir çok yayında NT kalınlığının artması ile trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilerin görülme sıklığı arasında ilişki bulunmuştur (1, 4-6, 16, 18- 21, 26, 28, 31, 33-35, 37-39, 41, 43, 46). Toplamda 1.690 olguyu içeren 17 serilik kombine verilerde artmış fetal NT'de kromozomal anomali insidansı %28.7 olarak saptanmıştır. Buna rağmen bu çalışmalarda kromozomal anomali insidansı %1-88 gibi geniş bir dağılımda farklılık göstermiştir. Bu farklılığın nedeni popülasyondaki anne yaşı dağılımı ve minimum anormal NT tanımlamasının 2-10 mm arasında değişmesidir (36).

NT'nin 3 mm'nin altında olması fizyolojiktir ancak kromozomal anomali insidansı NT'nin 3 mm'den büyük olması ile artar Artmış NT'de kromozomal olarak normal grupta prognoz genellikle iyidir ancak yapısal defekt ve fetal kayıp riski artmıştır. Bu komplikasyonlar NT 5 mm'nin üzerine çıktığında keskin bir şekilde artar (37).

Artmış fetal NT'de en sık görülen anomali anöploididir. Kromozomal olarak normal fetuslarda en sık anatomik defekt ise kardiyak anomalidir (38).

Artmış fetal NT'li (3 mm ya da 95 persantile eşit veya büyük) 2.128 kromozomal olarak normal fetusun gebelik sonucunu inceleyen 11 çalışmanın

analizinde; gebelik %70-90 fetusta normal sonuçlanmış, %2.2-10.6 abortus, %0.5-15.8 perinatal ölüm saptanmıştır (38) .

İncelendiği ilk yıllarda 10-14 haftalar arasında yapılan NT ölçümü özellikle eşik değer konusunda tartışmalara sahne olmuş, ancak günümüzde 11-14 haftalar arasında standart sapmaların kullanıldığı nomogramlar sayesinde belirli bir kalıba oturtulmuştur (37- 42).

Kromozomal anomalilere rastlama sıklığı NT'nin septasyon, lateralizasyon gibi subjektif görünümünden çok, kalınlığı ile ilişkilidir. NT ölçüm sonuçlarını standart halde tablolaştırmak mümkündür ancak subjektif olan görüntüleri benzer şekilde sınıflamak olanaksızdır. NT'nin ultrasonografik görünümü kromozomal anomali insidansını ve prognozunu belirleyememektedir (43).

Artmış NT ikinci trimesterde genellikle kaybolur. Daha az sıklıkla da ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropslu ya da hidropssuz kistik higroma şekline dönecek kadar artabilir (43).

### **11-14 taramasında doğru planda ölçüm nasıl yapılır? Yapılmalıdır?**

Doğru NT ölçümü, standardize edilmiş ölçüm tekniği ve yeterli eğitimle yapılabilir. Ölçümün standardize edilmesi farklı uygulayıcıların aynı hastada benzer ölçüm sonuçlarını elde etmelerini sağlar (26).

NT ölçümü için en uygun gebelik yaşı 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftaları arasındadır. CRL minimum 45 mm ve maksimum 84 mm olmalıdır.

Fetal NT değerlendirilmesinde ultrason aleti video-loop fonksiyonlu ve kaliperleri 1 desimal noktalık ölçüm sağlayabilen yüksek rezolüsyonlu olmalıdır. Fetal NT hastaların %92'sinde transabdominal olarak başarılı bir şekilde ölçülebilir. Transvaginal ve transabdominal ultrasonografi ölçüm sonuçları benzerdir (44).

Fetal NT ölçümünde görüntü alanında fetal baş ve üst toraks bulunmalıdır (Şekil 2).



Şekil 2: Doğru planda nukal saydamlık ölçümü.

Büyütme olabildiğince fazla olmalı ve her görüntü hareketinde ölçümde kalibrasyon 0.1 mm olacak şekilde ayarlanmalıdır. İmaj büyütüldüğünde dondurulmuş önceki ve sonraki görüntülere geri dönüş yapılabilir. Fetal CRL ölçümündeki gibi fetus iyi sagittal pozisyonda olmalı ve NT nötral pozisyonda iken ölçülmelidir (26).

Fetal cilt ve amnion zarı ayırımına dikkat edilmelidir. Fetusun hareketini beklemek veya annenin karnına vurarak ya da öksürmesi istenerek fetusun amnion membranından uzaklaşması sağlanır (26).

Servikal omurgaya uzanan deri ile yumuşak doku arasındaki subkutan translusensi maksimum kalınlıkta ölçülmelidir. NT kalınlığını belirleyen çizginin olduğu yere ilk kalibre yerleştirilmelidir. Diğer kalibre ise beyaz çizgi sınırında en iyi görünen yere yerleştirilmelidir. Görüntüleme sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük değer alınmalıdır.

Fetal NT gebelik haftasına ve CRL'ye bağlı olarak artar. NT ölçümü bebeğin CRL'sine göre farklı olasılık oranı değerine karşılık gelir (44). Yeni risk bu olasılık oranları ile anne yaşı ve gebelik haftasından elde edilen önceki riskin çarpımı sonucunda hesaplanır (36).

## NT Ölçümünün Rutin Klinik Uygulamaya Girmesi

Yapılan çalışmalarda 200.000'den fazla gebede; 900'den fazla trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalili fetus içeren kombine bilgiler sonucunda anne yaşı ve NT ölçümü ile trizomiler %5 yanlış pozitiflik ile %75 oranında veya %1 yanlış pozitiflik ile %60 oranında tesbit edilmiştir (26).

22 merkezde 100.311 gebe incelenmiş, ortalama gebelik yaşı 12 hafta, ortalama anne yaşı 31 olan 96.127 olgu içinde 326 trizomi 21 ve 325 diğer kromozom anomalisi tesbit edilmiştir. Normal gebeliklerin %8.3'ünde, trizomi 21'li gebeliklerin %82.2'sinde ve diğer kromozom anomalilerinin %77.8'inde hastaya özel riskin 1/300'ün üzerinde olduğu saptanmıştır. Anne yaşı ve NT ölçümü ile kromozom anomalilerini tespit etme oranı %5 yanlış pozitiflik oranı ile %77 olarak belirlenmiştir (45).

Kagan ve arkadaşları 11.315 gebeyi içeren, ortalama anne yaşı 34.5 (15-50), ortalama CRL 64 mm (45-84) olan çalışmalarında, artmış NT'li fetuslarda tüm kromozomal defektlerin dağılımı ve sıklığını incelemişler, ölçülen NT değeri CRL için %95 persantil ve üzerinde olanlar; 3.4 mm, 3.5-4.4 mm, 4.5-5.4 mm, 5.5-6.4 mm, 6.5-7.4 mm, 7.5-8.4 mm, 8.5-9.4 mm, 9.5-10.4 mm, 10.5-11.4 mm, ve 11.5 mm ya da üstü olarak kategorize edilmiştir. Artmış NT'li fetuslarda karyotip %19.2 gebede anormal saptanmış ve kromozomal defekt insidansı 3.4 mm'de %7'den 8.5 mm ve üzerinde %75'e çıkmıştır. Trizomi 21'li fetusların çoğunda NT 4.5 mm'nin altında, trizomi 13 ve trizomi 18'li fetusların çoğunda NT 4.5-8.4 mm arasında ve Turner sendromunda 8 mm ve üzerinde saptanmıştır. Artmış NT'li ve kromozom anomalili fetusların yaklaşık yarısında trizomi 21 dışındaki kromozom anomalileri izlenmiş ve NT ölçüm dağılımının kromozom defektinin tipine bağlı olarak farklı olabileceği belirtilmiştir (46).

## Fetal NT ve Anne Serum Biyokimyasal Testleri

Trizomi 21'li gebeliklerde 10-13<sup>+6</sup>. haftalar arasında anne kanında serum serbest  $\beta$ -hCG konsantrasyonu kromozomal olarak normal olan fetuslardan daha yüksek, PAPP-A konsantrasyonu ise daha düşüktür (sırasıyla 2 MoM ve 0,5 MoM). Trizomi 21'li ve normal gebeliklerde fetal NT ve serum  $\beta$ -hCG veya PAPP-A arasında belirleyici bir ilişki yoktur. Bu nedenle ultrasonografik ve biyokimya markırlarının kombinasyonu daha efektif bir tarama sağlar. Normal karyotipli 946, trizomi 21'li 210 fetusu içeren retrospektif bir çalışmada anne yaşı, gebelik haftası, fetal NT, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombinasyonunun trizomi 21'li fetuları tesbit etme oranı %5 yanlış pozitiflik oranı ile %89, %1 yanlış pozitiflik oranı ile %70 olarak saptanmıştır (40).

Prospektif tarama yapılan altı farklı çalışmada, fetal NT ile serbest  $\beta$ -hCG veya PAPP-A'nın ortak kullanılmalarından elde edilen etkinlik ve uygulanabilirlik araştırılmıştır. Toplam 38.804 gebeliğin incelendiği ortak verilerde, trizomi 21'li fetuları yakalama oranı %5 yanlış pozitiflik oranı ile, %86.3 olarak saptanmıştır (26).

## Nazal Kemik

Gebeliğin 9-24 haftaları arasında radyografik ve histolojik olarak yapılan araştırmada ilk kemikleşme noktaları CRL 42 mm iken görüldüğü belirlenmiştir. Vomer kemikleri fonksiyonel matriksten gelişerek, önceleri U şeklinde görülürken, daha sonra gebelik ilerledikçe birleşmekte ve V şekline dönüşmektedir (47).

Langdon Down 1866'da trizomi 21'li hastaların bulgularını tarif ederken nazal kemiğin küçük olmasını en sık saptanan bulgu olarak tanımlamıştır. Down Sendromlu 105 hastada 7 ay ile 35 yaş arası dönemde yapılan antropometrik çalışmada, olguların %49.5'inde burun kökü derinliğinin kısa olduğu gösterilmiştir (48). Benzer şekilde 12-25. haftalarda abort olmuş 105 trizomi 21'li fetusun postmortem röntgeni çekildiğinde olguların %32,4'ünde nazal kemik yokluğu, %21,4'ünde ise nazal kemiğin hipoplazik olduğu tespit edilmiştir (49).

Küçük burun trizomi 21'li bireylerde sık görülen klinik durumdur. Radyolojik, histomorfolojik ve ultrasonografik, kanıta dayalı çalışmalar trizomi 21'li bireylerde nazal kemik anormalliklerinin kromozomal olarak normal bireylere göre anlamlı derecede sık olduğunu göstermiştir. Nazal kemik yokluğu ya da kısa nazal kemik olarak görülen bu anormallikler ultrasonografi ile prenatal olarak tanınabilir (50-56).

Cicero ve arkadaşlarının 11-13<sup>6</sup>. haftalar arasında ultrasonografi ile yaptığı çalışmada nazal kemik 3.829 olgunun 3.788'inde (%98.9) gösterilebilmiştir. Bu fetusların 430'u Down sendromlu olarak saptanmıştır. Kromozomal olarak normal fetuslarda nazal kemik yokluğu annenin etnik kökeni ile ilişkili bulunmuş, beyaz ırkta %2.8, siyah ırkta %10 olarak tesbit edilmiştir. Fetal nazal kemik; kromozomal olarak normal fetuslarda CRL 45-54 mm iken %4.6, CRL 55-64 mm iken %3.9, CRL 65-74 mm iken %1.5 ve CRL 75-84 mm iken %1.0 oranında izlenmemiştir. Fetal NT kalınlığı arttıkça kromozomal olarak normal grupta nazal kemiğin izlenmeme oranı artmıştır. NT < 2.5 iken %1.8, NT: 2.5-3.4 arasında iken %3.4, NT:3.5-4 mm iken %5 ve NT ≥ 4.5 iken %11.8 oranında nazal kemik izlenmemiş, trizomi 21'li grupta nazal kemik %66.9 oranında, trizomi 18'de %57.1, trizomi 13'te %31.8, Turner sendromunda %8.8 oranında tesbit edilmemiştir (51).

Zoppi ve arkadaşlarının 5.332 fetus üzerinde yaptıkları çalışmada olguların %99'unda nazal kemik ölçülmüş, normal fetusların %0.6'sında nazal kemik saptanmamıştır. Trizomi 21'li fetusların %70'inde, trizomi 18'li fetusların %80'inde, Turner sendrom'lu fetusların %66'sında nazal kemik izlenmemiştir (52).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 ayrı merkezde yapılan bir çalışmada NT ölçümü yapılan 38.189 olgudan 6.324'ünde nazal kemik görüntülenmesi denenmiştir. Olguların %76'sında yüz profili görüntülenebilmiş ve bunların %99.5'inde nazal kemik izlenirken, %0.5'inde izlenememiştir. Tanımlanabilen 11 trizomi 21'li fetusun 9'unda (%82) nazal kemik saptanmış, 2'sinde ise

saptanmamıştır. Aynı çalışmada saptanan 2 trizomi 18'li fetusun sadece birinde (%50) nazal kemik izlenememiştir. Bu çalışmada nazal kemik yokluğunun kromozomal anomaliler için sensitivitesi %0.3 yanlış pozitiflik oranı ile % 7.7 olarak saptanmıştır (27). Bu veriler daha önceki literatür ile çelişmiştir ancak görülen o ki Malone ve arkadaşları yayınlarında nazal kemikten daha çok burnun uç kısmını ölçmüşlerdir (26). Bu çok merkezli çalışmadan çıkan diğer bir sonuç da bu yöndeki ölçümlerin konunun uzmanları tarafından yapılması gerektiğidir.

Minderer ve arkadaşları trizomi 21'li fetuslarda nazal kemiğin ultrasonografik bulgularını patomorfolojik bulgular ile karşılaştırmışlardır. Birinci trimesterde belirlenen 17 trizomi 21'li fetusun 10'unda nazal kemikte ciddi hipoplazi, 6'sında nazal kemik yokluğu saptanmıştır. Bir olgu pozisyon nedeni ile görüntülenememiştir. Gebelik tahliyesinden sonra histomorfolojik incelemede 16 olguda nazal kemik saptanmış, ossifikasyon merkezi izlenmiş, bir olguda izlenememiştir. Ultrasonografinin retrospektif incelemesinde daha önce yok denilen 6 olgunun 5'inde nazal kemik izlenmiş, ancak azalmış ekojenite ve uzunluk saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan iki sonuç; ultrasonografik değerlendirme nazal kemik varlığını veya yokluğunu ayırt etmeyebilir ancak normal veya hipoplazik olmasını ayırır ve bu değerlendirmede belirteçler: kemiğin kendisi, üzerindeki cilt ve burnun ucundaki kıkırdaktır (53).

Bir çok çalışmada gebeliğin 11-13<sup>+6</sup>. haftalarında nazal kemiğin ultrasonografi ile saptanamaması trizomi 21 ve diğer kromozom bozuklukları ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (51-56). Sonuç olarak, nazal kemiğin yokluğu trizomi 21 için önemli bir belirteçtir. Trizomi 21 taramasında olasılık oranı belirlenirken bu faktörün de göz önüne alınması gereklidir (54).

Nazal kemik muayenesi 11-13<sup>+6</sup>. hafta taramasında; anne yaşı, gebelik haftası, NT ve biyokimyasal testlerle kombine edildiğinde trizomi 21 için yakalama oranı %95'in üzerine çıkmaktadır (20).

Gebelik yaşı (hafta)	n:	%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

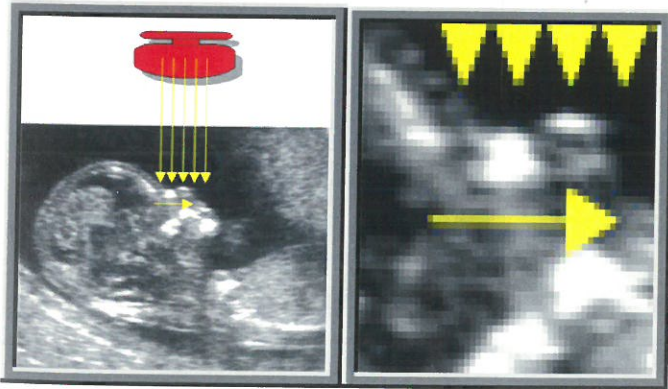
Tablo 5: Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğunun dağılımı (mm) (55).

Gebelik yaşı (hafta)	n	Aralık (mm)	Ortalama
11	76	0.9-3.1	1.7±0.5
12	231	1.0-3.1	2.0±0.5
13	62	1.3-4.0	2.3±0.6

Tablo 6: Gebelik haftasına göre nazal kemik uzunluğu dağılımı (56).

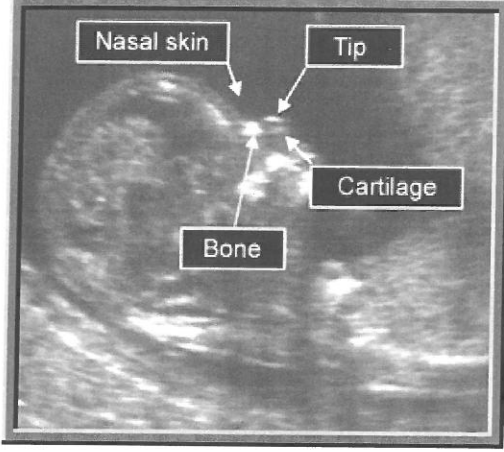
### Nazal Kemik Ölçümü

Gebelik 11-13<sup>+6</sup>. haftada ve CRL ölçümü 45-84 mm arasında olmalıdır. Nazal kemik ilk olarak CRL 42 mm iken görünür ve gebelik haftası ile birlikte doğrusal olarak artar. Ekrandaki görüntü sadece baş ve üst toraksı içermelidir. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır (Şekil 3).



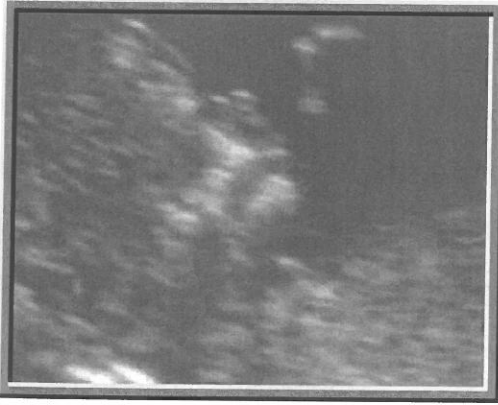
Şekil 3: Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon (36).

Burnun ultrason görünümü 3 farklı çizgi şeklinde olmalıdır. Üstteki çizgi cilde ait, onun altında kalan daha kalın ve daha ekojenik olan çizgi ise nazal kemiğin görüntüsüdür. Bu iki çizgi “eşit” işaretine benzer. Üçüncü çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı seviyededir ve burnun ucunu betimler (Şekil 4).



Şekil 4: Burun derisi, burun kemiği ve burun ucu (36).

Eşittir işareti bulgusunda alt çizginin olmaması nazal kemiğin yokluğunu gösterir (Şekil 5).



Şekil 5: Nazal kemik yokluğunda eşit işareti izlenemez (36).

Altaki çizgi ince görünüyorsa, üstteki çizgiden daha az ekojenik ise nazal kemik ossifiye olmamıştır ve bu durum nazal kemiğin yokluğu olarak sınıflandırılır.

## Maksilla Kemiği

Çift maksiller kemikler yüzün en büyük kemikleridir ve birbiriyle ve orbital, nazal ve palatin kemikler ile ilişkilidir. Maksilla kemikleşmesinin erken gelişimi damak bölgesinden desteklenir. Maksilla kemikleşme merkezi kırkıncı günde görülür, bu merkez laterale doğru ilerleyerek nazal kapsül kırırdağına uzanır ve köpek dişlerinin gelişimi üzerinde sınırlanır. Sonraki iki haftada fasiyal kemik bölgelerine doğru ilerleyerek kemik bağlantıları oluşur. Maksiller kemikleşme merkezi premaksillar merkezle birleşmek üzere öne doğru yayılır ve premaksillar merkezin üzerine doğru büyür. Maksillar kemikleşme merkezinden göz ile burun arasından yukarıya doğru ince frontonazal çıkıntılar uzanır. Maksillar kemikleşme orbitadan zigomatik kemiğe posterolateral olarak ve palatin ve pterigoid kemik ile ilişkili olarak posteromedial şekilde yayılır. Bundan dolayı palatin ve zigomatik kemikler arasında geniş bir posterior alan oluşur ve bu alan maksillar büyüme için önemli bir yer oluşturur. Maksillar kemik yüz iskeletinin önemli bir parçasıdır ve yüz yapısını oluşturmada önemli rol oynar. Kafatası tabanı ve mandibular ark arasındaki orijinal ağız açıklığı lateral olarak maksillar çıkıntı vasıtası ile yaklaşır ve kapanır (11).

Maksillar kemiğin hipoplazisi rastlantısal bir bulgu olabilir. Maksillar kemik hipoplazisi iyi dökümente edilmemiştir (11). Araştırmalara göre maksillar kemiğin hipoplazisi ile ilişkili olabilecek 74 muhtemel sendrom mevcuttur (57). Lomholt ve arkadaşları 70 Down sendromlu gebede üçüncü molar agenezi insidansını normal populasyona göre 4 kat daha fazla saptamışlar ve bu agenezii mandibuladan çok maksillada daha sık gözlemlemişlerdir. Shapira ve arkadaşlarının Down sendromlu bireylerin %74'ünde üçüncü molar agenezi saptamışlar ve bu sendromdaki hücrelerin yavaş gelişmesi; üst çenenin, diş gelişiminin yetersiz olmasının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Mestrovic ve arkadaşları Down sendromlu 112 hastanın %39'unda hipodonti tesbit etmişlerdir. Kumasaka ve arkadaşları Down sendromlu 98 hastayı araştırmışlar ve %63'ünde oligodonti ve %53'ünde iki veya daha fazla diş kaybı tesbit etmişler. Russell ve arkadaşları Down sendromlu 100 hastada diş agenezi insidansını normal

populasyona göre 10 kat daha fazla bulmuşlar. Allanson ve arkadaşları Trizomi 21'li 199 hastayı 6 aylıktan 61 yaşına kadar takip etmişler ve sonuçta maksiller gelişimi mandibuler gelişime göre daha geride bulmuşlardır (9).

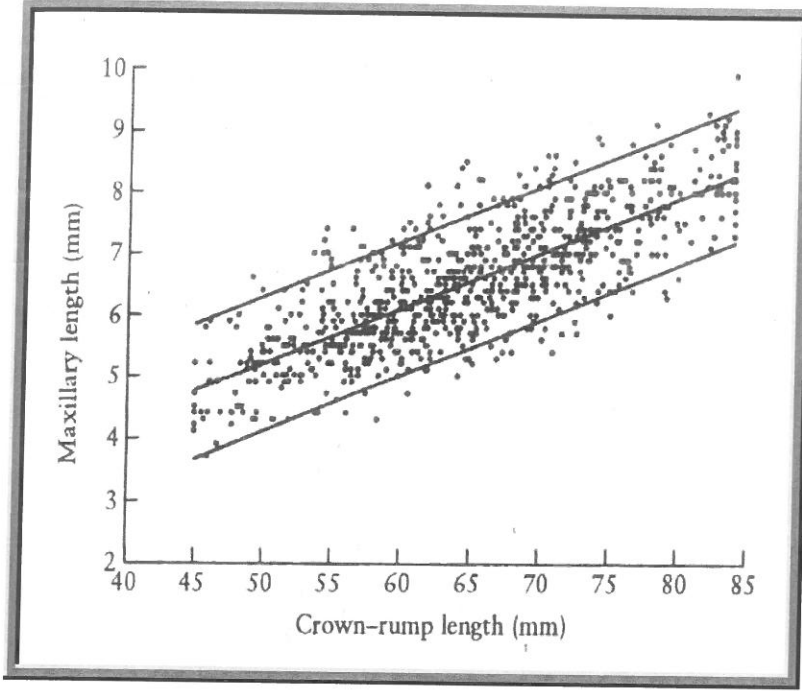
Langdon Down trizomi 21'li bireylerin yüzlerini basık yüz olarak tanımlamıştır. Bu görünüm maksilla gelişiminin tamamlanamaması nedeniyle oluşabilir.

Yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda trisomi 21 olgularının %50'sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptanmıştır (30). Trizomi 21'li fetusların %25'inde kısa maksillar kemik olduğu belirlenmiştir (58).

Fetal yüzün ultrasonografik değerlendirilmesi günümüzde rutin anatomik incelemenin bir parçası olmuştur. Maksillanın büyümesindeki sapmalar, fetus yüzündeki herhangi bir malformasyon ve/veya bazen doğumdan sonraki beslenme problemleri ile ilişkili olabileceği için önemlidir. Maksilla hipoplazisinin etyolojisinde koanal atrezi gibi bazı iyi bilinen yapısal anomaliler ve Marfan sendromu gibi genetik sendromlar bulunabilir. Diabetik anne fetuslarında kraniofasial defekt diabetik olmayanlara göre 3-5 kat daha sık görülür. Bu kraniofasial defektler arasında en sık görülen defekt azalmış maksilla ve mandibula uzunluğudur (59). Gebeliğin özellikle 6-9. haftalarında warfarin kullanımı fetusda maksilla hipoplazisine neden olur (60).

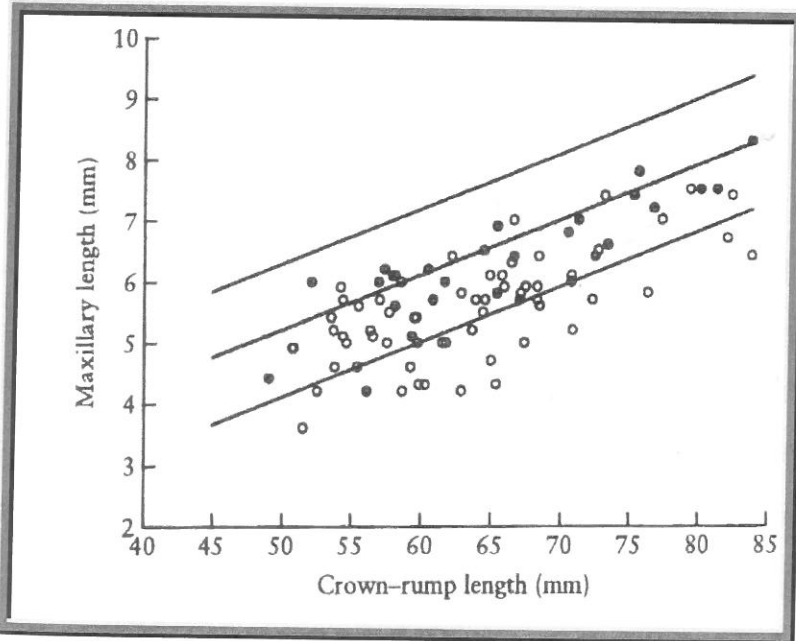
Gebelik süresince maksilla kemiği büyümesinin ultrasonografik karakteristikleri hakkında mevcut geniş bir bilgi birikimi yoktur (11). Fetal maksilla 11-13<sup>+6</sup>. hafta arasında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (9).

Cicero ve arkadaşlarının 2004 yılında 970 yüksek riskli gebeye yaptıkları çalışmalarında, 839 normal, 131 anormal fetal karyotipli gebelikte 88 fetus trizomi 21 olarak saptanmıştır. Kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu doğrusal olarak artmıştır. CRL uzunluğundaki her 1 mm artışta maksilla 0.1 mm artmıştır (Tablo 7) (9).



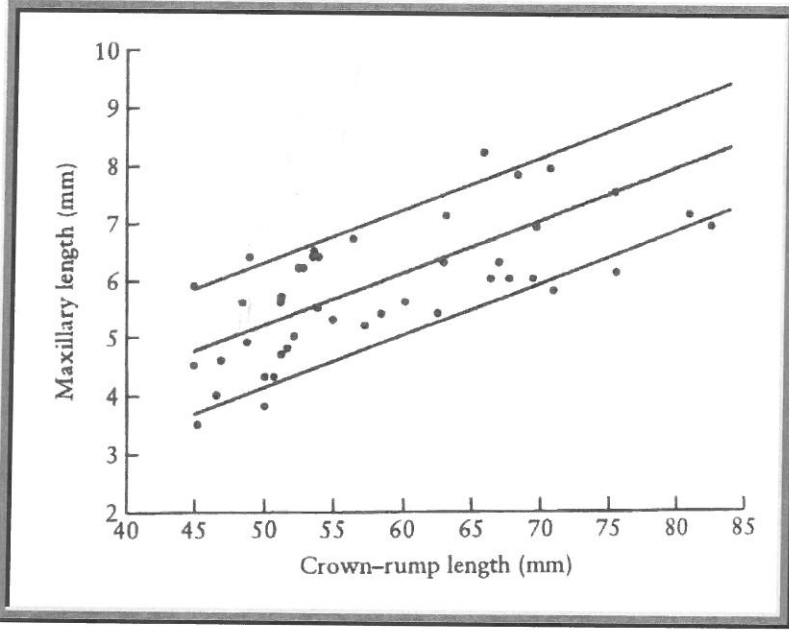
Tablo 7: Kromozomal olarak normal fetuslarda CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi (9).

Trizomi 21'li fetuslarda median maksilla uzunluğu, kromozomal olarak normal fetuslardan belirgin şekilde kısa olup aradaki fark yaklaşık 0.7 mm olarak saptanmıştır (Tablo 8).



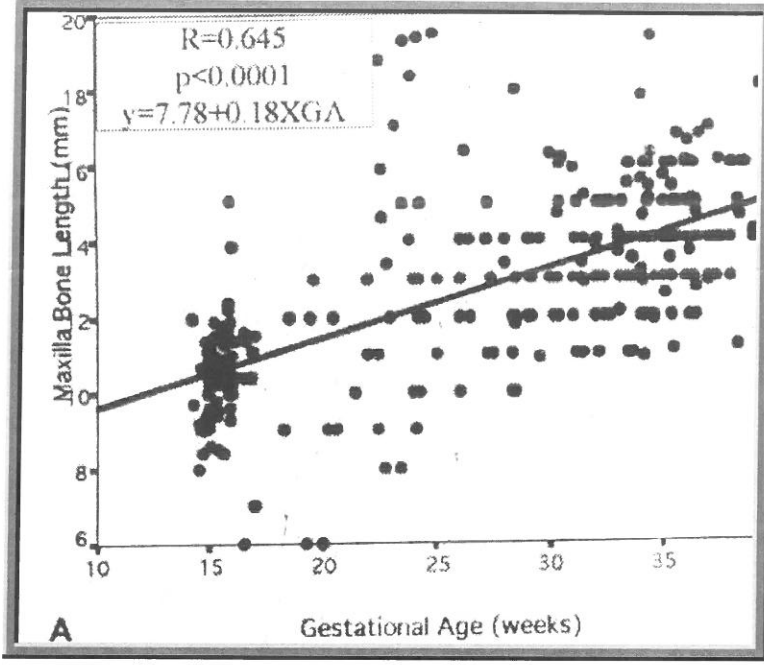
Tablo 8: Trizomi 21'li fetuslarda CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi (9).

Çalışmada fetal NT kalınlığı ve maksilla uzunluğu arasında belirgin bir ilişki saptanmış ayrıca nazal kemiği olmayanların maksilla uzunluğu, olanlarınkine göre daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sonuç olarak trizomi 21'li fetuslarda 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda maksilla uzunluğu, normal kromozumlu fetusların maksilla uzunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak saptanmıştır. Maksilla uzunluğunun trizomi 21 taraması üzerindeki bağımsız etkisi tam olarak belirlenememiştir. Diğer kromozomal bozukluklarda ise maksilla uzunluğunda belirgin bir değişiklik yoktur (Tablo 9) (9).



Tablo 9: Diğer kromozom anomalilerinde CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi (9).

Bu çalışmadan yola çıkarak Goldstein ve arkadaşları düşük riskli gebelerde 327 fetusta maksilla uzunluğunu ölçmüşlerdir. Çalışma 13-40. gebelik haftaları arasında yapılmış ve sonucunda maksilla kemiğinin uzunluk nomogramı, maksillar kemik hipoplazisinin tanısında baz oluşturarak kullanmak amacı ile sunulmuştur (Tablo 10) (11).

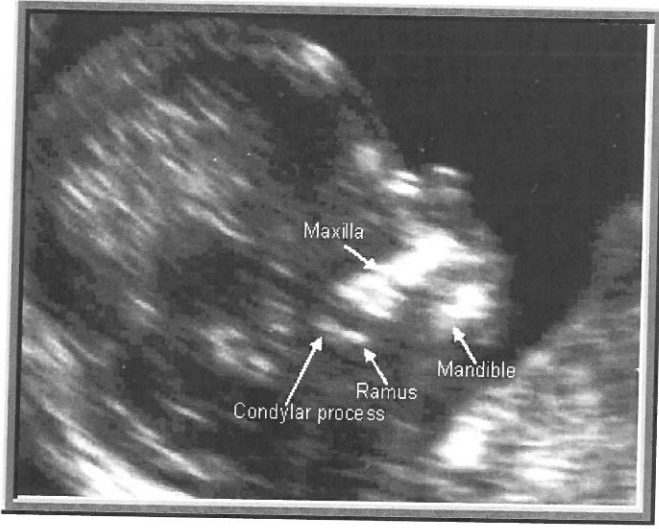


Tablo 10: 13-40. haftalarda gebelik haftasına göre maksilla uzunluğu dđişimi (11).

Leung ve arkadaşlarının yaptıkları 607 fetusu içeren prospektif çalışmada; ilk trimester taraması yapılan gebelerde CRL, NT, maksillar kemik uzunluğu, anne serumu serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümleri yapılmış, normal gebeliklerden 11-13<sup>+6</sup>. hafta maksilla nomogramı elde edilmiştir. Bu çalışmada: CRL ve gebelik yaşı ile maksilla uzunluğu arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. Maksilla uzunluğu ile anne serumu PAPP-A MoM değeri arasında da anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak birinci trimesterde fetal CRL ölçümü ve anne serumu PAPP-A düzeyinin fetus maksilla uzunluk ölçümü için bağımsız göstergeler olduğu bulunmuştur. Anne serumu PAPP-A düzeyi ile fetus maksilla uzunluk ölçümü arasındaki pozitif ilişkinin, PAPP-A'nın kemik büyümesi üzerindeki bilinen biyolojik fonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu ilişki trizomi 21 taraması için maksilla ve PAPP-A'nın kombine edilerek kullanılabileceğini düşündürmüştür (10).

## Maksilla Ölçümü

Fetus maksillası 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (9). Fetus maksillası ölçümü için ilk olarak orta sagittal kesitte fetal profil elde edilir. Daha sonra maksilla ve mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt etmek için prob hafifçe dışarıya doğru açlandırılır. Maksillar kemik çubuk şeklinde hiperekojen yapı olarak izlenir. Mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt edilmelidir (şekil 6).



Şekil 6: Maksillar kemiğin ultrasonografik görünümü (36).

İzlenen bu hiperekojen çubuk dıştan dışa olacak şekilde ölçülmeli, mandibular kemiğin ramusu ölçüme alınmamalıdır (9-11).

## YÖNTEM

Bu çalışma prospektif şekilde düzenlenmiş olup, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 26 Ekim 2004 ile 29 Ekim 2005 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 403 fetus dahil edildi. Her hasta 11-14. hafta tarama sertifikası almış aynı ultrasonografist tarafından Logic 400 Pro series (General Electric, A.B.D.) ultrasonografi cihazında, 7 mHz vaginal transduser ile muayene edildi. Annenin yaşı gün, ay, yıl olarak kaydedildi. Annenin, gravida,

parite, abortus, erken doğum, yaşayan çocuk sayıları, akraba evliliği, Rh uygunsuzluğu, sistemik hastalıkları, önceki gebeliklerindeki özellikler sorgulandı, kayıt edildi. Annenin son adet tarihine ve fetus CRL'sine göre gebelik haftaları ayrı ayrı hesaplandı. Fetusun biyometrik değerlendirilmesi; CRL, BPD, HC, AC, FL ölçümleri ile yapıldı. CRL nötral pozisyonda, sagittal düzlemde baş ile popo arası mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 7).



Şekil 7: Uygun CRL ölçümü.

CRL ölçümü ayrı ayrı iki kez yapıldı, kaydedildi. İki ölçümün ortalaması alındı. BPD ölçümü; kavum septum pellucidum ile arka çukur tabanının aynı planda olmasına özen gösterilerek, talamus seviyesinden, kaliperler öndeki pariyetal kemiğin dış kenarından, arkadaki pariyetal kemiğin iç kenarına konularak yapıldı. HC; BPD ile aynı planda, en uzun ön arka planı kullanarak ölçüldü. AC; transver kesitte mide ve karaciğerin görüldüğü, kalp tabanını içermeyen alanda, dış sınırları çevreleyecek şekilde ölçüldü. FL, femur diafizinin proksimal ucundan distaline kadar ölçüldü. Ölçümlerle birlikte detaylı fetal yapısal değerlendirme de yapıldı.

Daha sonra nötral pozisyonda, sagittal düzlemde, fetal profil elde edildi. Fetal baş ve üst toraks ekranın %60-70'ini kaplayacak şekilde büyütüldü. Ultrason ayarları her kalibrasyon hareketinde ölçüm 0.1 mm olacak şekilde ayarlandı.

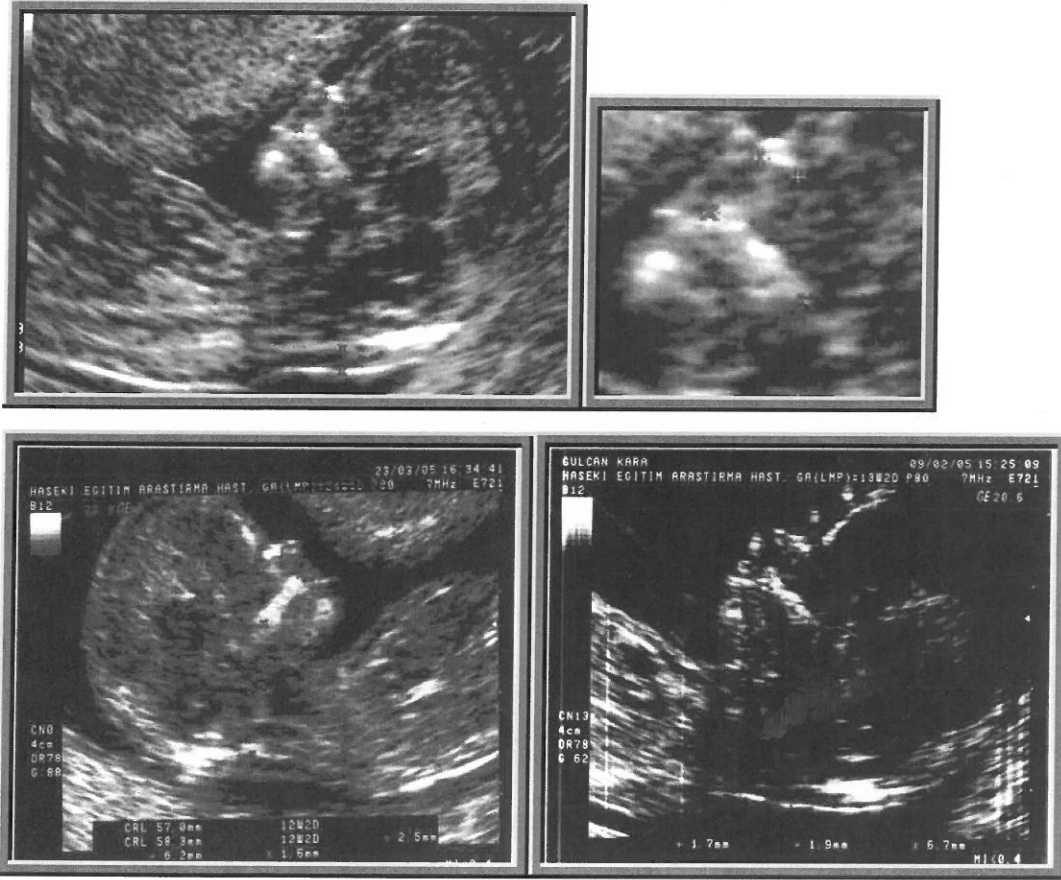
Ultrason aletinin ayarı sayesinde geriye dönüş yapılarak uygun ölçüm için gerekli görüntü sağlandı. Anne karnına dokunarak veya anne öksürtülerek fetus hareket ettirildi. Amnion zarı ayrıca izlendi. Nötral pozisyonda servikal omur arkasında, deri ile yumuşak doku arasındaki subkutan saydam alan izlendi. NT kalınlığını belirleyen çizgilerin olduğu yere kalibreler içten içe yerleştirildi ve maksimum saydam alan ölçüldü (Şekil 8).



Şekil 8: Nukal saydamlık ölçümü.

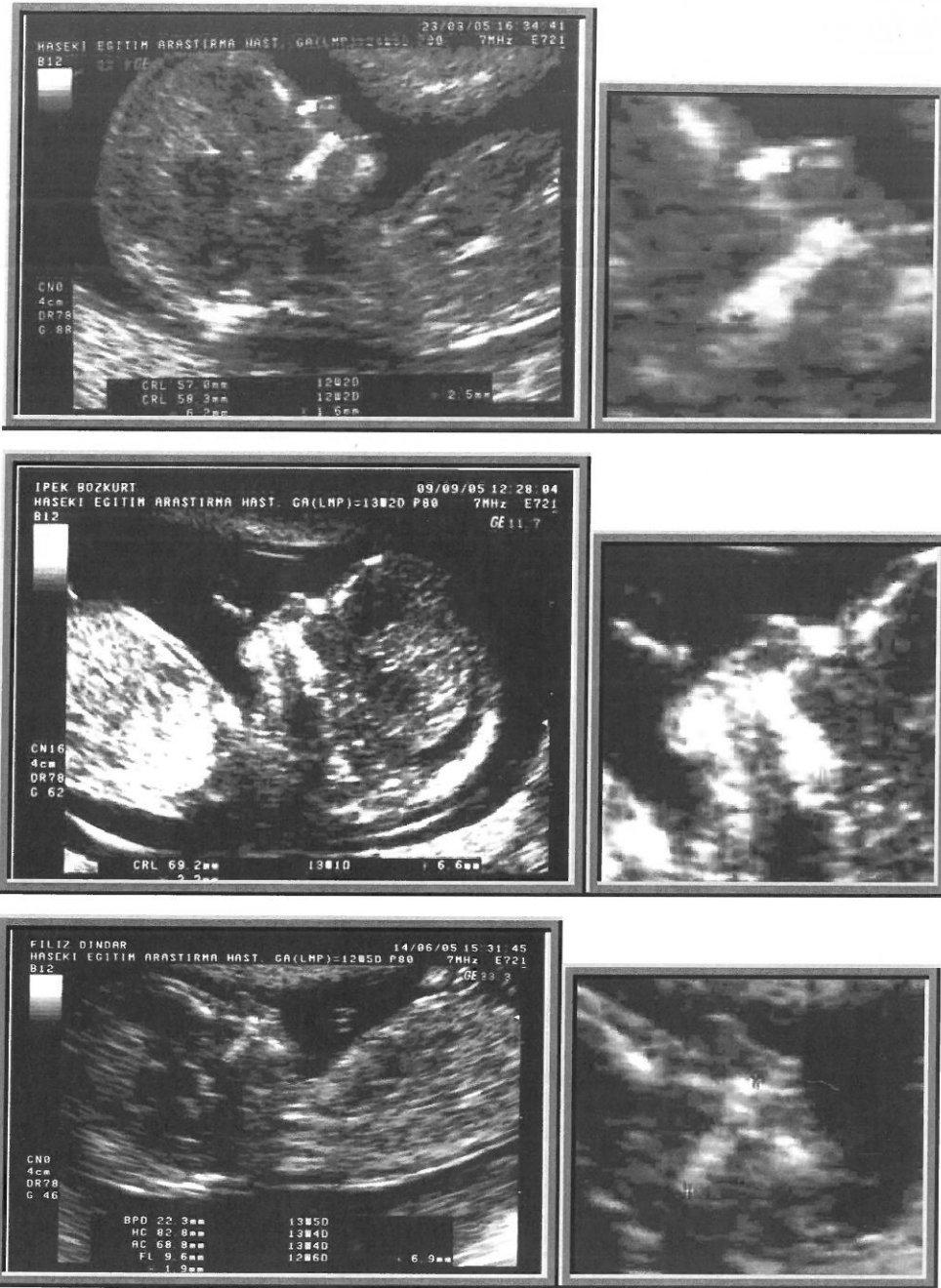
Üç NT ölçümü yapıldı, en büyük ölçüm kaydedildi.

Ultrason probu, fetusun nötral pozisyonundayken burun kemiği ile paralel konumda üç farklı hiperekojen çizgi izlendi. Ultrason ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimal dağıtacak şekilde ayarlandı. Kemiğin üst sınırı frontal kemikten bariz bir şekilde ayrı olarak görülebildi Üstteki çizgi deri, alttaki daha hiperekojen çizgi kemik, burnun ucundaki çizgi ise derinin devamı olarak izlendi. Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi. Nazal kemik iki kez ölçüldü (Şekil 9) ve ayrı ayrı kaydedildi.



Şekil 9: Nazal kemik ölçümü.

Daha sonra prob hafifçe dışarıya doğru açıldı. Maksilla çubuk şeklinde izlendi, mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayrt edildi, hiperekojen yapı dıştan dışa olacak şekilde iki kez ölçüldü, ayrı ayrı kaydedildi (Şekil 10).



Şekil 10: Maksilla ölçümü.

Bulgular not edildikten sonra hastalar aynı gün içinde Hastanenin Biyokimya laboratuvarına anne venöz kanı alınmak üzere gönderildi. Burada PRISCA programı ile nukal test, biyokimyasal parametreler ölçülerek tamamlandı.

Annenin yaşı ve gebelik haftasına göre belirlenen Down sendromu riski ölçülen NT ile birleştirildi. Yeni risk hesaplandı. Mümkün olan gebelerde anne serum PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG MoM'ları ölçüldü, yeni risk hesaplandı. Hastaya Down sendromu ve trizomi 18 için hesaplanmış olasılık riski anlatıldı, isteyen

hastalara invaziv girişim ile karyotip analizi uygulandı. Karyotip analiz sonuçları elde edildi. Doğum sonrasında klinik kayıtlarından ve veya telefon ile bebek bilgilerine ulaşıldı. Bebeğin doğum zamanı, kilosunu, boyunu, cinsiyeti kaydedildi.

Veriler bilgisayarda toplandı. S.P.S.S. 11.5 programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları hesaplandı. Maksilla ve nazal kemik ile diğer biyometrik parametreler arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemleri çıkarıldı. CRL'ye ve gebelik haftasına göre NT, nazal kemik ve maksilla için ortalama ve standart sapma hesaplandı. İki kez ölçüm yapılan CRL, maksilla, nazal kemik ölçümleri arasında intraobzerver varyabilite hesaplandı. Ayrıca 11. 12 ve 13. haftalar için ayrı ayrı NT, nazal kemik ve maksilla ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. CRL 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 mm iken ortalama NT, nazal kemik ve maksilla ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

## BULGULAR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ve 11-13<sup>+6</sup> hafta "Nokal Tarama Programına" alınan toplam 403 olgunun 55 tanesi 11. haftada, 222 tanesi 12. haftada ve 126 tanesi 13. haftada tarandı. Ortalama gebelik haftası:  $12.40 \pm 1.06$  bulundu. Anne yaş ortalaması  $27.58 \pm 5.69$  olup yaş aralığı 17 ile 44 arasında değişmekteydi. Hastaların eşleri ile aralarında %5.9 (n: 24) oranında akrabalık ilişkisi mevcuttu.

	Ortalama	Aralık
Anne yaşı	27.58±5.69	17 - 44
Gravida	2.58±1.71	1-12
Parite	1.11±1.28	0-8
Abortus	0.29±0.67	0-5
Erken doğum	0.10±0.36	0-3
Yaşayan çocuk	0.97±1.25	0-8
Gebelik Haftası	12.40±1.06	11-13 <sup>+6</sup>

Tablo 11: İnceleme grubunda obstetrik demografik veriler ve incelemenin yapıldığı gebelik haftası.

	N	%
Rekürren abortus	24	5.9
Anomali	16	3.9
Fetus kaybı	12	2.9
Toplam	52	12.9

Tablo 12: Antenatal öyküde risk faktörleri.

n: 403	Ölçülebilen	%
CRL	403	100.00
Maksilla	395	98.01
NT	382	94.78
Nazal kemik	381	94.54

Tablo 13: Olgularda çalışılması planlanan ölçümlerin gerçekleştirilme oranı.

NT ölçülememesinin nedenleri; uygun pozisyonun sağlanamaması ve boyunda kordon bulunması idi. Nazal kemik ölçülememesinin nedeni uygun

pozisyonun sağlanamaması ve nazal kemiğin yokluğu idi. Maksilla ölçülememesinin nedeni ise uygun pozisyonun sağlanamaması idi.

Dört yüz üç fetusun 3'ü trizomi 21, 1'i trizomi 18, 1'i 12. haftada abortus, 1'i kifoskolyoz, 1'i asimetrik inrauterin büyüme kısıtlaması nedeniyle 26. haftada erken doğum nedeniyle ölüm, 1'i karyotip olarak normal ancak fetal anomali nedeniyle, 1'i anensefali nedeniyle tıbbi tahliye yapılan olgulardı ve bu 9 olgu nomogram oluştururken çalışmaya dahil edilmedi.

CRL mm	n: 394	Ölçülebilen n: 374	Anne yaş ortalaması	NT	
				Ortalama±SS	Aralık mm
45-54	55	51	28.20±5.56	1.47±0.22	1.1-2.1
55-64	137	133	27.47±5.65	1.68±0.35	1.0-3.7
65-74	137	131	27.71±5.53	1.83±0.37	1.2-2.9
75-84	65	59	26.18±5.37	1.95±0.46	1.3-3.5

Tablo 14: Normal olgularda CRL'ye göre NT.

CRL mm	n: 394	Ölçülebilen n: 373	Anne yaş ortalaması	Nazal kemik	
				Ortalama ±SS	Aralık mm
45-54	55	50	28.20±5.56	1.75±0.30	1.0-2.6
55-64	137	130	27.47±5.65	1.94 ±0.29	1.2-2.8
65-74	137	132	27.71±5.53	2.11± 0.35	1.5-3.1
75-84	65	61	26.18±5.37	2.27±0.29	1.7-3.0

Tablo 15: Normal olgularda CRL'ye göre nazal kemik uzunluğu.

CRL mm	n: 394	Ölçülebilen n: 584	Anne yaş ortalaması	Maksilla	
				Ortalama ±SS	Aralık mm
45-54	55	50	28.20±5.56	5.57 ±0.75	4.4-7.6
55-64	137	133	27.47±5.65	6.29 ±0.66	4.6-7.9
65-74	137	137	27.71±5.53	6.95± 0.70	5.1-8.6
75-84	65	64	26.18±5.37	7.88±0.78	6.5-10.2

Tablo 16: Normal olgularda CRL'ye göre maksilla uzunluğu.

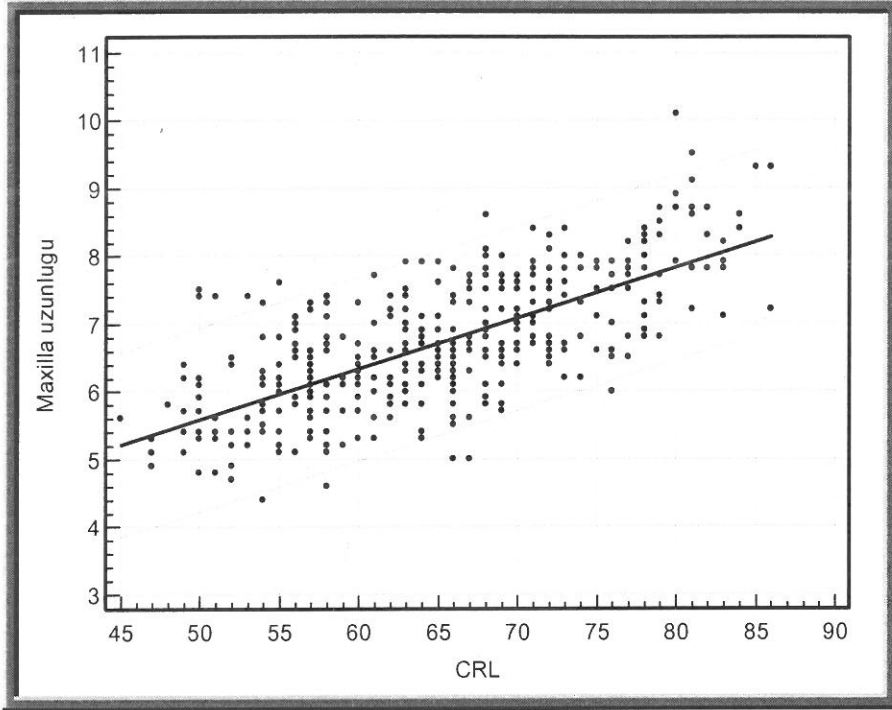
	NT Ortalama±SD	NB Ortalama±SD	Maksilla Ortalama±SD
11. hafta	1.47±0.22	1.75±0.30	5.57 ±0.75
12. hafta	1.72±0.35	1.99±0.29	6.45±0.71
13. hafta	1.91±0.42	2.22±0.31	7.55±0.77

Tablo 17: Normal olgularda haftalara göre NT, NB, maksilla ölçümlerine ait ortalama ve standart sapma.

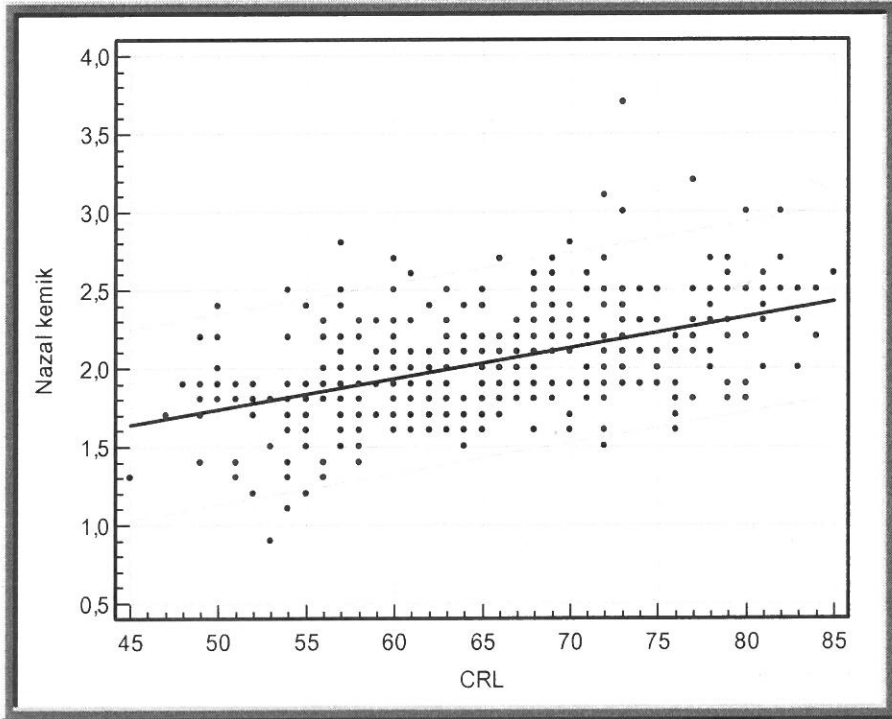
Normal olguların maksillar ve nazal kemik uzunluğu CRL artışı ile birlikte lineer olarak arttı; maksilla ve nazal kemik uzunluğu ile CRL arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Maksilla ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=2.328+0.068x\text{CRL}$ ,  $R=0.662$ ,  $p<0.001$ , (Şekil 11) olarak bulundu ve CRL ve maksilla uzunluğu arasında birinci derece korelasyon saptandı.

Nazal kemik ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=0.7561+0.0197x\text{CRL}$ ,  $R= 0.489$ ,  $p<0.001$ , (Şekil 12) olarak bulundu.



Şekil 11: CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi.



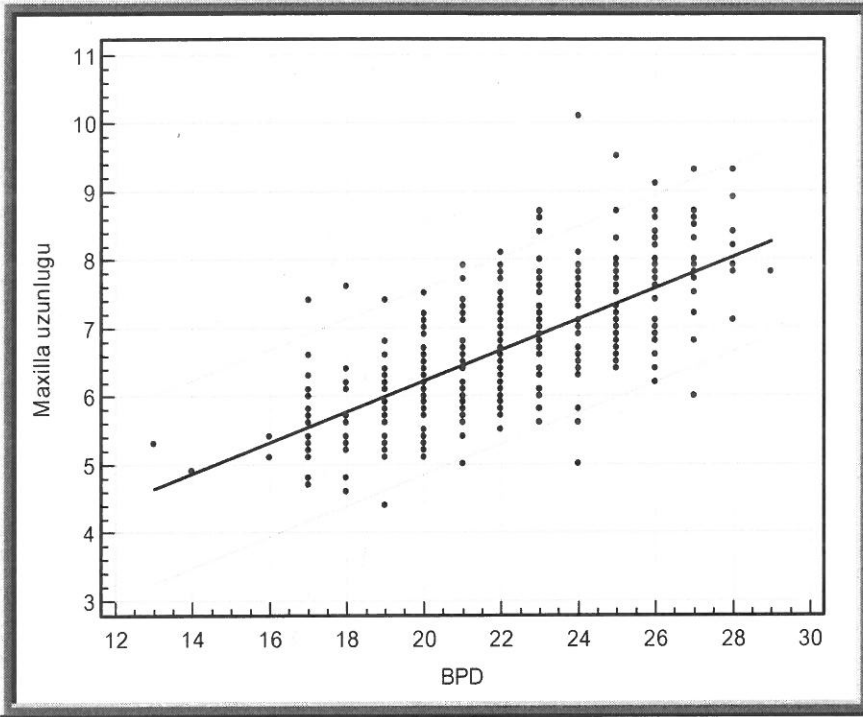
Şekil 12: CRL'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.

Ayrıca maksilla ve nazal kemik uzunluğu ile BPD, FL, AC ve HC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

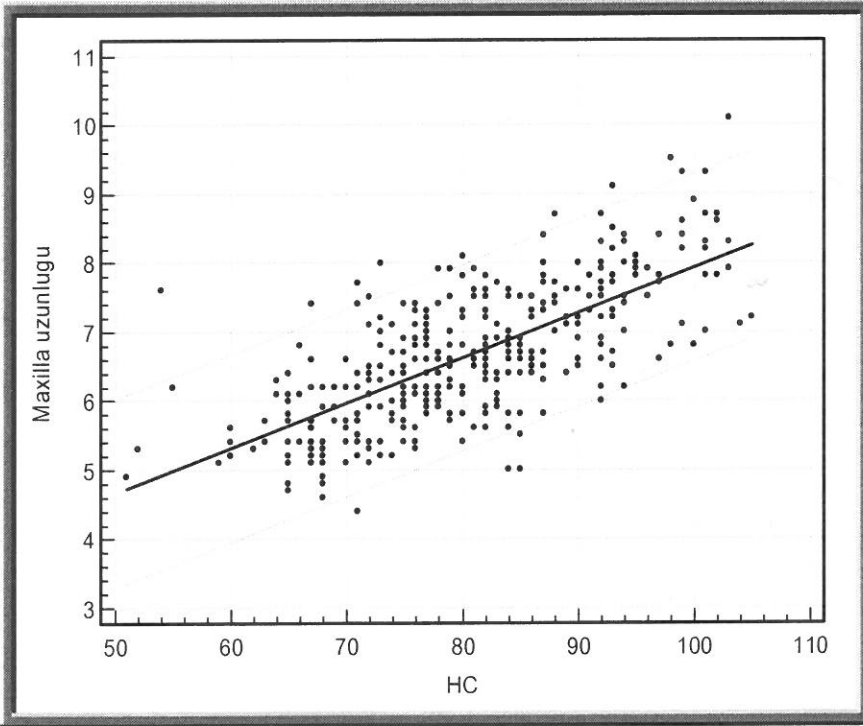
Maksilla ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=1.703+0.226x\text{BPD}$ ,  $R=0,693$ ,  $p<0.001$  (Şekil 13), maksilla ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=1.380+0.066x\text{HC}$ ,  $R=0.704$ ,  $p<0.001$  (Şekil 14), maksilla ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=1.552+0.081x\text{AC}$ ,  $R=0.705$ ,  $p<0.001$  (Şekil 15), maksilla ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=4.303+0.287x\text{FL}$ ,  $R=0.678$ ,  $p<0.001$  (Şekil 16) olarak saptandı.

Nazal kemik ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=0.7843+0.0566x\text{BPD}$ ,  $R= 0.4701$ ,  $p<0.001$  (şekil 17), nazal kemik ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=0.5973+0.0177x\text{HC}$ ,  $R= 0.5141$ ,  $p<0.001$  (şekil 18), nazal kemik ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=0.6802+0.0214x\text{AC}$ ,  $R= 0.4919$ ,  $p<0.001$  (şekil 19), nazal kemik ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:  $y=1.4028+0.0758x\text{FL}$ ,  $R=0.4763$ ,  $p<0.001$  (şekil 20) olarak saptandı.

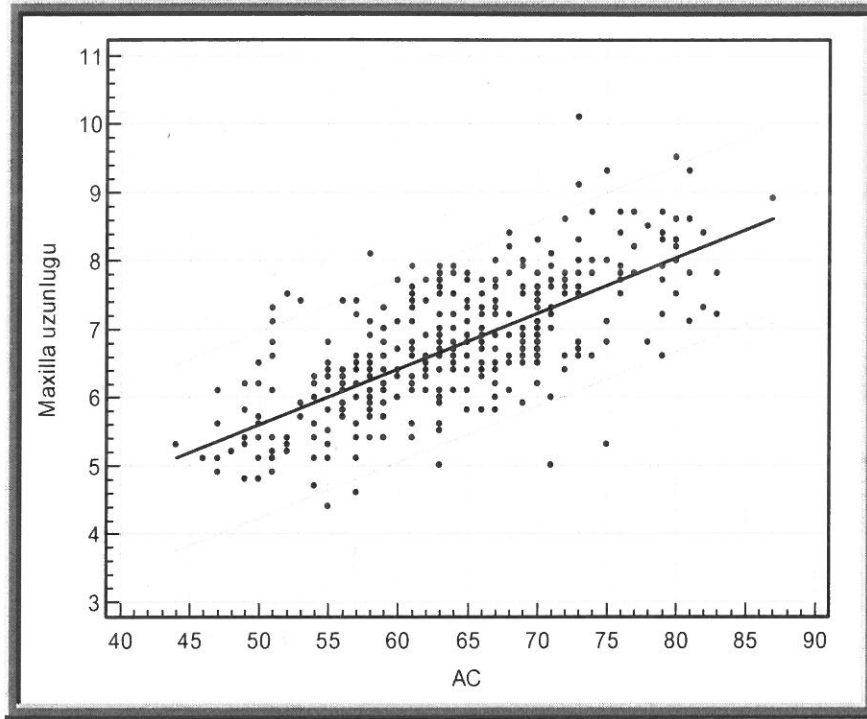
Ayrıca 30 vakada aynı sonografist tarafından CRL, maksilla ve nazal kemiğe ait intraobzerver variabilite araştırıldı. Kappa katsayısı hesaplandı; CRL için Kappa katsayısı 0.836, nazal kemik için Kappa katsayısı 0.707, maksilla için Kappa katsayısı 0.755 olarak bulundu, ölçümler arasında ileri derecede uyum olduğu gözlemlendi.



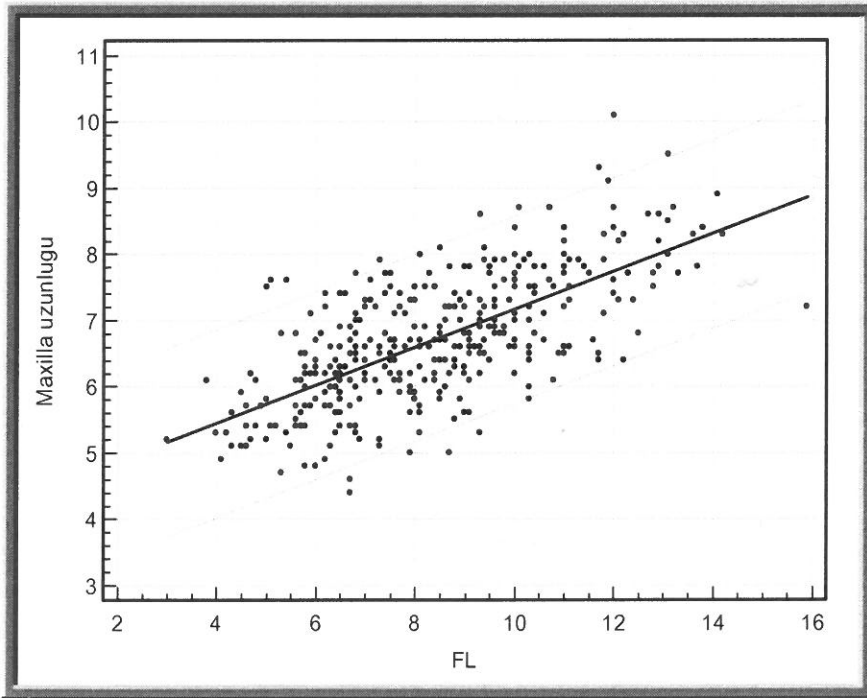
Şekil 13: BPD'ye göre maksilla uzunluğu değişimi.



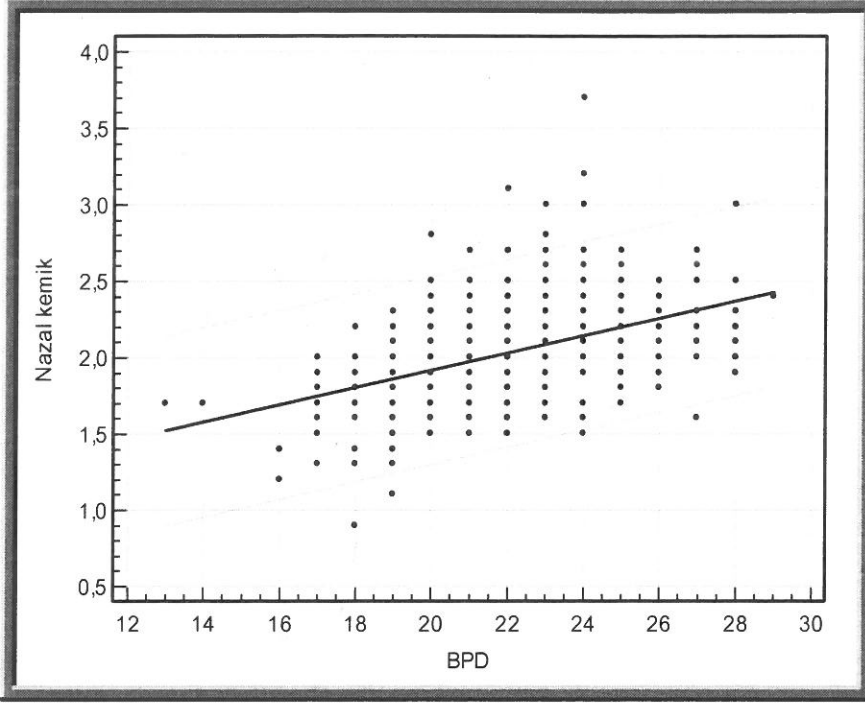
Şekil 14: HC'ye göre maksilla uzunluğu değişimi.



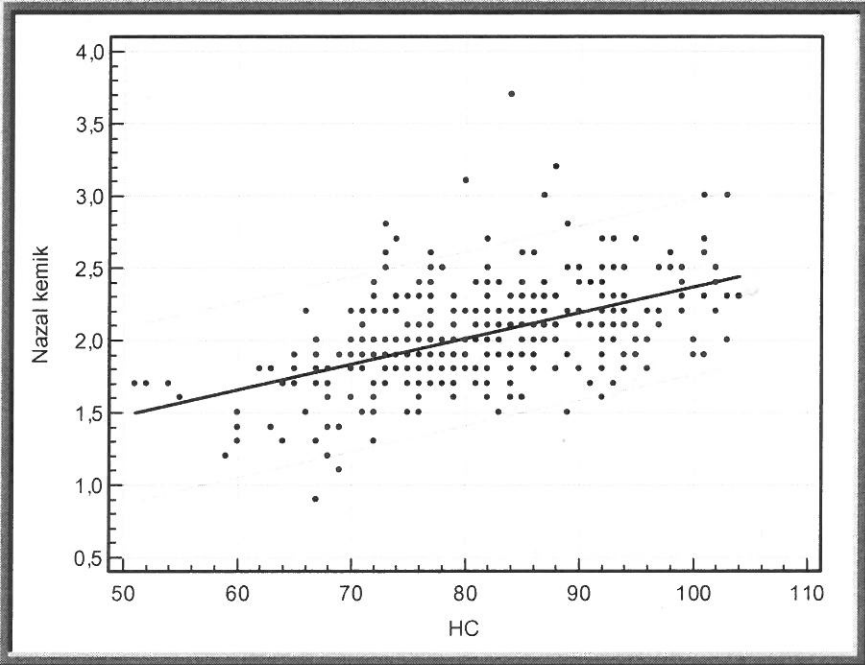
Şekil 15: AC'ye göre maksilla uzunluğu değişimi.



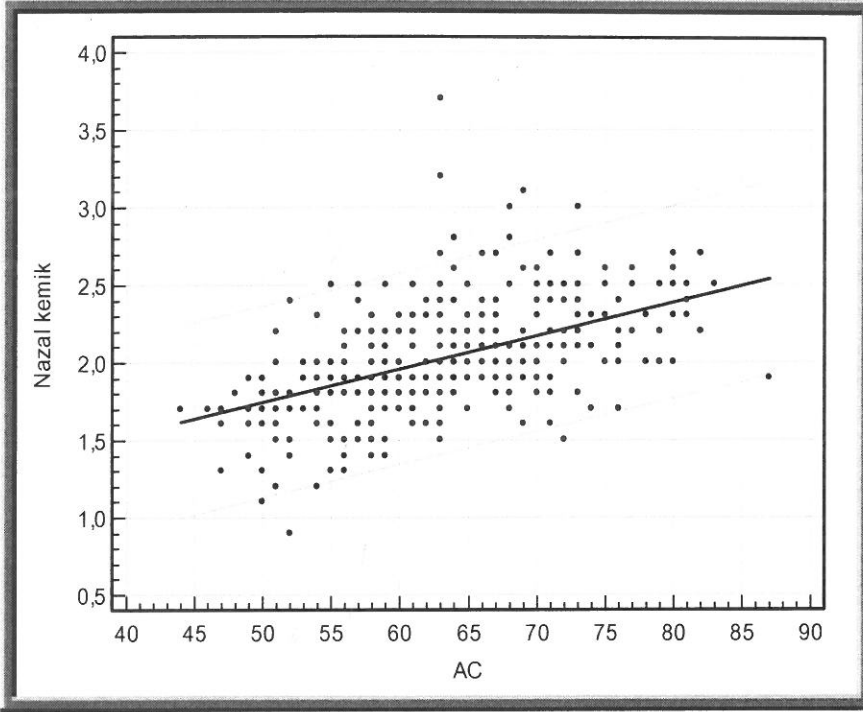
Şekil 16: FL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi.



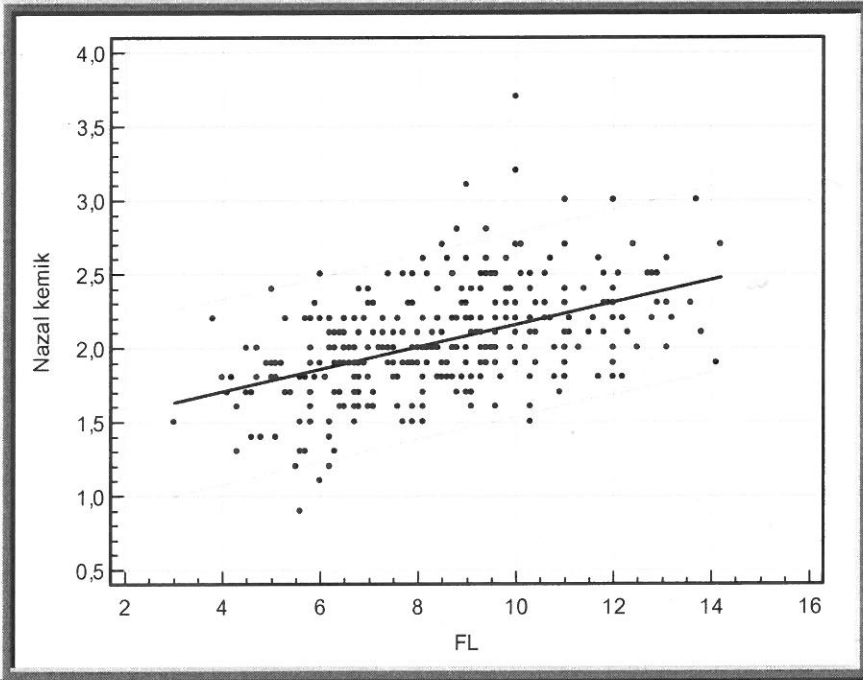
Şekil 17: BPD'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.



Şekil 18: HC'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.



Şekil 19: AC'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.



Şekil 20: FL'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.

NT:	<2.5 mm	2.5-3.4 mm	3.5-4 mm	> 4 mm
n:	382 (%95.02)	23 (%5.72)	3 (%0.74)	2 (%0.49)
Görüntülenebilen NB	357 (%94.9)	19 (%82)	3 (%100)	2 (%100)
NB yokluğu	0	0	1	1
NB hipoplazisi	18 (%5.05)	3 (%15.78)	0	1
Trizomi 21	0	0	1	2
Trizomi 18	1	0	0	0

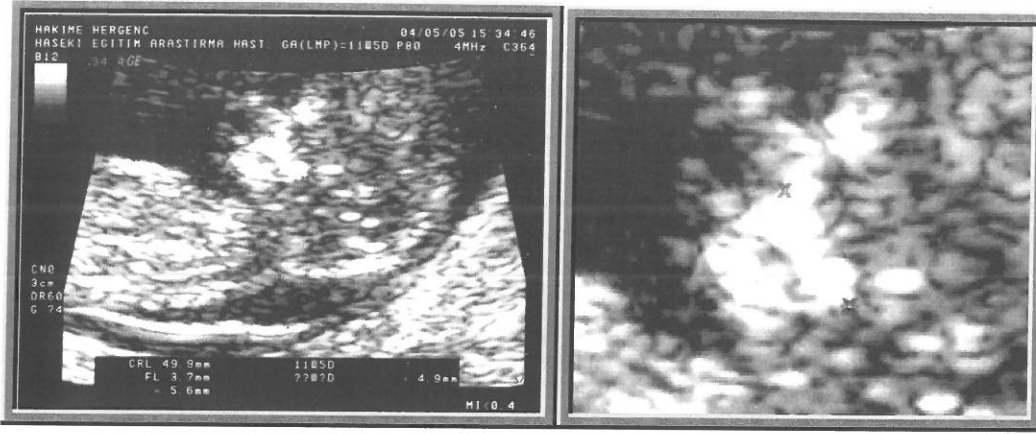
Tablo 18: NT kalınlıklarına göre belirlenen anomaliler.

	NT mm	CRL mm	NB mm	Ma ks mm	fbHCG MoM	PAPP-A MoM	USG	Karyotip	Prognoz
1	4.4	49	0.0	5.3	-	-	-	Tri. 21	Tıbbi tahliye
2	5.1	50	1.1	4.7	-	-	-	Tri. 21	Tıbbi tahliye
3	2.6	55	1.5	5.7	0.56	1.08	N	-	N
4	3.7	58	2.2	6.2	0.37	0.62	N	N	NI
5	2.8	60	1.5	6.6	2.74	1.36	-	N	N
6	2.8	66	1.9	6.1	1,36	2.65	-	N	N
7	2.8	70	1.9	7.1	-	-	-	N	N
8	3.5	68	0.0	6.2	-	-	Boyunda kistik kitle, hipereko. barsak, renal pel. dilatasyon.	Tri. 21	Tıbbi tahliye
9	2.7	73	2.2	6.8	-	-	N	-	N
0	2.9	72	1.5	6.5	0.59	0.58	N	-	NI
1	2.9	75	2.2	6.5	-	-	N	-	?
2	2.8	70	1.9	7.1	-	-	N	-	N
3	2.8	76	1.9	6.5	-	-	N	-	N
4	2.8	84	?	7.2	-	-	N	-	?
5	3.5	78	2.3	8.8	-	-	N	-	Neonatal ölüm
6	2.5	57	1.5	5.9	-	-	N	-	?
7	2.6	63	2.1	7.9	-	-	N	-	?
8	2.4	59	2.3	6.1	-	-	N	-	N
9	2.6	68	1.8	7.0	0.42	0.38	N	-	?
0	2.7	55	1.7	6.2	1.25	0.92	N	-	N

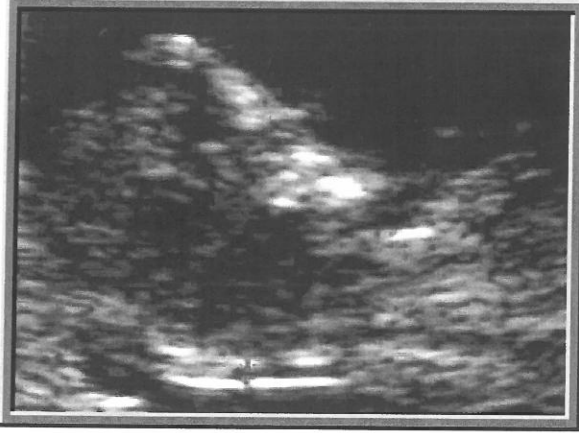
Tablo 19: NT > 95. persentil olan vakaların prognozu.

	CRL mm	NT mm	NB mm	Maks mm	FBhcg MoM	PAPP-A MoM	USG	Karyotip	Gebelik sonucu
<b>Olgu 1</b>	66	1.6	1.95	7.40	2.5	1	-	N	Erken doğum
<b>Olgu 5</b>	53	1.0	2.15	7.35	0.18	0.36	K. pleksus kisti Tek umb. arter	Tri. 18	Tahliye
<b>Olgu 11</b>	49	3.5	2.30	8.80	-	-	-	-	Ani bebek ölümü
<b>Olgu 46</b>	50	1.1	2.20	5.90	2.91	0.79	-	N	Normal
<b>Olgu 65</b>	69	1.6	1.80	7.15	-	-	Hepatomegali K. pleksus kisti	N	Tahliye
<b>Olgu 110</b>	68	3.5	0	6.20	-	-	Hiperek barsak Nukal kist	Tri. 21	Tahliye
<b>Olgu 145</b>	58	3.7	2.20	6.20	0.37	0.62	-	N	N
<b>Olgu 170</b>	49	4.4	0	5.35	-	-	-	Tri. 21	Tahliye
<b>Olgu 233</b>	50	5.1	1.10	4.70	-	-	-	Tri. 21	Tahliye
<b>Olgu 287</b>	72	2.9	1.50	6.50	0.59	0.58	-	-	N
<b>Olgu 320</b>	57	1.4	1.80	4.5	-	-	-	-	abortus
<b>Olgu 402</b>	61	1.6	2.00	7.05	2.1	0.9	-	-	asimetrik IUGR, 28 hafta ex

Tablo 20: Özellikli olguların irdelenmesi.



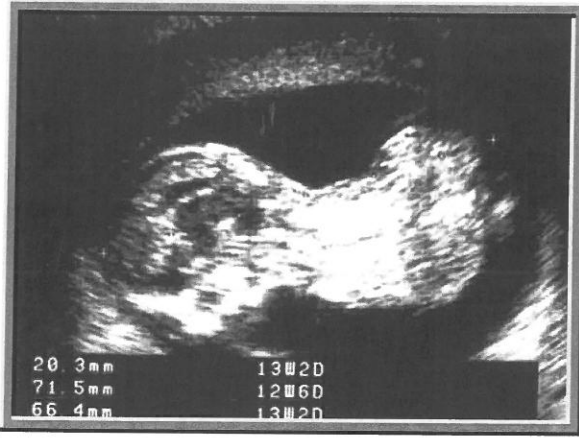
Şekil 11: Trizomi 21'li fetusta artmış NT ve NB hipoplazisi.



Şekil 12: Trizomi 18'li fetusta normal NT.



Şekil 13: Trizomi 21'li fetusda hiperekojen barsak.



Şekil 14: 12. haftada kifoskolyozlu fetus.

## TARTIŞMA

Güncel çalışmalar Down sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin gebeliğin ilk trimesterinde taranması gerekliliğini savunmakta ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ancak ideal tarama yönteminin her laboratuvar veya hekim tarafından uygulanabilmesi mümkün değildir (61).

Öncelikle ultrasonografinin zamanında ve iyi kullanımı, çalışılan topluluğun özelliklerinin ve evrensel normallerden sapma olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle yapılacak incelemelerden önce o konuda temel eğitimin alınması, normal gruplarda gerekli ölçümlerin yapılması, bunların geriye dönük değerlendirilmesi ve sürekli olarak denetlenmesi esastır (26). Bu noktadan hareket ederek hastanemizde yapılan 11-13<sup>+6</sup>. hafta taraması sırasında kendi topluluğumuza ait verilerin ve nomogramların oluşturulması amacı ile mevcut çalışma planlanmış ve bir yıl boyunca sürdürülmüştür.

Bu çalışmada son yıllarda dünya literatüründe ele alınan 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda ense saydamlığı ölçümünün yanı sıra maksillar ve nazal kemik ölçümleri ile kendi toplumumuza ait verilerle nomogram oluşturulmuştur.

Literatürde eğitilmiş ultrasonografistlerle başarılı ölçüm yapma oranı nazal kemik ve maksilla için %90-99 arasında olup bizim çalışmamızda da nazal kemik için %94 ve maksillar kemik için %98 oranında literatürle benzer bulunmuştur.

Cicero ve arkadaşlarının 15.822 fetusu kapsayan birleştirilmiş verilerin kullanıldığı çalışmalarında kromozomal olarak normal olguların %1.4'ünde, trizomi 21'li fetusların %69'unda, trizomi 18'li fetusların %57'sinde, trizomi 13'lü fetusların %31'inde, Turner sendromlu fetusların %8.8'inde nazal kemiğin bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 399 kromozomal olarak normal fetusun hiçbirinde nazal kemik yokluğu saptanmadı ve 4'üde (%1.0) nazal kemik hipoplazik olarak saptandı. Saptanan 3 trizomi 21 vakasının 2'sinde nazal kemik

yok ve birinde hipoplazikti. Trizomi 18 olarak saptanan tek vakada nazal kemik normal olarak saptandı. Bu kromozomal anomalilerin sayısı literatür ile karşılaştırma yapmak için yetersizdi. Bizim çalışmamızda da gebelik yaşının ilerlemesi ile birlikte nazal kemik uzunluğunda lineer artma görüldü. Literatürle benzer olarak NT arttıkça nazal kemik saptanamama oranı da arttı (2).

Bizim çalışmamızda 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda nazal kemik uzunluk ortalaması Sonek ve arkadaşlarının ile Orlandi ve arkadaşlarının bildirdiğinden daha düşüktü (25, 55), Cicero ve arkadaşları ile Cusick ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında ortalama nazal kemik uzunluğu benzer olarak saptandı (51, 56). Farklı ölçümlerin muhtemel açıklaması teknik farklılıklar nedeni ile olabilir. Tecrübeli ellerde dahi 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda nazal kemik değerlendirilmesi oldukça zordur. Ek olarak az deneyimli ultrasonografistlerce fetus burnunun üzerindeki derinin nazal kemik ile karıştırılması nadir değildir, yeterli eğitim ve deneyim gerektirir.

Burun kemiği gebeliğin 10. haftasından sonra ultrasonografi ile görüntülenebilen ve aslında iki ayrı kemikten oluşan bir yapıdır (47). Uygun planda incelenmez ise normalden daha kısa veya uzun ölçümleri alınabilir hatta mevcut olmadığı zannedilebilir (6, 29, 51). Cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi, oligohidramniyos, obezite, fetus pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını etkileyebilir (7). Azalmış ultrasonografi rezolüsyonu dağılımı artırır ve ölçüm daha büyük olur.

Çalışmamızın transvajinal olarak yapılması büyük oranda kemik dağılımını önleyerek daha net bir görüntü elde etmemizi ve daha doğru bir ölçüm yapmamızı sağladı.

Çift maksiller kemikler yüzün en büyük kemikleridir ve birbiriyle ve orbital, nazal ve palatin kemikler ile ilişkilidir. Maksilla kemikleşme merkezi kırkıncı günde görülür, bu merkez laterale doğru ilerleyerek nazal kapsül kırırdağına uzanır ve köpek dişlerinin gelişimi üzerinde sınırlanır. Sonraki iki haftada fasiyal kemik bölgelerine doğru ilerleyerek kemik bağlantıları oluşur. Maksillar kemik yüz iskeletinin önemli bir parçasıdır ve yüz yapısını oluşturmada önemli rol oynar.

Maksillar kemiğin hipoplazisi rastlantısal bir bulgu olabilir. Maksillar kemik hipoplazisi iyi dökümente edilmemiştir. Araştırmalara göre maksillar kemiğin hipoplazisi ile ilişkili olabilecek 74 muhtemel sendrom mevcuttur (57). Down sendromlu fetusların %25'inde maksillar kemik hipoplazisi görülür (58). Diabetik anne fetuslarında saptanan kraniofasial defektler arasında en sık görülen bulgu azalmış maksilla ve mandibula uzunluğudur (59). Gebeliğin özellikle 6-9. haftalarında warfarin kullanımı fetusda maksilla hipoplazisine neden olur. (60).

Literatürde gebelik süresince maksilla kemiği büyümesinin ultrasonografik karakteristikleri hakkında mevcut geniş bir bilgi birikimi yoktur (11). Cicero ve arkadaşlarının 2004 yılında 970 yüksek riskli gebeye yaptıkları çalışmalarında, kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu doğrusal olarak artmıştır. Trizomi 21'li fetuslarda ortalama maksilla uzunluğu anlamlı derecede kısa saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda da kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu gebelik yaşı ile birlikte doğrusal olarak arttı. Çalışmamız kromozomal olarak anormal fetusların karşılaştırılması için yetersizdi. Saptanan 3 trizomi 21'li fetusun hepsi 5-95 persentil arasında ve 1 trizomi 18'li fetus 95 persentilin üzerinde idi. Goldstein ve arkadaşları normal populasyonda 327 gebede 13-40. gebelik haftaları arasında fetus maksilla uzunluğunu ölçmüşler ve nomogram oluşturmuşlardır. Ancak bu çalışmada maksilla uzunluğu 13. haftadan itibaren ölçülmüş ve 13-40 haftalar arası oldukça geniş bir aralıkta az sayıda fetus üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada 14. gebelik haftasında sadece 17 fetus ile nomogram oluşturulmuştur. Bu çalışmada maksilla uzunluğunun gebelik boyunca arttığı ve bu artışın fetusun diğer biyometrik parametreleri ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Biz çalışmamızda 395 kromozomal ve morfolojik olarak normal fetusta 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda maksilla uzunluk nomogramı oluşturduk. Bizim çalışmamızda da maksilla uzunluğu gebelik boyunca arttı ve bu artış fetusun diğer biyometrik parametreleri ile paralellik gösterdi. Oluşturduğumuz nomogram Cicero ve arkadaşlarının yaptığı nomograma benzerdi (9).

Sonuç olarak birinci trimester maksillar kemik nomogramını maksillar kemik hipoplazisinin ve belli hastalıkların tanısında yardımcı olabileceği düşünerek kullanım için sunduk.

## SONUÇ

11-13<sup>+6</sup>. haftalarda nazal kemik yokluğu ya da hipoplazisi trizomi 21 ve diğer trizomiler için artmış riskli fetusları yüksek etkinlik ile tanır. Transvajinal olarak bu gebelik haftalarında nazal kemik görüntülenmesi ile geç ikinci trimestere göre daha erken dönemde kromozom anomalisi için artmış riskli fetusların tanınması sağlanır. Bu amaçla birinci trimesterde kendi popülasyonumuza ait kromozomal ve morfolojik olarak normal fetüslara ait nazal kemik nomogramı oluşturduk.

Dünya literatüründe genel popülasyona ait birinci trimester, maksillar kemik uzunluğu, karakteristiği ve bu ölçümün nomogramından bahseden çalışma sınırlıdır (9-11). Literatürde Türkiye'den gebelik boyunca maksillar kemik nomogramı içeren yayın yoktur. Biz 11-13<sup>+6</sup>. haftada transvajinal olarak kolaylıkla maksillar kemiği görüntüledik. Maksillar kemiğin CRL ve diğer biyometrik parametreler ile birlikte lineer olarak arttığını saptadık ve maksillar kemik hipoplazisini tanımak amacı ile kromozomal ve morfolojik olarak normal fetüslara ait 11-13<sup>+6</sup>. haftada maksilla nomogramını oluşturduk.

## KAYNAKLAR

1. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21: 313-21.
2. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 306-10.
3. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 22: 36-9.
4. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 45-67.
5. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75.821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 221-6.
6. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bone throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 304-7.
7. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, Yalinkaya A. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji.* 2003; 7: 20-24.
8. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13 (+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 977-83.
9. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24: 19-22.

10. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum level of pregnancy-associated plasma protein-A is an independent predictor of fetal maxillary bone length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 9-12.
11. Goldstein I, Reiss A, Rajamim BS, Tamir A. Nomogram of maxillary bone length in normal pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 1229-33.
12. Sherman SI. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111: 273-80.
13. Malini SS, Ramachandra NB. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome. *BMC Med Genet.* 2006; 7: 4.
14. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod.* Malini SS, Ramachandra NB. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome. *BMC Med Genet.* 2005; 20: 3173-7.
15. Shuttleworth A. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology.* 2005; 25: 1-5.
16. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997; 4: 181-246.
17. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001; 358: 1665-7.
18. 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.
19. Pittrof R, Majid S. *BMJ.* Chromosomal abnormalities and fetal nuchal translucency in first trimester 1992; 304: 867-9.
20. Nicolaides KH, Wegrzyn P. *Ginekol Pol.* First trimester diagnosis of chromosomal defects. 2005; 76: 1-8.
21. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995; 7: 95-102.

22. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy the combined test. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 360-3.
23. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 774-80.
24. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. *Prenat Diagn.* Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. 2003; 23: 306-10.
25. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 36-9.
26. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 45-67.
27. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1222-8.
28. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 221-6.
29. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 19-24.
30. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: anthropometric proportion indices in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg.* 2001; 12: 519-24.

31. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7: 216-26.
32. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn.* 1994; 14: 729-38.
33. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 15-9.
34. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 957-62.
35. Pittrof R, Majid S. *BMJ.* Chromosomal abnormalities and fetal nuchal translucency in first trimester 1992 ; 304: 867-9.
36. Fetal Medicine Foundation, 2004.
37. Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarramon MF. Screening for trisomy 21 by measuring nuchal translucency during the first trimester of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1997; 26: 671-8.
38. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2023-7.
39. Snijders RJ, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998; 352: 343-6.
40. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 231-7.
41. Has R. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp. Obstet Gynecol.* 2001; 28: 187-90.

42. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Mazneikova V, Leroy Y, Jacquemyn Y, Ramaekers P, Van Bulck B, Loquet P. Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks. *Akush Ginekol.* 2004; 43: 32-7.
43. Nicolaides KH, Wegrzyn P. Fetal nuchal translucency. *Ginekol Pol.* 2005; 76: 179-86.
44. 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.
45. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 1201-4.
46. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 6-10.
47. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The Prenatal Development of the Human Nasal and Vomer Bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
48. 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.
49. 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.
50. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006.
51. 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.
52. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana 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.

53. Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 16-21.
54. 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-weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 218-23.
55. Sonok D, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2003; 21: 152-5.
56. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *Ultrasound Med.* 2004; 23: 1327-33.
57. [www.Ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
58. KH. Nicolaides, NJ Sebire, RJM Snijders, AP Souka, The 11-14 weeks scan, <http://www.fetalmedicine.com/11-14book/chap2/chap02-02.htm>.
59. Hrubec TC, Prater MR, Toops KA, Holladay SD. Reduction in diabetes-induced craniofacial defects by maternal immune stimulation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2005; 77: 1-9.
60. Howe AM, Hawkins JK, Webster WS. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development. Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. *Aust Dent J.* 2004; 49: 171-6.
61. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME; First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2068-70.