

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**18⁺⁰-23⁺⁶. Gebelik Haftalarında Fetal Nazal Kemik Uzunluğunun
Değerlendirilmesi**

Dr. ALİ KÜPELİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. ALİ AHMETOĞLU

Trabzon 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	2
TEŞEKKÜR.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
TABLolar.....	6
RESİMLER.....	7
GİRİŞ.....	9
1.1 Gerekçe ve amaç	9
GENEL BİLGİLER.....	11
2.1 Ultrasonografinin tarihçesi ve obstetride kullanımı.....	11
2.2 Ultrason fiziği	12
2.3 Ultrasesin biyolojik etkileri	13
2.4 İkinci trimester obstetrik ultrasonografi klavuzları.....	15
2.5 Gebelik yaşının belirlenmesinde ultrasonografik yöntemler.....	16
2.5.1 Biparietal çap.....	16
2.5.2 Baş çevresi.....	17
2.5.3 Femur uzunluğu.....	17
2.5.4 Karın çevresi.....	17
2.6 Kromozomal hastalıklar.....	18
2.6.1 Down sendromu.....	18
2.6.2 Down sendromu'nun sitogenetik tipleri.....	19
2.6.2.1 Regüler tip down sendromu.....	19
2.6.2.2 Translokasyon tipi down sendromu.....	19
2.6.2.3 Mozaik tip down sendromu.....	19
2.6.3 Prenatal tanı endikasyonları.....	19
2.6.3.1 İleri anne yaşı.....	19
2.6.3.2 Anomalili bebek doğurma öyküsü.....	20
2.6.3.3 Tekrarlayan abortus öyküsü.....	20
2.6.4 Prenatal tanı yöntemleri.....	21
2.6.5 İkinci trimester tarama testleri.....	21
2.6.5.1 Alfa-fetoprotein.....	21
2.6.5.2 Unkonjuge estriol.....	23
2.7 İkinci trimester ultrasonografi (genetik sonografi).....	23

2.7.1 Down sendromu ultrasonografik belirteçler.....	24
2.7.1.1 Ense kalınlığında artış.....	24
2.7.1.2 Hiperekojenik barsaklar.....	24
2.7.1.3 Kısa femur ve humerus.....	24
2.7.1.4 Pyelektazi.....	24
2.7.1.5 İntrakardiyak ekojenik odak.....	25
2.7.1.6 Hafif derecede ventrikulomegali.....	25
2.7.1.7 Klinodaktili.....	25
2.7.1.8 Tek umbilikal arter.....	25
2.7.1.9 Geniş iliak açısı.....	26
2.7.1.10 Frontomaksiller fasiyal açısı.....	26
2.7.1.11 Aberran sağ subklavyen arter.....	26
2.7.1.12 Nazal kemik hipoplazisi veya yokluğu.....	27
2.7.2 Nazal kemik ölçümü.....	30
2.8 Genetik sonogram protokolü.....	32
III. MATERYEL VE METOD.....	34
3.1 Hasta grubu.....	34
3.2 Ultrasonografik muayene.....	34
3.3 Fetal biyometrik parametrelerin ölçüm tekniği.....	34
3.4 Nazal kemik uzunluğu ölçümü.....	36
3.5 İstatistiksel yöntemler.....	38
IV- BULGULAR.....	39
V- TARTIŞMA.....	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	51
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. HASAN DİNÇ olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden dolayı Prof. Dr. ALİ AHMETOĞLU'na ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. ALİ KÜPELİ



SİMGELER VE KISALTMALAR

CRL	Baş-popo mesafesi
KHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
Ark.	Arkadaşları
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji
AIUM	Amerika Tıbbi Ultrasonografi Enstitüsü
BPD	Biparietal çap
HC	Baş çevresi
FL	Femur uzunluğu
AC	Abdominal çevre
D1	Transvers çap
D2	Anteroposterior çap
AFP	Alfa-fetoprotein
HCG	İnsan koryonik gonadotropin
uE3	Unkonjuge estriol
NTD	Nöral tüp defekti
MoM	Mutlak eşik değer
PPD	Pozitif prediktif değer
NK	Nazal kemik

TABLolar

Tablo	Biçimlendirilmiş Tablo	Sayfa
1.	Anne yaşı ile Down sendromu riski arasındaki ilişki	20
2	Gebelik Haftasına göre fetal nazal kemik uzunluğu (mm) dağılımı	39
3.	Fetal nazal kemik uzunluğunun persentilleri	40
4.	Fetal nazal kemik uzunluğu: literatür incelemesi	49
5 .	Fetal nazal kemik uzunluğu: ülkemiz için literatür incelemesi	50



RESİMLER

Resim		Sayfa
1.	Ultras ses demetinin nazal kemikle oluşturduğu aç ı lar ın şematik görünümü	30
2.	Nazal kemik uzunluğunun ölçümü	31
3.	Biparietal çap ve baş çevresinin ölçümü	34
4.	Abdominal çevrenin ölçümü	35
5.	Femur uzunluğunun ölçümü	36
6.	Sagittal planda üç ekojenik hat	37
7.	Bipariyatal çap ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	40
8.	Kafa çevresi ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	41
9.	Abdominal çevre ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	42
10.	Femur uzunluğu ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	43
11.	Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	44
12.	Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki	45
13.	Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişkinin kutu grafiği	45



I- GİRİŞ

1.1 AMAÇ

Türkiye’de 2013 yılında yaklaşık 1.3 milyon canlı doğum gerçekleşmiştir (1). Ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla birlikte ultrasonografi ile değerlendirilen hamilelerin oranında artış gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde obstetrik bakımın güncel standartı, 20. gebelik haftasından önce başvuran tüm kadınlara anöploidi için prenatal tarama önermektedir (2). Eğer kadın anöploidi için prenatal risk değerlendirmesini kabul ederse birinci ve ikinci trimesterde birçok sonografik işaret ve biyokimyasal parametre mevcuttur. Olası seçenekler obstetrik bakıma başvuru sırasında fetüsün yaşı ve bölgesel demografik alandaki olanaklara bağlıdır. Tarama yapılan kadınlar etkilenmiş gebeliği sonlandırabilecek ya da olası ciddi sağlık gereksinimleri olacak çocuğun doğumuna hazırlanma şansı olacaktır. Günümüzde fetal kromozomal anomali taramaları ilk trimesterde yapılmaktadır. Birinci trimester risk taraması, hastaya gebelik ile ilgili karar vermek için zaman kazandırsa da her kadın bundan faydalanacak kadar sürede sağlık kuruluşlarına başvuramamaktadır. Ayrıca ilk trimester anomali taraması her yerde mümkün olmamaktadır. Ultrasonografi incelemesi ikinci trimesterde anomali taramasının ayrılmaz bir parçası olmuştur ve önemi gün geçtikçe artmaktadır (3). Ultrasonografi sırasında fetusa ait ölçümler fetus gelişimi hakkında bilgi verdikleri gibi kromozom anomalilerinin erken tanınmasında da yardımcı rol oynamaktadır. Uzun kemik ölçümleri ile ilgili klasik nomogramlar uluslar arası kaynaklardan edinilmiş olup, ölçüm yapılan cihazların içinde yüklü bulunurlar. Bu nomogramlar toplumlar arasında farklılık gösterebileceğinden her topluma ait kendi verilerinin bilinmesi gerekmektedir ve özellikle nazal kemik ölçümlerine ait nomogramların oluşturulması önemlidir. Ülkemizde nazal kemik uzunluğu normal değerleri içeren geniş vaka sayısına ulaşan çalışma sayısı azdır. Ülkemizde bu verilerin artması sonucunda kendi nomogram değerlerimizin oluşmasına olanak sağlayacaktır.

Tanıda kullanılan invaziv fetal girişim endikasyonlarının çoğunu kromozomal anomali riskinin yüksekliği oluşturur. Genetik test amacı ile amniyosentez genellikle gebeliğin 15-20. haftalar arasında yapılır. Amniyosentez sonrası düşük oranları yaklaşık %0.5 olarak bildirilmiştir (4). Gereksiz yapılacak her invaziv işlem, sağlıklı bir fetusu kaybetme riski taşıdığından invaziv işleme yönlendirilecek grubun doğru tespiti önemlidir (5).

Bu çalışmada normal sürmüş ve sonuçlanmış gebeliklerde fetus nazal kemik uzunluğunun gebelik haftasına ve standart kemik ölçümlerine göre ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve bölgemize ait Türk popülasyonunda 18⁺⁰-23⁺⁶. gebelik haftaları arasındaki fetal nazal kemik uzunluğu referans aralıklarının ve büyüme nomogramlarının oluşturulması amaçlanmıştır.



II- GENEL BİLGİLER

2.1 ULTRASONOGRAFİNİN TARİHÇESİ VE OBSTETRİDE KULLANIMI

Non-iyonizan bir enerji türü olan ultrases ile ilgili bilgiler XIX. y.y.'ın başlarından itibaren oldukça detaylı bir şekilde bilinmektedir. Ses enerjisi aslında bir ortamda yayılan mekanik titreşimlerdir. XIX. y.y sonlarında İtalyan Spallanzini, yarasaların insan kulağının duyabileceğinden daha yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak yönlerini tayin ettiklerini bulmuş ve XIX. y.y'da yapılan çalışmalar yapay olarak yüksek frekanslı ses üretmeye yönelik olmuştur. Ancak XX. y.y.'ın başlarında başarılı sonuçlar alınmış ve ultrases birinci ve ikinci dünya savaşlarında özellikle sonar cihazlarında askeri amaçla kullanılmıştır. İkinci dünya savaşından sonra sonar cihazları ve onların üretim teknolojilerindeki gelişmeler ultrasesin tıbbi girmesine önderlik etmiştir (6).

Dussik 1942 senesinde ultrasesi beyin ventriküllerini görüntülemek için kullanmak istedi fakat başarılı olamadı. Douglas H. Howry ve Bliss W.R. ultrasesle yumuşak dokuları görüntüleme çalışmalarına başladılar ve 1950 yılında ilk yumuşak doku görüntülerini elde ettiler. Ian Donald ve Brown 1957 yılında direkt hastaya temas eden kontakt yöntemi geliştirdiler (6).

Ultrasonografinin ilk kez obstetrik ve jinekolojide kullanımı, 1958 yılında "Abdominal kitlelerin puls eko ile incelenmesi" adlı yayımla Ian Donald, John McVicar ve Tom Brown ile başlamıştır. Bu yayın, fetusun ve jinekolojik kitlelerin ilk ultrason görüntülerini içermektedir. James Willocks 1962 yılında A Mode ultrasonografi ile ilk biparietal uzunluk ölçümünü tanımladı. Bir yıl sonra Japonya'da vaginal A-scan ile 6 haftalık gebelik ilk kez görüntülendi. Siemens 1965'te saniyede 15 görüntü üretebilen ilk gerçek zamanlı tarayıcı geliştirdi (vidoson). Gerçek zamanlı tarayıcıların kullanımı sonucu birçok fetal malformasyonun ve kardiyak anomalilerin prenatal dönemde tanısına olanak sağladı. Campbell 1971 yılında ölçüm sisteminin gelişmesi ile biparietal uzunluk ölçümü için 13 haftalıktan başlayan nomogramlar oluşturdu. İki yıl sonra Robinson tarafından baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü tarif edildi. İlk femur uzunluğu ölçümü Hobbins tarafından 1979 yılında yapıldı. Gerçek zamanlı vaginal tarayıcıların üretilmesiyle 1980'li yılların ortalarında, jinekolojik ve erken gebelik patolojilerinin tanısı kolaylaştı. Sonraki 20 yılda ultrasonografi tekniklerinde ve yöntem bilimlerinde çok hızlı gelişmeler yaşandı.

Ultrason eşliğinde amniosentez, kordosentez ve korion villus biopsisi gibi girişimsel işlemler gelişmeye başladı. Fetusun biyometrik ölçüleri için normogramlar oluşturuldu. Ultrason cihazlarındaki teknojik gelişmeler üç boyutlu görüntü elde edilmesini olanak sağladı (7). Ultrasonografinin obstetrikteki kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmakta olup ayrılmaz bir parçası haline dönüşmüştür.

2.2 ULTRASON FİZİĞİ

Bir ortam içinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zaman (saniye) içindeki tekrarlama sayısı 16-20.000 arasında olduğu zaman insan kulağı bu titreşimleri algılayabilir ve buna ses denir. Titreşimlerin sayısı 20'den az olduğu zaman infrases, 20.000'den fazla olduğu zaman ultras ses denir. Bunlar insanlardan tarafından algılanamaz. Ses dalgalarının yayılması için bir ortama gereksinimi vardır. Bu nedenle ses boşlukta yayılamaz. Sesin hızı, ilerlediği maddenin elastisitesi ile ters, dansitesi ile doğru orantı göstermektedir. Ses dansiteye bağlı olarak kemikte hızlı, havada yavaş yayılır. Sesin biyolojik dokularda ortalama hızı 1540 m/s dir.

Birim zaman (saniye) içindeki titreşimlerin tekrarlama sayısına frekans denir ve birimi Hertz (Hz)'dir. Bunun bin katı bir kilohertz (KHz) ve bir milyon katı bir megahertz (MHz)'dir. Tıpta tanıs alanda kullanılan sesin frekansı 2-15 MHz arasındadır. Fetal sonografide çoğunlukla 3,5-5 MHz frekansı kullanılır. Sesin frekansı arttıkça ses demeti kolime olur ve daralır. Böylece penetrasyon gücü azalır, görüntü çözünürlüğü artar. Çünkü sesin ortamla etkileşimi, dolayısıyla absorpsiyonu artar.

Yüksek titreşimi elde etmek için piezo-elektrik (basınç-elektrik) olayından yararlanılır. Elektrik enerjisinin mekanik titreşimlere ve mekanik titreşimlerin elektrik sinyallerine çevrilmesi metoduna piezo-elektrik olay (basınç-elektrik olay) denir. Elektriksel uyarım özel yapılmış kristalde meydana getirdiği mekanik kompresyon ultras ses olarak çevreye yayılırken, kristale dışardan isabet eden ultras sesin mekanik basıncı kristali kompresyona uğrattığında elektriksel sinyaller oluşur. Piezoelektrik olay quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden elde edilirken artık sentetik seramik kristaller kullanılmaktadır. Sık kullanılan sentetik kristaller barium titanat, zirkonat titanat ve lityum sülfatdır. Mekanik ve elektrik enerjileri birbirine çevirebilen aletlere transduser (çevirici) denir. Bu transduser maddeler çok ince kalınlıklardaki diskler şeklinde ultrasonografi cihazının prob adı verilen başlıkta taşınırlar. Prob kalınlığı artarsa sesin frekansı ters orantılı olarak azalır.

Transdüserler, aynı zamanda dokuya göndermiş oldukları ses yansımalarını da algırlar. Tanı amaçlı kullanılan ultrason transdüserleri genelde her saniyenin 999/1000'ini yansımaları algılama işleminde, saniyenin 1/1000'ini ise ultrason demetini gönderme işleminde harcar. Puls-eko tekniğinde, transdüser yardımı ile yankının derinliğini belirlemek için dokuya pulslar şeklinde aralıklı ultrases dalgaları yollanır ve dokudan yansıyan ses dalgaları ise tekrar transdüser aracılığı ile alınıp elektrik sinyaline dönüştürülür. Bu elektrik sinyali ise osiloskop üzerinde gösterilebilecek şekilde yükseltilir. Yükseltilmiş elektriksel sinyal farklı görüntüleme modları veya şekilleri kullanılarak osiloskop yardımı ile gösterilir.

A (Amplitüd)-mod, ekonun oluşturduğu sinyallerin yalnızca amplitüdlerini aktaran grafikler şeklinde gösterilmesine denir. Amplitüdlere arası mesafe incelenen yapıların derinliğini, amplitüd yüksekliği ise bu yapıların yoğunluğunu yani akustik empedans farkını gösterir. B (Brightness, Parlaklık)-mod, ekranda görülen amplitüd grafiklerinin kuş bakışı olarak gösterme yöntemi olup amplitüdlere parlak noktalar şeklinde görülür. Rutin pratikte kullandığımız iki boyutlu ultrason gösterim yöntemidir. M (motion)-mod, hareketli organların hareketini grafikler şeklinde gösterir (8, 9, 10,11).

2.3 ULTRASESİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Bugün ultrasonografi, antenatal muayenenin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Genel olarak ultrasonun fetus ve anne için bir risk taşımadığına inanılırsa da, akademik çevreler olası risklerin araştırılması ve değerlendirilmesine devam etmektedirler. İlk olarak 1927 yılında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ultrasonik enerjinin balıkları öldürdüğü gösterilmiştir (12). Ancak bu çalışmalar sırasında kullanılan enerjinin gücü oldukça yüksekti. Ultrasonun major biyolojik etkilerinin termal (ısıda artış) ve kavitasyon (gazla dolu kabarcıkların oluşması) olduğuna inanılmaktadır. Ultrasona maruz kalan biyolojik dokular enerji absorbe edebilir ve sonuçta ısı oluşabilir. Eğer ısı oluşum hızı, oluşan ısının kaybolma hızından büyükse ortamda sıcaklık artar. Bir saat ve daha uzun süre ultrasona maruz kalan dokuda 2,5 °C'den 5 °C'ye varan sıcaklık artışı olduğu gösterilmiştir (13). İnsanlarda klinik uygulamada kullanılan cihazlardaki çıkış düzeyleri ile intrauterin sıcaklıkta belirgin artış olma olasılığı düşünülmemektedir ve deneysel çalışmalarda uygulanan dozların belirgin olarak yüksek olduğu bilinmektedir. Hipertermi ile ilgili araştırmalarda 39 °C'ye varmayan sıcaklık artışlarının hayvanlarda olumsuz biyolojik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (13). İnsanlarda B-Mod görüntülemenin termal nedenlerden dolayı kontrendike olmadığı kabul edilmiştir. Bazı puls-eko doppler ekipmanları özellikle kemik ve yumuşak doku arasındaki yüzeylerde, potansiyel olarak önemli ısı yüklenmesine neden olabilir (14). Tanısal amaçlı

ultrason kullanıldığında fetal dokularda oluşan gerçek ısı yükselmeleri yeterince değerlendirilememiştir. Ultrasona bağlı kavitasyon bilinen bir fenomen olmasına karşın, insanlarda in vivo gösterilememiştir. Erişkin farelerde ultrasonik olarak oluşturulan kabarcık aktivitesi akciğer hasarı ile sonuçlanmıştır (15,16). Fakat fare fetuslarında yapılan aynı deneyde akciğer dahil belirgin bir etki görülmemiştir (17). Bu, fare fetuslarının akciğerinde hava olmamasına bağlanmıştır. Meltzer RS ve ark. rutin intraoperatif transözofageal ekokardiografi sonrası 50 hastanın sol akciğer yüzeyini incelemişler ve peteşial kanamalara rastlamamışlardır (18).

Ultrasonun oluşturduğu biyolojik etkilerin anlaşılması sonucunda, tanısal ultrasonun fetus için zararlı olup olmadığı hakkında tartışmak zordur. Tanısal ultrasonun güvenilirliğini kanıtlamak için deneysel çalışmalar etik açıdan kabul edilemez. Epidemiyolojik çalışmalarda ultrason kullanımının artması ile konjenital anomali insidansı arasında ilişki gösterilememiştir (19,15). Salvesen KA ve arkadaşları (ark.), 16-22. gebelik haftaları arasında ultrasona maruz kalan 8-9 yaşlarındaki çocukların ilkökul performansını incelemişler. İzlenen 2000'den fazla çocuk ile, ultrasona maruz kalmayanlar arasında okuma, yazma, aritmetik, disleksi ve diğer performans testleri açısından fark bulamamışlardır (16). Keiler H ve ark. 3000'den fazla 8-9 yaşlarındaki çocuğu büyüme, görme ve işitme bozukluğu açısından incelemişler ve erken fetal yaşamda ultrasona maruz kalmayla çocukluk döneminde görme, işitme ve büyüme bozukluğu arasında ilişki bulamamışlardır (17). Aynı çalışmacılar aynı çalışma grubunda annelere anket yaparak çocukların konuşma ve motor gelişimlerini incelemişler ve ultrasona maruz kalanlar ile kalmayanlar arasında nörolojik gelişme açısından fark bulamamışlardır (18). Yine Salvesen KA ve Kieler H Norveç ve İsveç'te yaptıkları çalışmalarda ultrasona maruz kalmayla sağ ve sol serebral dominans ilişkisini araştırmışlar. Uterin dönemde ultrasona maruz kalan ve kalmayan çocuklar arasında sol el kullanma açısından fark bulamamışlar. Ancak subgrup analizlerinde ultrasona maruz kalan erkek çocuklar ile kontrol grubundaki erkek çocuklar arasında fark bulmuşlar ve ultrasona maruziyetin serebral dominansı etkileme olasılığını dışlayamadıklarını belirtmişler (19,20). Ziscin MC'nin 1999'da yayınladığı çalışmaları incelenmiş ve çalışmaların çoğunun herhangi bir zararlı etki açısından negatif sonuç verdiği bildirilmiştir (21). Eldeki bilgiler, ultrasonun klinik kullanımı ile oluşan riskin düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu, gebelerin incelenme yöntemlerinin ve incelenme zamanının uzunluğunun uygun olduğu savını desteklemektedir. Ancak, ultrasonun gelişmekte olan dokular üzerine olan biyolojik etkilerini gösteren bilgiler tam değildir. Bu nedenle uzun yıllar sonra ortaya çıkabilecek biyolojik bir etkisi olabileceğini akılda tutmalı ve gereksiz ultrasonografik incelemeden kaçınmalıdır.

2.4 İKİNCİ TRİMESTER OBSTETRİK ULTRASONOGRAFİ KLAVUZLARI

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ve Amerika Tıbbi Ultrasonografi Enstitüsü (AIUM) şu anda geçerli olan ikinci ve üçüncü trimester obstetrik ultrasonografi tetkik kılavuzunda endikasyonlar şunları kapsar;

- Gestasyon yaş tayini
- Fetal gelişimin değerlendirilmesi
- Vajinal kanama
- Abdominal veya pelvik ağrı
- Servikal yetmezlik
- Fetal prezentasyonun belirlenmesi
- Şüpheli çoğul gebelik
- Amniyosentez veya başka işlemlere kılavuzluk
- Uterus büyüklüğü ile gebelik haftası arasında belirgin uyumsuzluk
- Pelvik kitle
- Hidatiform mol şüphesi
- Servikal serklaj yerleştirmeye kılavuzluk
- Şüpheli ektopik gebelik
- Fetal ölüm şüphesi
- Uterin anormallik şüphesi
- Fetal iyilik halinin belirlenmesi
- Amniyotik sıvıda anormallik şüphesi
- Plental ayrışma şüphesi
- Eksternal sefalik versiyona kılavuzluk
- Erken membran rüptürü ve veya erken doğum
- Anormal biyokimyasal göstergeler
- Fetal anomalinin takibi
- Plasenta previa şüphesine plasentanın yerleşiminin takibi
- Önceki doğumlarda konjenital anomali öyküsü
- Anöploidi için riski arttırabilecek bulguların değerlendirilmesi
- Fetal anomali taramasıdır

ACR/AUIM'un mevcut ikinci ve üçüncü trimester obstetrik ultrasonografi kılavuzları, standart sonografik incelemeyi tanımlar. Kılavuzların, tüm yapısal anormalliklerin saptanmak için değil, bir çok fetal anomalinin azami ölçüde saptanabilmesi için hazırlanmıştır (22). Genel olarak standart fetal anatomik taramayla tipik gebeliğin 16-22. haftaları arasında yapılan üçüncü trimester taraması anlaşılır. Anatomik taramalar 20-22. hafta arasında yapılırsa, gebeliğin daha erken döneminde yapılan taramalara kıyasla, tekrar tetkik ihtimali azalır (23). Ancak, tetkikin optimal zamanlamasına karar verilirken pratik hususlar vardır. Amniyosentez olasılığı düşük olan ve iyi takip edilmiş gebeler için 20-22. haftalar arasındaki tarama optimaldir.

2.5 GEBELİK YAŞININ BELİRLENMESİNDE İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİK YÖNTEMLER

Gebeliğin ikinci trimesterinde fetus ileri derecede anatomik ayrıntının gözlenebileceği yeterli büyüklüğe ulaşmıştır ve gerçek zamanlı ultrason kullanılarak fetal anomalilerin büyük kısmı saptanabilir. Bu dönemde menstrüel yaşın belirlenmesi için birçok yapının normogramı vardır; fakat genelde dört temel ölçüm kullanılır. Bunlar biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), femur uzunluğu (FL) ve abdominal çevredir (AC).

2.5.1.BİPARIETAL ÇAP

Menstrüel yaşın ultrason ile tahmininde BPD en büyük ilgiyi çekmiştir. Bu, fetal başın obstetrik ultrasonografi tarihinde ilk görüntülenen ve ölçülebilen yapı olmasına bağlanabilir. BPD ile ilgili tüm bilgilerde 20. haftadan önce menstrüel yaşın doğru bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada, 14. ve 20. menstrüel haftalar arasında ölçülen BPD'nin menstrüel öykünün belli olmasından daha iyi bir doğum günü belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (24,25,26,27,28,29). Hemen tüm çalışmalar 20. haftadan terme kadar değişkenliğin gittikçe arttığını göstermiştir. Çoğu çalışmalarda geç üçüncü trimesterde BPD'deki değişkenliğin 3 ile 4 hafta arasında olduğu gösterilmiştir. BPD dolikosefali ve brakisefali gibi şekil bozukluklarında hatalı tahmine neden olabilir. Potansiyel baş şekil varyasyonları için alternatif yaklaşım Doubilet ve Greenes tarafından bildirilmiştir. Yazarlar, ideal sefalik indeks kabul ettikleri $0,78 \times (\text{biparietal çap} / \text{fronto-oksipital çap (FOD)})$ 'den yola çıkarak düzeltilmiş BPD için formül önermişlerdir. Düzeltilmiş BPD= $\text{BPD} \times \text{FOD} / 1,256$ dir (29).

2.5.2.BAŞ ÇEVRESİ

Baş çevresi neonatal baş gelişmesinin önemli bir ölçütüdür. BPD'den daha çok şekilden bağımsız olduğu için ultrason ölçümlerinde önem kazanmıştır. Ölçüm, BPD'yi ölçmek için kullanılan aynı aksiyel kesitten yapılır. Baş çevresi BPD ve FOD kullanılarak formülle hesaplanabildiği gibi elektronik olarak çizilerek de ölçülebilir. Birçok çalışmada menstrüel yaşın tahmininde en güvenilir parametrelerden birinin tek başına baş çevresi olduğu gösterilmiştir (29,30,31,32). Diğer parametrelerde olduğu gibi baş çevresinde de menstrüel hafta arttıkça değişkenlik artmaktadır. Değişkenlik 20. haftanın altındaki gebeliklerde 1 hafta iken, gebeliğin 3. trimesterinde 3-4 haftaya yükselmektedir.

2.5.3.FEMUR UZUNLUĞU

Tüm uzun kemikler için normogramlar yayınlanmıştır. Büyüklüğü ve ölçme kolaylığı nedeni ile FL, menstrüel yaş tahmininde diğer uzun kemiklere göre tercih edilir. Kemik gelişimi bozukluklarında yaş tahmini için kullanılmaz. Çalışmaların çoğu femur uzunluğunun erken ikinci trimesterde menstrüel yaşı doğru tahmin ettiğini bulmuştur. Jeanty ve ark. gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri boyunca femur uzunluğuna dayalı tahmin değişkenliğinin 2,1 hafta ile değişmez olduğunu rapor etmişler, femur uzunluğunun 40. haftada da 14. haftada olduğu kadar doğru olduğunu öne sürmüşlerdir (33). Hill ve ark. menstrüel yaş tahmininde tüm bireysel parametrelerden en geçerli olanın femur uzunluğu olduğunu bulmuşlardır (34). Hadlock, Benson ve Doubilet gibi araştırmacılar ise menstrüel yaş tahmininde doğruluk yönünden femur uzunluğunun geç üçüncü trimesterde yaklaşık 3,5 hafta ile pik değişkenliğe ulaşarak, kabaca diğer parametrelere eşit olduğunu bulmuşlardır (32,35).

2.5.4.KARIN ÇEVRESİ

Abdominal çevre ölçümü, karaciğerin fetal abdomenin transvers aksiyel görüntüsünden yapılır. Ölçüm, transvers (D1) ve anteroposterior çap (D2) ölçülüp $(D1+D2) \times 1,57$ formülü ile veya elektronik olarak çizilerek de yapılabilir. Abdominal çevre, dört temel ultrason ölçümünden genellikle rapor edilen en büyük değişkenliğe sahiptir. Doubilet ve Benson, gebeliğin geç üçüncü trimesterinde 4.5 hafta farklılık rapor etmişlerdir (32). İntrauterin gelişme geriliği veya makrozomi gibi gelişim patolojisi bulunan olgularda AC ile menstrüel hafta değerlendirmek hatalı sonuçlara neden olabilir.

2.6 KROMOZOMAL HASTALILAR

Kalıtsal hastalıklar, tedavisi mümkün olmayan ancak toplumlar arasında farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Canlı doğan her 100 bebekten ortalama 3'ünde konjenital bir anomali bulunur, bu anomalilerin çoğu zaman nedeni bilinmez. Canlı doğan bebeklerin yaklaşık %3'nün yaşamını etkileyen doğumsal yapı bozukluklarının daha çok kalıtsal hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde kalıtsal hastalıkların, özellikle de kromozom anomalilerinin saptanması erken teşhis, genetik danışma ve gerekirse gebeliğin erken sonlandırılması için endikasyon oluşturmaktadır (36).

Spontan düşük olgularının %50-60'ında kromozom anomalisi saptanmaktadır. Böylece majör kromozom anomalilerinin genellikle fetusun canlı doğumuna izin vermediği sonucu ortaya çıkmaktadır. Canlı doğumların ise yaklaşık 1/160'ında kromozom anomalileri saptanmaktadır olup doğumsal yapı bozukluklarının yaklaşık %6'sının nedeni kromozom anomalileridir (37).

2.6.1 DOWN SENDROMU

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulguları ilk defa İngiliz Doktor John Langdon DOWN tarafından 1866'da tanımlanmıştır (38). Down sendromu spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i bir yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan Down sendromlu vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve malignansiler gelir. Ölümünün %10'u lösemi ve diğer malignansilerdendir. Down sendromu 700 doğumda bir görülmeyle birlikte özellikle anne yaşı arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik ayrılımadaki başarısızlık, bu olaydan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda Trizomi-21 için radyasyon ve viral ajanların bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmektedir (38,39).

2.6.2 DOWN SENDROMU'NUN SİTOGENETİK TİPLERİ

2.6.2.1 REGÜLER TİP DOWN SENDROMU (TRİZOMİ-21)

Tüm hastaların % 94'ünü oluşturur ve kromozom yapısı 47,XY+21 ve 47,XX+21 şeklindedir. Mayotik bölünmede 21 numaralı kromozomun ayrılmasındaki başarısızlık olarak tanımlanır. Bu vakalarda 3 adet 21 numaralı kromozom mevcuttur (38, 40).

2.6.2.2 TRANSLOKASYON TİPİ DOWN SENDROMU

Tüm hastaların %3.6'sını oluşturur. Fazla olan 21 numaralı kromozom sıklıkla D grubu (13-14-15), nadiren 46 XX,t(13q;21q) ve 46 XY,t(13q;21q) gibi G grubu (21-22) kromozomlardan birisi ile translokasyon oluşturur (38, 40).

2.6.2.3 MOZAIK TİP DOWN SENDROMU

Tüm hastaların %2.4'ünü oluşturur. Normal hücre dizileri yanında 46 XX / 47 XX+21 ve 46 XX / 46 XX+13/21 gibi trizomik hücre dizileri vardır. Genel olarak Down sendromu sitogenetik tipleri ile mental retardasyon ağırlığı arasında kesin bir ilişki yoktur. Down sendromlu çocuklar geç öğrenip çabuk unutulurlar, zeka düzeyleri 20-85 civarındadır. Ortalama boyları 140-160 cm'dir (38, 40).

Prenatal tanı için başvuran ailelerde, daha önceki Down sendromlu çocuğun sitogenetik tipinin bilinmesi hem hastaya kesin tanı konulması hem de ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Down sendromunun prenatal tanısı ancak karyotipleme ile kesinleşir.

2.6.3 PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI

Prenatal tanı endikasyonu gerektiren risk grubundaki hastalar şöyle sıralanabilir:

2.6.3.1 İLERİ ANNE YAŞI

Maternal yaş artımı (35 yaş ve üstü) ile kromozomal düzensizlik riski artmakta ve en sık olarak da Down sendromu görülmektedir (41,42), (Tablo 1).

Anne Yaşı	Down Sendromu Riski
20	1/1667
25	1/1250
30	1/952
35	1/385
40	1/106
45	1/30

TABLO-1: Anne yaşı ile Down sendromu riski arasındaki ilişki

2.6.3.2 ANOMALİLİ BEBEK DOĞURMA ÖYKÜSÜ

Daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olan hastalarda, ikinci bebeğin kromozomal anomali riskinin değerlendirilmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Daha önceden Down sendromlu bebeği olan annelerde eğer bebeğin karyotipi 47,XX+21 veya 47,XY+21 ve anne yaşı 25'in altında ise Down sendromunun tekrarlama riski %1-2'dir. Fakat aynı anne 33 yaşından sonra tekrar gebe olursa yaşa bağımlı olarak risk artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı daha önceden anomalili bir çocuk doğurmuş gebelere anne yaşına bakılmaksızın, invaziv prenatal tanı işlemleri yapılmalıdır (43).

2.6.3.3 TEKRARLAYAN ABORTUS ÖYKÜSÜ

Gebeliklerin yaklaşık %15-20'sinin düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir, ancak kadınların çoğunlukla erken dönemdeki düşükleri fark edememeleri nedeniyle bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tekrarlayan fetal kayıp hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili bebeğe sahip olma riskinin arttığı vurgulanmıştır (44,45). Luteal faz yetmezliği gibi özel bir nedene bağlanamayan 2 veya daha fazla sayıda spontan abortus hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili fetusa sahip olma riski artmıştır. Anne ve baba gebelik öncesi dönemde genetik açıdan incelenmelidir (45).

2.6.4 PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Prenatal tanının başlangıcı 1966'da Steele ve Breg'in bir fetusun kromozom yapısının, amniyotik sıvıdan alınan kültür yapılmış hücrelerin analizi ile belirlenebileceğini göstermesiyle başlamıştır. Genetik hastalıkların önlenmesi ise 1970'lerden itibaren gündeme gelmiştir (46). Prenatal tanıda temel amaç; yaşam süresi kısıtlı, tedavisi olanaksız, ağır bedensel ve zihinsel defektlere yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için güvence vermektir. Ayrıca tedavisi mümkün olmayan fetal sağlık problemlerini gebeliğin erken dönemlerinde belirleyip gereğini yapmaktır (47, 48). Fetal tıbbın en önemli özelliği doktorun hasta ile doğrudan temas edememesidir. Bu nedenle özel görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır. Diğer önemli bir husus ise fetusa yapılacak müdahalelerin anne üzerinden yapılması gerekliliğidir, çünkü fetusa başka bir erişim şekli yoktur. Anne üzerinden yapılacak müdahaleler veya yaklaşımlar anneyi doğrudan etkileyecektir. Prenatal tanıda kullanılacak yöntemin olabildiğince non-invaziv olması tercih edilmelidir. Ultrasonografi ve anne kanı ile yapılan incelemeler non-invaziv olarak kabul edilmektedir (48).

2.6.5 İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Maternal serumda alfa-fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeylerinin ölçümüne dayanan üçlü tarama testi 1980-1990'lı yıllar arasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Üçlü tarama testi ile %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %60 civarındadır. İkinci trimester (16-20. haftalar arası) üçlü tarama testinde Down sendromu haricinde anöploidi, trizomi-18, triploidi ve seks kromozom anomalilerini de tespit etmek mümkündür (49, 50). Cuckle'nin yaptığı metaanalizde hCG ve AFP kullanılarak 2. trimesterde Down sendromu yakalama oranı %62 olarak bildirilmektedir (51). Bu iki parametreye uE3 eklendiğinde oran %65, İnhibin-A eklendiğinde ise oranın %72 düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir.

2.6.5.1 ALFA-FETOPROTEİN

Alfa-fetoprotein 590 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. İntrauterin dönemde ilk olarak yolk sak hücrelerinde üretilir, sonra fetal karaciğer tarafından sentez edilir. Serumundaki AFP'nin 5 ve 12. haftalar arasındaki kaynağı anne karaciğeri, amniyon sıvısındaki AFP'nin kaynağı yolk saktır. Bunun dışında gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. Amniyotik sıvıda AFP'nin esas kaynağı fetal idrardır. En yüksek seviyesine 12-14. haftalarda ulaşır ve ondan sonra her hafta %12 oranında azalır (53). Maternal serum AFP düzeyi ise 32. haftaya kadar yavaş yükselir, sonradan düşer

ancak gebelik boyunca fetal seruma oranla çok düşük düzeydedir. Fetal serum AFP düzeyi, amniyotik sıvı AFP'nin yaklaşık 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50.000-100.000 katıdır (52, 53). Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi %75-96 transplental diffüzyon, %6-10 membran diffüzyonu ile olmaktadır. Maternal serum AFP düzeyinde 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar haftada %15'lik artış olduğu için test yapılırken gebelik haftasında yapılacak bir hata yanlış sonuç çıkmasına sebep olur. Anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon vardır (54). Açık nöral tüp defekti (NTD), omfalosel, gastroşizis, Meckel-Gruber sendromu, renal agenezi, duodenal atrezi, diyafram hernisi, teratom, konjenital hidronefroz gibi durumların yanında amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme, abortus imminens, fetal ölüm, preeklampsi, oligohidramniyos, ikiz gebelik gibi durumlarda da maternal serum AFP artmaktadır (55).

Maternal serum AFP bir tarama testidir. Tarama testi için en uygun zaman 16. ve 18. haftalardır. Çünkü bu haftalarda normal gebelerle NTD olan gebeler arasındaki fark en fazladır. Ancak 15-22. haftalar arasında da taramada kullanılabilir. NTD taramasında günümüzde kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2.5 mutlak eşik değer (MoM)'dur. Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri normalden daha düşüktür. Wald ve Cuckle AFP'nin normal populasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde bu değer 0.75 MoM olduğunu göstermişlerdir (56). Down sendromlu fetuslarda AFP düşüklüğü fetal karaciğerden yetersiz senteze bağlanmaktadır. Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6.8 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40'dır. Bunlara hCG ve uE3 eklenmesi ile yapılan üçlü tarama testi daha yüksek yakalama oranlarına sahiptir. Down sendromu riskinin yüksek olduğu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 düzeyi ortalamanın düşük, hCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır. Her üç parametrenin yaşla korelasyonu sonucu Down sendromu saptama oranı %60-65'lere çıkmaktadır (52).

Üçlü tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri toplumlar ve ırklar arasında farklılık gösterebildiğinden testlerin uygulanması sırasında uygun populasyon kontrollerinin sağlanması gereklidir. Yapılan maternal serum tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, testin tekrarı yapılmamalıdır. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal markerlar normal populasyona yaklaşmakta ve testin tekrarı Down sendromu yakalama oranını azaltmaktadır (52).

2.6.5.2 UNKONJUGE ESTRİOL

Gebelikte, estriol 9. haftada fetal adrenal gland kökenli 16-dehidroepiandrosteron sülfatı androjene dönüştürülüp sonradan aromatize edilmesiyle elde edilir. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre düşüktür ve uE3 Down sendromu taramasında en az etkili markerdir (52).

2.7 İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ (GENETİK SONOGRAFİ)

Neredeyse tıbbın her alanında kullanılan ultrasonografi obstetrikte en fazla kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bugüne kadar bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle prenatal tanı yöntemleri içinde, fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun olarak kullanılan yöntemdir. Fetal anatomisinin incelenmesi ve malformasyonların ayırt edilmesi ultrasonografinin en önemli kullanım alanları arasındadır. Ancak ultrasonografinin tanısal değerinin en deneyimli ellerde bile %100'e ulaşmadığı bilinmelidir (57,58). Ultrasonografi incelemesi abdominal ve/veya vajinal yoldan yapılabilir. Prenatal tanı amacıyla en sık 15 ile 24. haftalar arası tercih edilmektedir. Herhangi bir şekilde artmış bir riski olmayan hastalarda rutin ultrasonografik taramanın optimal zamanı ise 18-23. haftalardır, çünkü bu haftalarda maternal serum tarama sonuçları elde edilmiş, erken gebelik problemleri açığa kavuşmuş, organogenezis tamamlanmış, maternal medikal problemlerin çoğu saptanmış, fetal hareketler başlamış ve fetusun neredeyse tamamı ekranda net olarak görülebilmektedir. Bu haftalarda anomalilerin belirlenmesi kolaydır ve ayrıca problem saptandığında gebeliğin sonlandırılması mümkündür (58,59).

Down sendromlu fetusların ultrasonografisinde gözlenen major fetal anomaliler; kardiyak anomaliler (atriyoventriküler septal defekt, membranöz ventriküler septal defekt, aort koarktasyon, çift çıkışlı sağ ventrikül, fallot tetralojisi), doudenal atrezi, kistik higroma ve hidrops fetalidir. Bu bulgular saptandığında trisomi 21 riski anlamlı derecede yükseldiğinden fetal karyotipleme önerilmektedir. Ayrıca normal fetuslarda da sıklıkla görülebilen, trisomi 21'li fetuslarda daha sık görüldüğü için Down sendromunun ultrasonografik belirteçleri olarak kabul edilen işaretler mevcuttur. Bu işaretlerin en sık kullanılanları arasında ense kalınlığı, nazal kemik yokluğu ya da hipoplazisi, kısa femur, ekojen bağırsaklar, ekojenik intrakardiyak odak, pyelektazi, hafif derecede ventrikulomegali, geniş pelvik açı, klinodaktili, koroid pleksus kisti, tek umbilikal arter, artmış frontotalamik mesafe sayılabilir. Ayrıca prenatal ödem, aberran sağ subklavyen arter, perikardial mayi artışı, trikuspit yetmezliği gibi ekler yapılarak taramanın duyarlılığı arttırılmaya çalışılmaktadır (60).

2.7.1 DOWN SENDROMU ULTRASONOGRAFİK BELİRTEÇLER

2.7.1.1 ENSE KALINLIĞINDA ARTIŞ

Ense kalınlığı ölçümü standart posterior fossa ve serebellum ölçüm planında yapılır. Net olarak görülen oksipital kemik dış kenarından cilt dış kenarına kadar olan mesafe ölçülür, 6 milimetre (mm) ve daha üzeri patolojik kabul edilir. Bu eşik değerinde %40 duyarlık ve %0.1 yanlış pozitiflik bildirilmiştir. Bu sınırı 5 milimetreye çekerek duyarlığın, yanlış pozitiflerin sayısında anormal bir artış görülmeden arttırılabileceği öne sürülmüştür (61). Beş mm eşik değer için pozitif prediktif değer (PPD) 38.7 olarak verilmiştir (61).

2.7.1.2 HİPEREKOJENİK BARSAKLAR

Bağırsakların standart 3.5 – 5 MhZ konveks abdominal prob ile yapılan ve mümkün olduğunca post-processing işlemlerinin kullanılmadığı bir sonografik taramada en az kemik kadar hiperekojen görülmesi demektir. Prob frekansı arttıkça hiperekojenite sıklığı artar. Anöploidi yanı sıra başta sitomegalovirüs olmak üzere intrauterin enfeksiyonlarda, intrauterin gelişme kısıtlılığında, intraamniotik kanamada ve kistik fibroziste de barsaklarda ekojenite artışı gözlenebilir. Pozitif prediktif değeri 6.7 – 22.5 olarak bildirilmiştir (61, 62).

2.7.1.3 KISA FEMUR ve HUMERUS

Femur ve humerus ölçümü proba yakın olan kemikte büyük büyültmede ve hafif oblik pozisyonda yapılır. Sadece diafiz ölçülür. Uzun kemiklerin kısa olup olmadığı kararı genellikle ölçülen / beklenen uzunluk oranından belirlenir. Bu oranın femur için 0.91, humerus için 0.90 veya daha küçük olması patolojik kabul edilir (62). Pozitif prediktif değer, kısa femur için 1.2 ile 5.5, kısa humerus için 5.1 ile 13.4 olarak verilmiştir (61, 62).

2.7.1.4 PYELEKTAZİ:

Fetal abdomenin transvers kesitinde renal pelvisin ön arka çapı ölçümünün 4 mm veya daha fazla bulunması halidir. Down sendromlu fetusların %17-25'inde normal fetusların %2.8'inde pozitif bulunmuştur (62,63). Ortalama PPD değeri 1.5 ile 5.2 arasında verilmektedir (61, 62).

2.7.1.5 İNTRAKARDİAK EKOJENİK ODAK

Kalpte papiller kasların mineralizasyonu sonucu oluşan genellikle sol ventrikül yerleşimli hiperekojenik odaklardır. Hiperekojenite en az kemiğinki kadar olmalıdır. En iyi apikal 4 kadran kesitinde ve fetal eko için ayarlanmış cihazda tesbit edilebilir. Konum (sağ – sol), ekojenite derecesi ve sayının öploidi riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Öploidi beyaz ırkta %5-8, Asya kökenlilerde %30, anöploidi fetuslarda %16 ile %39 arası sıklıkla bildirilmiştir (64). Pozitif prediktif değer 1.4 ile 5.4 arasında verilmektedir (61, 62).

2.7.1.6 HAFİF DERECEDE VENTRİKULOMEGALİ

Fetal başın transvers aksiyal kesitinde lateral ventrikül atrial çapının 10-15 milimetre aralığında ölçülmesidir . Duyarlılığı %5.7 ile %14.5 arasında yanlış pozitifliği %0.1 olarak bildirilmiştir (65).

2.7.1.7 KLİNODAKTİLİ

Parmağın orta falanksının hipoplazisi veya yokluğu olarak tanımlanır. Ultrasonografide fetal el uygun büyütmede ve 5 el parmağı da açık iken değerlendirilmelidir. Elde 5. parmakta klinodaktili normal fetusların %3.4'ünde gözlenirken, trisomi 21'li fetusların %18.8'inde gözlenir. Pozitif prediktif değer 5.6 olarak bildirilmiştir (66,67).

2.7.1.8 TEK UMBLİKAL ARTER

Tek umblikal arter fetal umblikal kordda ve mesane çevresinde umblikal arterlerden birinin yokluğudur. Umblikal arterin değerlendirilmesi transvers veya longitudinal kesitlerde kordun kendisinden yapılabileceği gibi kordun fetal abdomene girdiği noktada ve iliak arterlerden dallanmalarından dolayı fetal mesane çevresinde de yapılabilir. Gerekirse renkli Doppler ultrasonografi ile akım gözlenebilir. İzole tek umblikal arterin fetal anöploidi ile önemli bir ilişkisi saptanamamıştır ancak bu fetuslarda renal, kardiyak anomaliler ve düşük doğum ağırlığı ile kuvvetli ilişki gözlenmiştir (68).

2.7.1.9 GENİŞ İLİAK AÇI

Down sendromlu bebeklerde iliak açısı normal bebeklerden daha geniştir. Alt abdomenin krista iliaka anterior superior seviyesinde transvers kesitinde her iki iliak kemiğinin arasındaki açının 90 dereceden büyük olması pozitif bulgu olarak değerlendirilmiştir (64). Ancak açı ölçüm seviyesine göre ciddi oranda değiştiği için inter ve intraobserver korelasyonu kötüdür. Bu bulgunun Down sendromlulardaki frekansı %36.8, buna karşın normal populasyonda yanlış pozitif oranı %12.8'dir (69). Bu sebeple Amerikan perinatologları tarafından en az kullanılan belirteç olarak bildirilmiştir.

2.7.1.10 FRONTOMAKSİLLER FASİYAL AÇI

Fetal baş sagittal kesitinde nazal kemik, vomer, palatinum ve frontal kemik belirlenir. Palatinum uzun ekseninde çekilen bir çizgi ile palatinum ön kenarından frontal kemiğe çekilen bir çizgi arasındaki açı frontomaksiller fasiyal açı olarak adlandırılır. Tam orta hat kesiti alınmalı ve vomere değil palatinum üst kenarına paralel bir hattan açı ölçümü yapılmasına dikkat edilmelidir. Normal fetuslarda ortalama 83.9 derece, 95. persantil 88.5 derece olarak bildirilmiştir. Trisomi 21'li fetuslarda ortalama açı 89.4 derece ve açının 95. persantilin üzerinde olma sıklığı %65.2 olarak verilmiştir (70). Henüz geniş çalışmalarla etkinliği test edilmemiştir.

2.7.1.11 ABERRAN SAĞ SUBKLAVYEN ARTER

Genişletilmiş fetal kalp taraması esnasında kullanılan 3 damar trakea kesitinde renkli Doppler ile transvers aortik arkın inen aort ile birleştiği yerden çıkarak trakea ve özefagusun posteriorundan sağ kola doğru seyreden bir arter olarak belirlenir. Görülme sıklığı normal fetuslarda ortalama olarak %1.4, trisomi 21'li fetuslarda %37.5 olarak bildirilmiştir (71). Bu belirtecin etkinliği de henüz geniş çalışmalar ile kanıtlanmış değildir.

2.7.1.12 NAZAL KEMİK HİPOPLAZİSİ veya YOKLUĞU

Nazal kemik gelişimi gebeliğin 6. haftasında nöral krest hücre topluluğu şeklinde başlar. Nazal kemikler, aralarında açıklık olan iki ayrı yapı şeklinde gelişirler. Aralarındaki bu açıklık gebelik haftası ilerledikçe progresif olarak daralır. Nazal kemikler intramembranöz kemikleşme göstermekte olup radyografik ve histolojik çalışmalarda ilk kemikleşme noktalarının en erken 10,6. gestasyonel haftada (CRL 42 mm iken) görüldüğü bildirilmiştir (72,73,74). 15-22. gebelik haftaları arasında ultrasonografik olarak fetal başın sagittal kesitinde ölçülen fetal nazal kemik uzunluğunun 2.5 mm ve daha altında olması nazal kemik hipoplazisi, nazal kemiğinin izlenememesi nazal kemiği yokluğu olarak adlandırılır.

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 doğum sonrası 7 ay ile 35 yaş arası dönemde yapılan antropometrik çalışmada, olguların % 49,5'inde burun kökü derinliğinin kısa olduğu gösterilmiştir (75). Benzer şekilde 12- 25. haftalarda düşükle sonuçlanmış 105 trizomi 21'li fetusun postmortem röntgenleri çekildiğinde olguların %32,4'ünde nazal kemik yokluğu, % 21,4'ünde ise nazal kemiğin hipoplazik olduğu tespit edilmiştir (75).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, Trizomi 21 taramasında nazal kemik incelemesinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve invazif test ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (76). Nazal kemik yokluğu, hipoplazi veya geçikmiş ossifikasyona bağlanmaktadır (77). Kemiğin oluşması çevreleyen fonksiyonel matrikse bağlıdır. Trizomi 21'li fetüslerde yapılan histolojik çalışmalarda kemiğin ekstrasellüler matriks yapısında bozukluklar saptanmıştır. Genin yapısındaki bozukluktan kaynaklanan süperoksit dismutaz artışı, hyalüronik asit artışına yol açmaktadır. Süperoksit dismutaz, hyalüronik asitin serbest radikallere parçalanmasını önleyerek artışına yol açar. Trizomi 21'lilerde tip 6 kollajen de normalden daha fazla bulunmaktadır.

Normal kromozom yapısına sahip fetüslerde burun kemik yokluğuna %0.5-1 oranında rastlanmaktadır (78). Cicero ve ark., 11-14. haftalarda 5918 fetüsü incelemiş ve %99 oranında fetal profili görüntüleyebilmişler (79). Normal kromozom yapısına sahip fetüslarda, etnik kökene göre nazal kemik hipoplazisinin veya yokluğunun prevalansı değişkendir. Cicero ve ark., Kafkas kökenli fetüslardaki %0.5 oranına karşılık, kökeni Afrika-Karayıplı olan fetüslerin %8.8'inde nazal kemiğin olmadığını yada hipoplazik olduğunu ve bunun Afrika-Karayip kökenli hastalarda bu işaretin kullanılışlığını sınırladığını bildirmişler (80).

Fetal nazal kemik varlığı veya yokluğunu değerlendirmek için üç boyutlu ultrasonografinin katkılarının araştırıldığı bir çalışmada, Benoit ve Chaoui ve ark. iki boyutlu ultrasonografi ile nazal kemiğin olmadığı yada hipoplazik olduğunu saptadıkları 20 trizomi 21'li fetus içinde 9 fetusun üç boyutlu tetkiklerinde, nazal kemiklerin bunlardan altında iki taraflı, üç fetusda ise tek taraflı olarak bulunmadığını ortaya koymuşlardır (81).

Down Sendromlu 105 hastada doğum sonrası 7 ay ile 35 yaş arası dönemde yapılan antropometrik çalışmada, olguların % 49,5'inde burun kökü derinliğinin kısa olduğu gösterilmiştir (82). Tuxen ve arkadaşlarının düşük ile sonuçlanmış 33 Down sendromlu fetusda 8 tanesinde bilateral, 2 tanesinde tek taraflı nazal kemik hipoplazisini olduğunu göstermişlerdir (83). Zoppi ve arkadaşlarının 5.332 fetus ile yaptıkları çalışmada, olguların %99'unda nazal kemik ölçümü yapılmış, nazal kemik izlenmemiş oranları ise; normal fetuslarda % 0,6, trizomi 21'li fetuslarda %70 olarak bulunmuştur (84).

Minderer ve ark. 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 kıvrıktır (85).

Nicolaides ve ark. yaptıkları bir çalışmada 15-22. gebelik haftası arasındaki Down sendromlu fetüslerin neredeyse 2/3'ünde burun kemiği göremediklerini bildirmektedir. Ultrasonografide burun kemik saptandı ise fetüsün Down Sendromu olma olasılığı 1/3 oranında azalmaktadır (86).

Viora ve ark. 18 Down sendromlu fetusun 10 tanesinde ultrasonografide nazal kemiğinin izlenmediğini bildirmişlerdir (87). Cicero ve ark. gebeliğin 15-22 haftalarında trizomi 21 olgularında %61.8, normal fetuslarda ise %1.2 oranında nazal kemiği hipoplazik (<2.5 mm) olarak saptamışlardır (88).

Vintzileos ve ark. genetik ultrasonografi için başvuran fetuslarda nazal kemik ossifikasyonunun önemini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir; trizomi 21'li 29 fetus, 102 öploid fetus ile karşılaştırılmıştır. Nazal kemik yokluğu trizomi 21'li fetusların %41'inde görülürken, öploid fetusların hiçbirinde görülmemiştir. Yazarlar 5. persentil veya mutlak eşik değerler altındaki ölçümlerin anöploidi işareti kabul edilmesini önermektedir (89).

Sonuç olarak, nazal kemiğin yokluğu trizomi 21 için önemli bir belirteçtir. Trizomi 21 taramasında olasılık oranı belirlenirken bu faktörün de göz önüne alınması gereklidir (90). Kullanımının kolaylığı ve güvenilir olması, yanlış pozitifliği azaltıp yüksek tespit oranları sağlayabilmesi ile güncel bir parametre olarak burun kemik yokluğunun klinikte etkin bir şekilde kullanımı önerilmektedir (91).

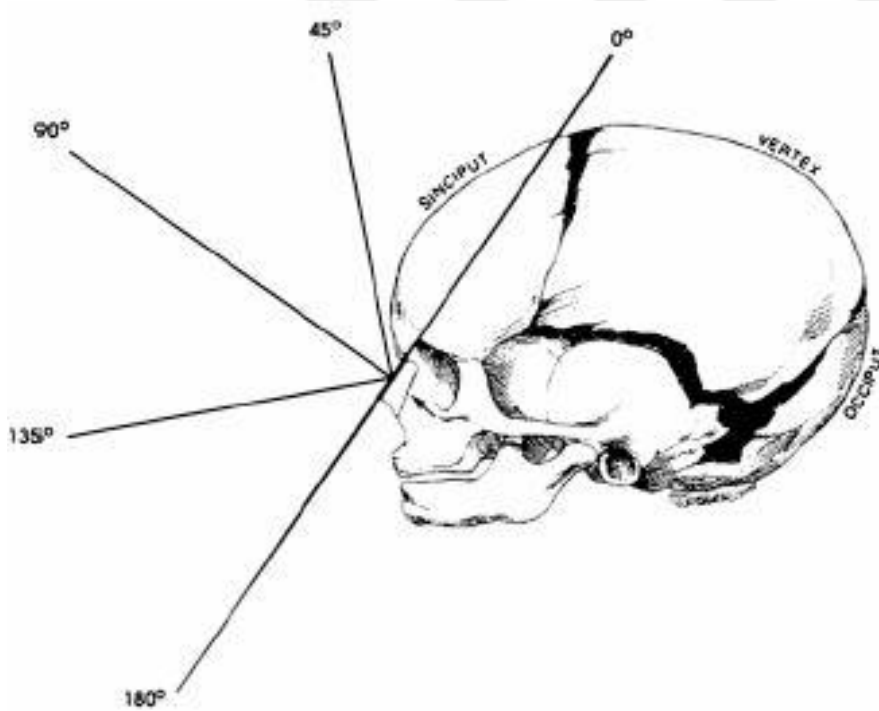


2.7.2 NAZAL KEMİK ÖLÇÜMÜ

Nazal kemik ölçümü birinci ve ikinci trimesterlerde yapılabilir. Nazal kemik ölçümlerinde standardizasyon için, dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır;

1. Ekrandaki görüntü sadece fetal baş ve üst toraksı içermelidir.
2. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalıdır.
3. Fetal yüz transduserine bakmalı ve ultrason probu nazal kemik ile paralel konumda olmalıdır (47).

Görüntüleme nazal kemiklerin uzun aksına paralel yapıldığında vizualizasyonları oldukça kolayken, pozisyon verilemediğinde izlenmeleri zor ya da imkansız olabilir. Basitçe nazal kemik varlığını tespit etmek için transduser yüzeyi, nazal kemiğin longitudinal aksına paralel olmalıdır. Bu durumda ultrases demeti doku ile 90 derece açı oluşturur (Resim 1). Bu açı 0 ya da 180 derece ise nazal kemik değerlendirilemez. İkinci trimesterde ise hafif oblik (45 ya da 135 derece) açılardırma ile nazal kemik sınırları daha net ayırt edilebilir (92).



Resim 1: Ultrason demetinin nazal kemik longitudinal aksıyla oluşturduğu açıların şematik görünümü

Nazal kemik üzerindeki cilt, özellikle ilk trimester ve erken ikinci trimesterde tamamen ekojen izlenir. Bu nedenle burnun ultrason görünümü 3 farklı ekojen çizgi şeklinde olmalıdır; Üstteki ekojen çizgi cilde ait, onun altında kalan daha kalın ve daha ekojenik olan çizgi ise nazal kemiğin görüntüsüdür (Resim 2). Bu iki çizgi eşittir işaretine benzer. Üçüncü ekojen çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı seviyededir ve burnun ucuna aittir. Eşittir işareti bulgusunda alt çizginin olmaması nazal kemiğin yokluğunu gösterir. Alttaki çizgi ince görünüyorsa, üstteki çizgiden daha az ekojenik ise nazal kemik ossifiye olmamıştır ve bu durum kemiğin yokluğu olarak tanımlanır (93).



Resim 2: Gebelik haftasına göre 21 hafta 5 gün ile uyumlu fetusda nazal kemik uzunluğu

2.8 GENETİK SONOGRAM PROTOKOLÜ

Down sendromu riskini belirlemek için tek başına veya kombine olarak kullanılan pek çok metod mevcuttur. Hepsinin ortak amacı Down sendromu tarama duyarlılığını arttırmak, öte yandan bunu mümkün olduğunca yanlış pozitifliği arttırmadan başarmaktır. Bu anlamda gebelikle-ilişkili plazma protein A ve hCG'yi de içeren ilk üç ay tarama testi %5 yanlış pozitiflikte %90'lara varan duyarlığı, aynı zamanda majör yapısal anomalilerin önemli bir kısmını erken dönemde teşhis etme kapasitesi nedeniyle Down sendromu taramasında tartışmasız birinci seçenektir. İkinci trimester genetik sonografi ile ilk trimester tarama testleri yaygın kullanım alanı bulmadan önce yaş ve/veya üçlü/dörtlü tarama testi ile yüksek riskli olarak tanımlanan gebelerde risk modifikasyonu için başarı ile kullanılmışlardır (94-100). Anne yaşı ileri, ancak üçlü test sonucu normal bulunan toplam 768 olgudan 673'ünde normal genetik sonografi, 95'inde anormal genetik sonografi saptanmış ve toplam 4 Down sendromlu (%4.5) olgunun tümünde genetik sonografi anormal, üçlü test riski orta derecede (1/190-1/1000) bulunmuş ve özellikle ara risk grubunda yüksek duyarlıklı bir genetik sonografi protokolünün etkinliği vurgulanmıştır (101).

Smith Bindman ve ark. tarafından yayınlanan bir metaanalizde genetik sonografi ile Down sendromlu fetusların %53'ünde ultrasonografik anormallik tanımlanabildiği ve invazif test kararının genetik sonografi sonucuna göre verilmesi halinde Down sendromu olgularının yaklaşık yarısının atlanacağını ileri sürmüşlerdir (102). Buna karşın Hobbins ve arkadaşlarının 7 merkezin sonuçlarından derledikleri bir çalışmada genetik sonografinin üçlü tarama testinde yüksek risk saptanan grupta ortalama duyarlığı %71.4 (%63.6-80) bulunmuş ve merkezler arasında genetik sonografi duyarlığında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (103).

İlk trimester tarama testi yapılan olgularda ikinci trimester genetik sonografinin katkısını araştıran bir çalışmada ilk trimester tarama testinin duyarlık ve yanlış pozitifliği sırasıyla %88.5 ve %4.2 bulunmuştur. Bu olgulardan pozitif bulunanlara invazif test önerilip geri kalan tüm negatif olgulara genetik sonogram uygulanıp, risk modifikasyonu da kişisel olabilirlik oranları metoduna göre yapıldığında duyarlık %6.1, yanlış pozitiflik %1.2 artarak toplam duyarlık %94.6, yanlış pozitiflik %5.3 olarak hesaplanmıştır. Şartlı ardışık metod uygulandığında yani genetik sonografi sadece ilk üç ay tarama testinde toplam riski 1/300 ile 1/2500 arasında bulunanlara önerildiğinde Down sendromu için toplam duyarlığın %93.3, yanlış pozitifliğin %4.9'a ulaştığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ilk üç ay tarama testinde bulunan risk göz önüne alınmadan herhangi bir sonografik belirtecin mevcudiyeti halinde

invazif test önerilmesi halinde toplam duyarlılığın %96.5, toplam yanlış pozitifliğin ise %17.4'e ulaşacağını bildirmişlerdir (104).

Yüksek riskli popülasyonda genetik sonografinin esas etkinlik alanı duyarlıktan ödün vermeden yanlış pozitiflerin sayısını azaltmaktır. Yeo ve ark. üçlü tarama testi sonrası yüksek risk tanımlanan bir popülasyonda normal genetik sonogram sonrası olguların sadece %3'ünde amniosentez uygulandığını bildirmişlerdir (96). Aynı grubun diğer yayınlarında da yüksek riskli popülasyonda normal genetik sonogram sonrası Down sendromu riskinin güvenle azaltılabileceği vurgulanmıştır (99,100).



III. MATERYEL VE METOD

3.1 HASTA GRUBU

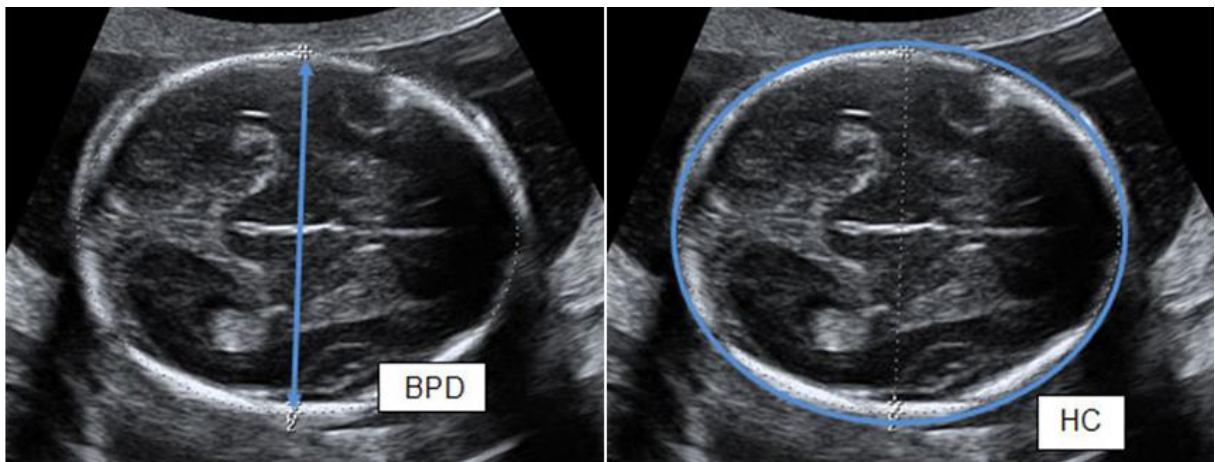
Ocak 2009-Eylül 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde değerlendirilip 18^{+0} - 23^{+6} gebelik haftalarında arasında olan, ikinci trimester anomali taraması ultrasonografisi için Radyoloji Anabilim Dalı Ultrasonografi (US) Ünitesine gönderilen ve detaylı fetal anomali taraması sırasında ultrason bulguları normal olan 2626 gebeye ait 2653 fetus retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi etik kurul komitesi tarafından onaylandı (Etik kurul No:2014/98).

3.2 ULTRASONOGRAFİK MUAYENE

Her fetus Voluson 730 Expert (General Electric, Waukesha, Wisconsin) ultrasonografi cihazında, 2- 6 MHz transabdominal transduser ile değerlendirildi. Sonografik inceleme sırasında BPD, HC, AC, FL, NK uzunluğu iki veya üçer defa ölçülerek en yüksek değerler kaydedildi. Her gebe için gebelik haftası (GH) kaydedildi.

3.3 FETAL BİYOMETRİK PARAMERELERİN ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Fetal baş ile ilgili ölçümler yapılırken talamus çiftlerinin ve kavum septum pellucidumun düzeyindeki transaksiyel görüntü planı kullanıldı. Biparietal çap ölçümü, talamus düzeyinde öndeki pariyetal kemiğin dış kenarından, arkadaki pariyetal kemiğin iç kenarına yapıldı (Resim 3). Baş çevresi fetal başın aynı transaksiyel görüntüsü kullanılarak elektronik elips kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yapılırken en uzun ön-arka planın kullanıldığına dikkat edildi (Resim 3).

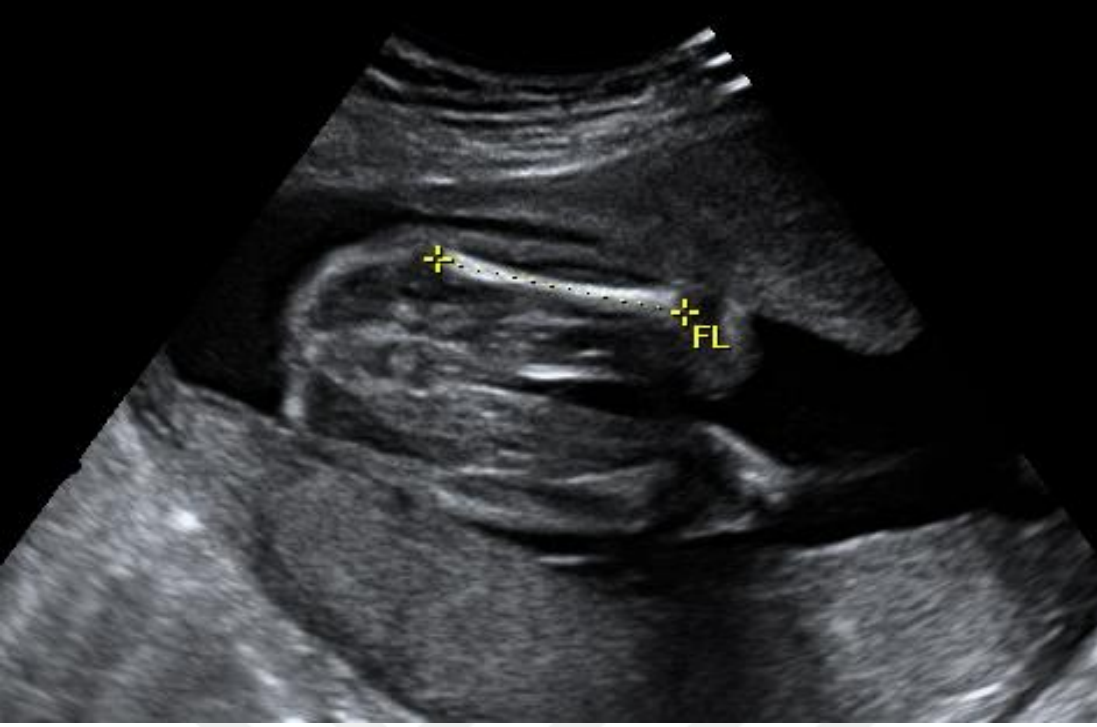


Resim 3: Biparietal çap ve baş çevresinin ölçümü

Abdominal çevre ölçümü, abdomenin midenin görüldüğü, portal venin sağ ve sol dallarına ayrıldığı transvers düzlemi kullanıldı (Resim 4). Femur uzunluğu ölçümü, diyafizın proksimal ucundan distal ucuna yapıldı (Resim 5). Ölçüm yapılırken femur başı ve distal epifiz ölçüme alınmadığına dikkat edildi. Aynı kesitte her iki femur görüldüğünde, femurdan ya da diğer kemiklerden oluşan akustik gölgelenme alttaki femurun olduğundan ufak ölçülmesine neden olabileceğinden ultrason probuna daha yakın olan femurun ölçümü yapıldı. Fetal biyometrik parametrelerin ölçümünden sonra detaylı fetal yapısal değerlendirme yapıldı.



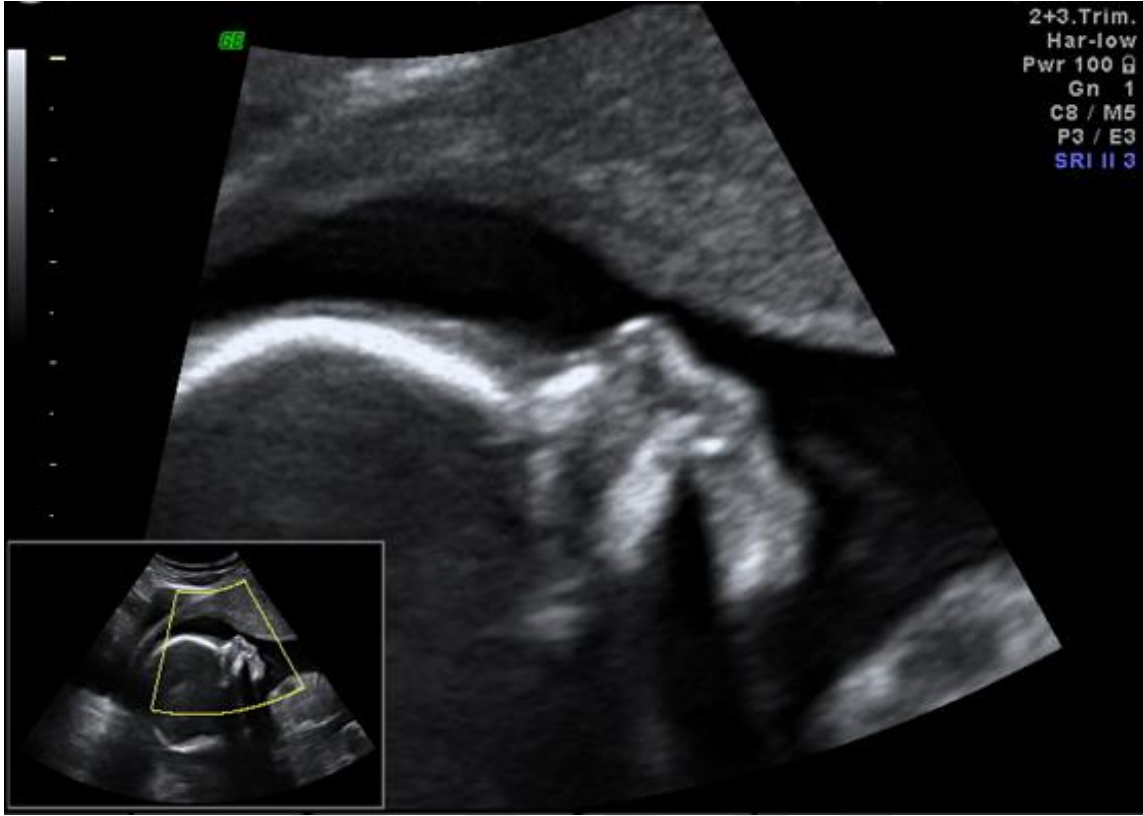
Resim 4: Abdominal çevrenin ölçümü



Resim 5: Femur uzunluğunun ölçümü

3.4 NAZAL KEMİK UZUNLUĞU ÖLÇÜMÜ

Nazal kemik uzunluğu fetusun nötral pozisyonundayken, yüz profilinde çene ve dudakların görüntülediği sagittal planda değerlendirildi. Ultrason ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimal dağıtacak şekilde ayarlandı. Nazal kemik uzunluğu ölçümleri yapılırken üç ekojenik hattın (nazal uç, nazal kemik üzerindeki cilt dokusu, nazal kemik) görülmesine dikkat edildi (Resim 6). Ölçüm yapılırken işaretlerin burun kemiğin en üst ve en alt uçlarına denk getirilmesine dikkat edildi (Resim 7). Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi. Bir veya daha fazla yapılan ölçümlerden en doğru kabul edileni alındı.



Resim 6: Sagittal planda üç ekojenik hat



Resim 2: Sagittal planda nazal kemik uzunluğunun ölçümü

3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tüm veriler SPSS 13.0 paket programına (*Sosyal bilimler için istatistik paket programı*) kodlanarak girildi. Sağlıklı 2653 olgunun verileri kullanılarak, gebelik haftasına göre NK ölçüm değerlerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri , standart sapmaları ve standart hataları hesaplandı. Her gebelik haftasındaki vaka sayısı ve frekansı hesaplandı. Her gebelik haftası için 5-10-25-50-75-90-95. persantilleri içeren referans değerler oluşturulup bölgemize ait bölge nomogramı oluşturuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu kolmogorog-smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım görmeyen veriler Spearman korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları ve p değerleri hesaplandı. İstatiksel olarak p değeri 0.05'den küçük anlamlı olarak kabul edildi. BPD, HC, AC, FL ve GH ile NK uzunluk değerleri arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemleri çıkarıldı.

IV- BULGULAR

Ocak 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde takip edilen ve ikinci trimester anomali taraması ultrasonografisi için Radyoloji Anabilim Dalına yönlendirilen ultrasonografi bulguları normal olan, nazal kemik uzunluğu ölçülebilen, normal sürmüş ve tamamlanmış toplam 2626 gebeye ait 2653 fetus çalışma kapsamına alındı. Uygun pozisyonun sağlanamaması sonucu nazal kemik uzunluğu ölçülemeyen ve ultrasonografik bulguları normal olmayan, kromozomal anomali şüphesi olan fetuslar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelerin yaşlarının ortalaması 30,02 ($\pm 5,78$) olup en az 17, en fazla 46'dır. Gebelerin 27 tanesinde ikiz gebelik mevcuttu. Toplam 2653 fetusun 159 tanesi 18-18+6. haftada, 214 tanesi 19-19+6. haftada, 528 tanesi 20-20+6. haftada, 599 tanesi 21-21+6. haftada, 563 tanesi 22-22+6. haftada, 583 tanesi 23-23+6. haftada değerlendirildi (Tablo 2). Toplam 2653 olgunun hepsinde BPD, HC, FL, AC ve NK uzunluk ölçümü yapıldı, GH kayıt edildi.

Gebelik haftası 18, 19, 20, 21, 22, 23 olan fetuslarda ortalama NK uzunluğu sırasıyla 5.5 \pm 0.85, 6.3 \pm 0.83, 6.6 \pm 0.81, 6.9 \pm 1, 7.1 \pm 0.86,7.6 \pm 0.89 ve minimum 4 mm ve maksimum 10.1 mm , ortalama 7.02 mm (± 0.95) olarak bulundu. Gebelik haftalarına göre NK uzunluğunun en az, en fazla ve ortalama değerleri elde edildi (Tablo 1). Fetusların NK uzunluğu ölçümleri 18, 19, 20, 21, 22, 23.'üncü gestasyonel haftalarda en az ve en fazla değerleri sırasıyla: 4,0–7,3 mm (\pm 0.73), 4,5–8.1 mm (\pm 0.67), 4,7–9.0 mm (\pm 0.74), 5,4–9.5 mm(\pm 0.72), 5,3–9.9 mm (± 0.70), 5,7–10.1 mm (\pm 0.76) olarak ölçüldü. Her gebelik haftası için 5-10-25-50-75-90-95. persantilleri içeren referans değerler oluşturuldu (Tablo 3).

Nazal Kemik Uzunluğu								
GH	Sayı	Frekans(%)	Ortalama	Median	Std. Sapma	Std. Hata	Min.	Maks.
18	159	6,0	5,5	5,4	0,73	0,05	4,0	7,3
19	216	8,1	6,2	6,2	0,67	0,04	4,5	8,1
20	532	20,1	6,6	6,6	0,74	0,03	4,7	9,0
21	600	22,6	7,0	7,0	0,72	0,02	5,4	9,5
22	563	21,2	7,3	7,3	0,70	0,02	5,3	9,9
23	583	22,0	7,8	7,8	0,76	0,03	5,7	10,1
Toplam	2653	100	7,0	7,0	0,95	0,01	4,0	10,1

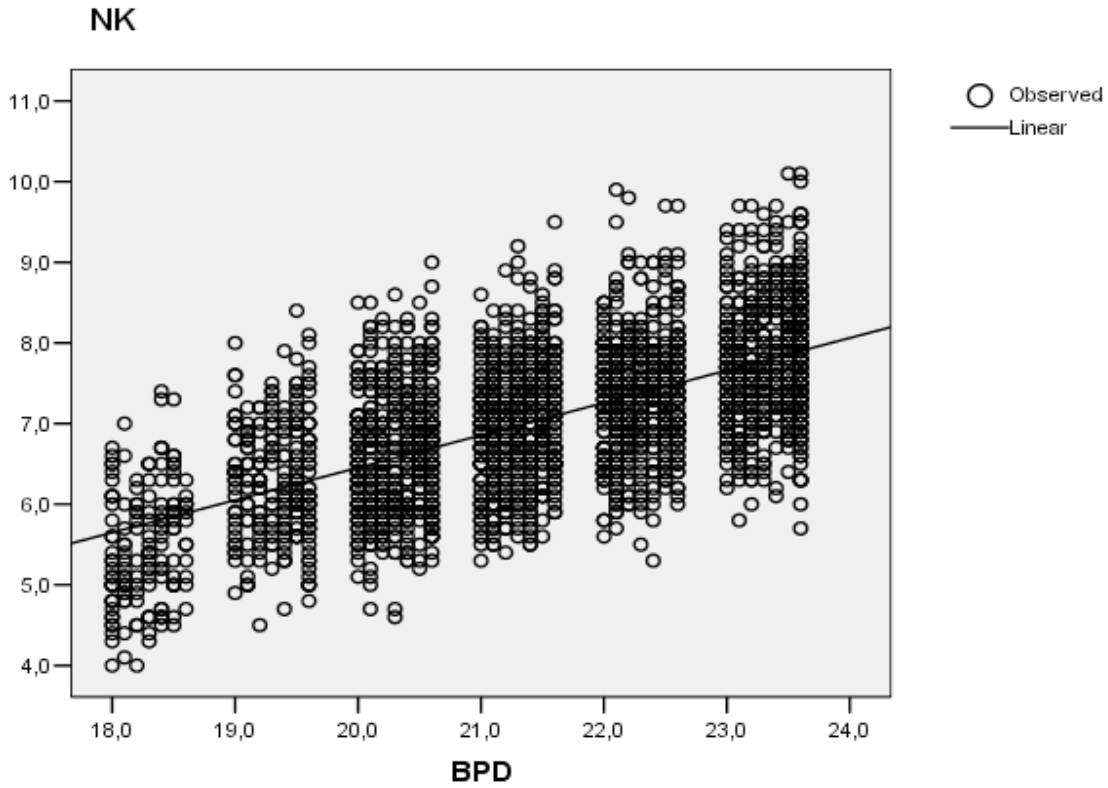
Tablo 2: Gebelik Haftasına göre fetal nazal kemik uzunluğu (mm) dağılımı

Gebelik Haftası	Persentiller						
	5	10	25	50	75	90	95
18	4,4	4,6	5,0	5,4	6,0	6,5	6,7
19	5,1	5,4	5,8	6,2	6,7	7,1	7,4
20	5,5	5,7	6,0	6,6	7,1	7,6	7,9
21	5,9	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,2
22	6,2	6,4	6,9	7,3	7,8	8,2	8,6
23	6,6	6,9	7,3	7,8	8,3	8,8	9,1

Tablo 3: 18-23. gebelik haftasında fetal nazal kemik uzunluğu (mm) persentilleri

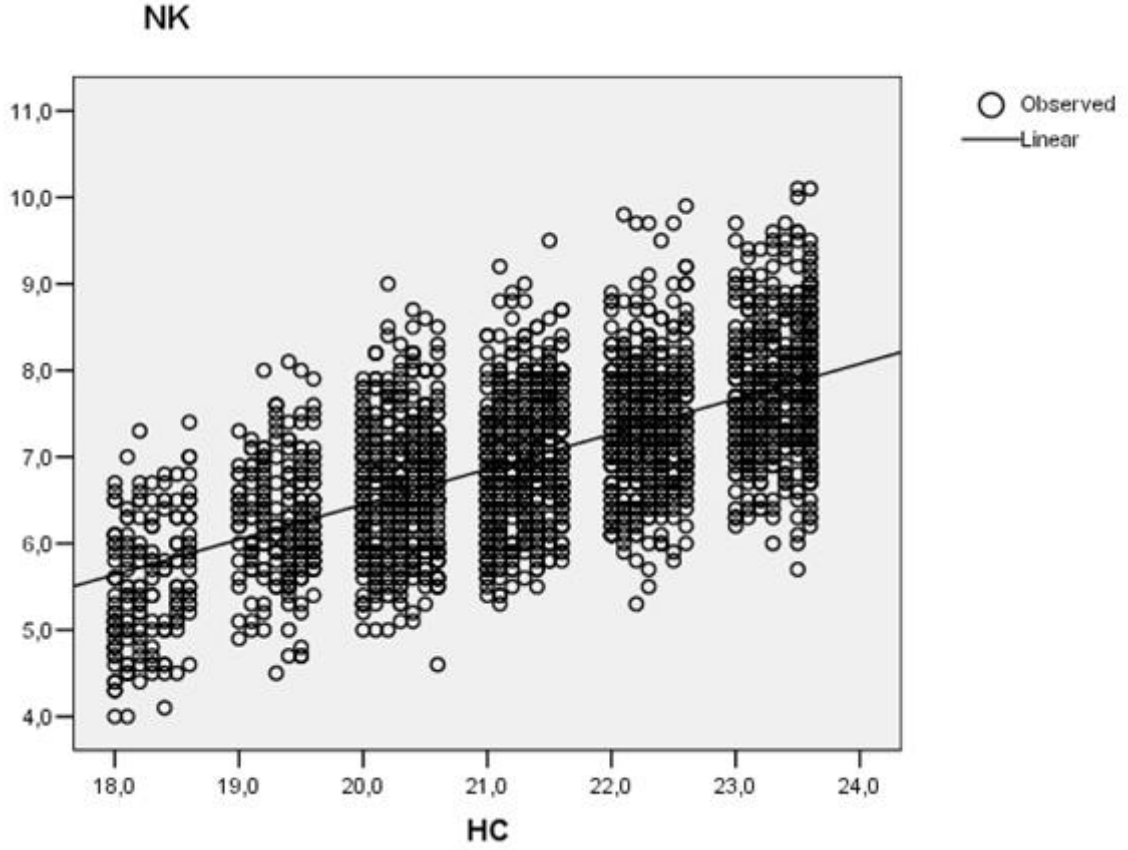
Olgularda, NK uzunluğu ölçüm değerleri, BPD, HC, FL, AC ve ilerleyen gebelik haftası ile birlikte lineer artış göstermektedir. Nazal kemik uzunluğu ile BPD, HC, FL, AC ve gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.001$).

Nazal kemik uzunluğu ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK = 1,591 + 0,402 \times BPD$, $R = 0,606$, $R^2 = 0,39$, $p < 0,001$ (Resim 7) olarak bulundu ve BPD ile NKU arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



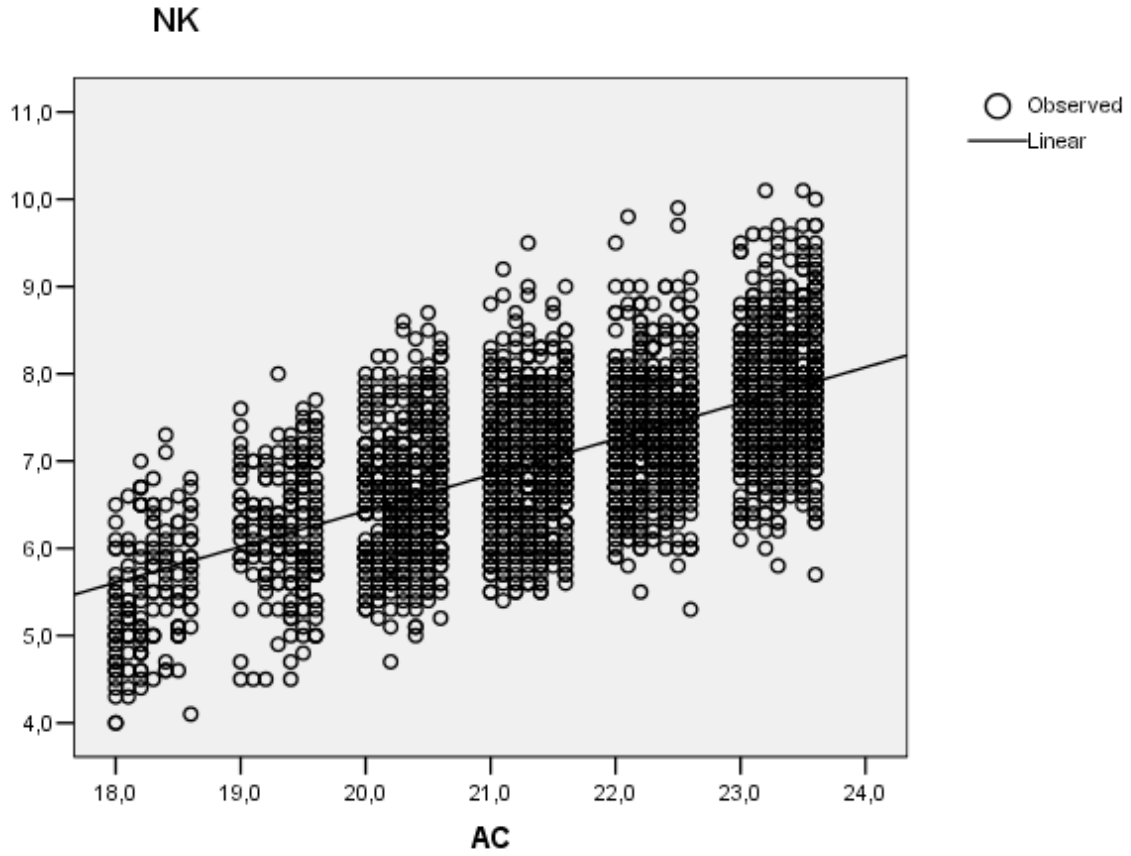
Resim 7: Bipariyatal çap ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

Nazal kemik uzunluğu ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemini: $NK=1,665 +0,406 \times HC$, $R=0,620$, $R^2=0,41$, $p< 0,001$ (Resim 8) olarak bulundu ve GH ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



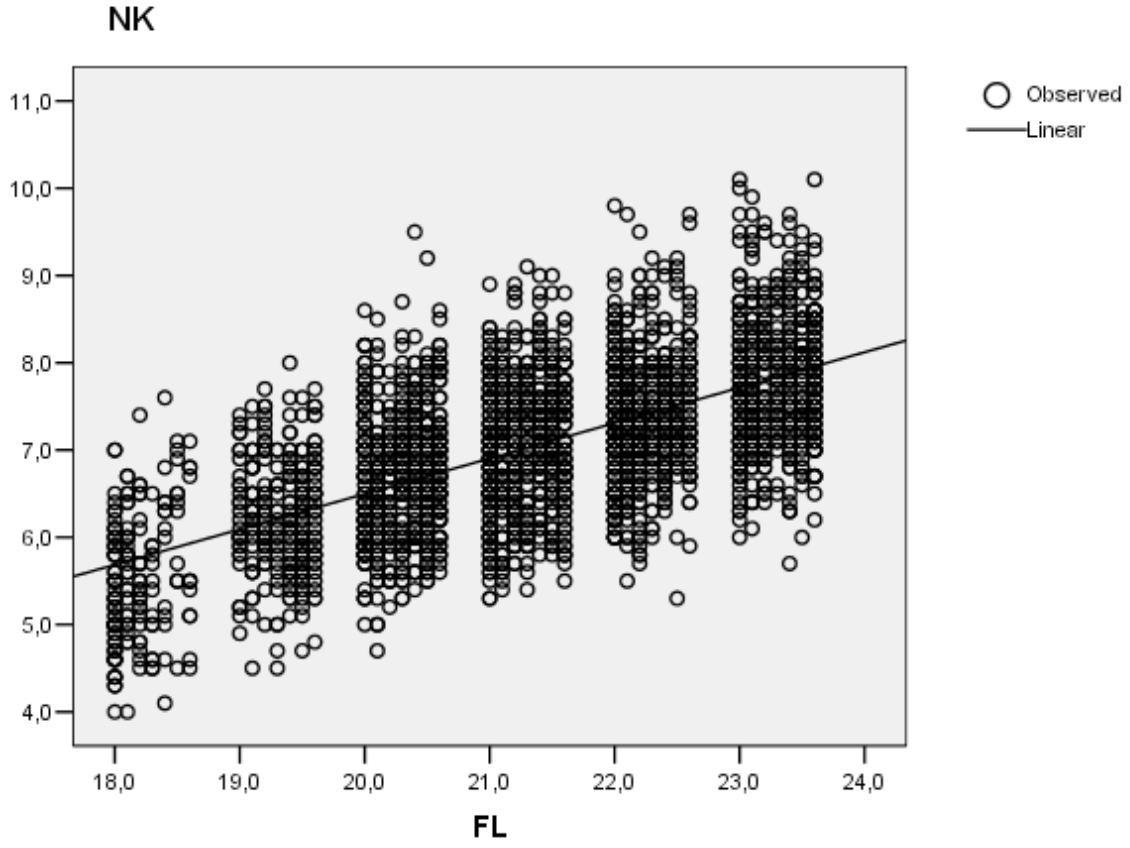
Resim 8: Kafa çevresi ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

Nazal kemik uzunluğu ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemini: $NK=1,796 +0,411 \times AC$, $R=0,609$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ (Resim 9) olarak bulundu ve AC ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



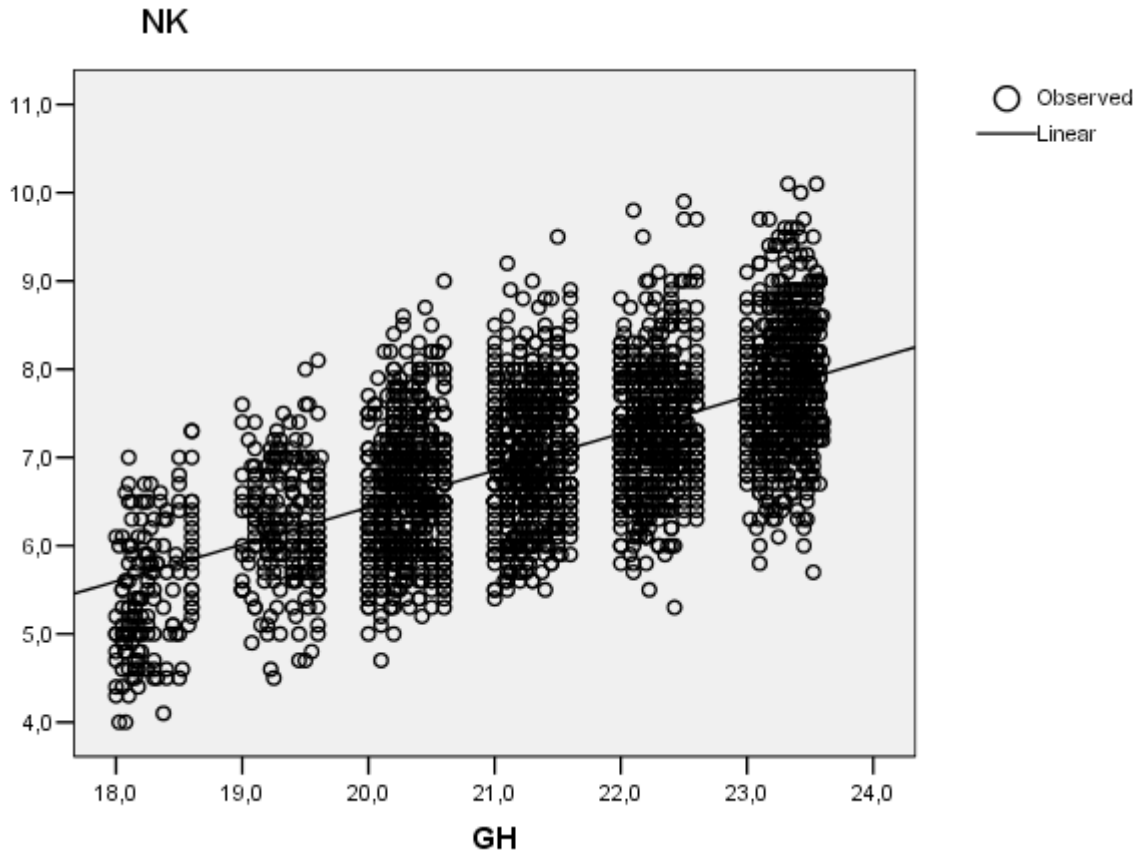
Resim 9: Abdominal çevre ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

Nazal kemik uzunluğu ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,618 +0,406 \times FL$, $R=0,608$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ (Resim 10) olarak bulundu ve FL ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

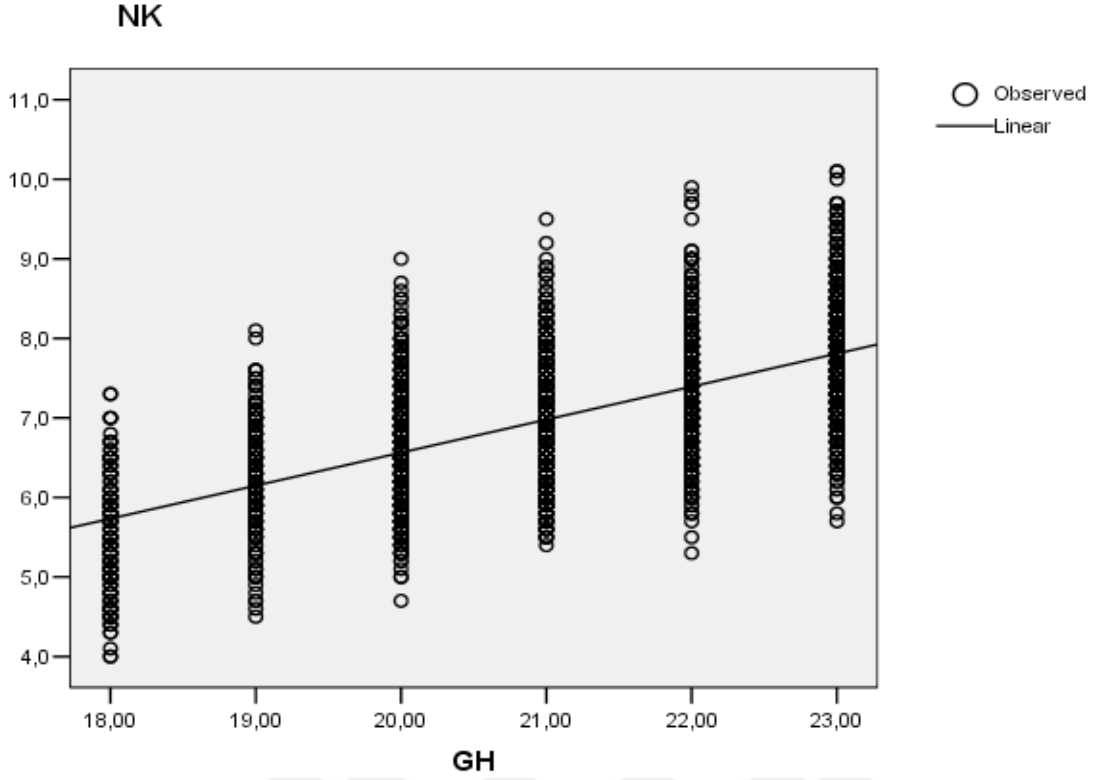


Resim 10: Femur uzunluğu ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki

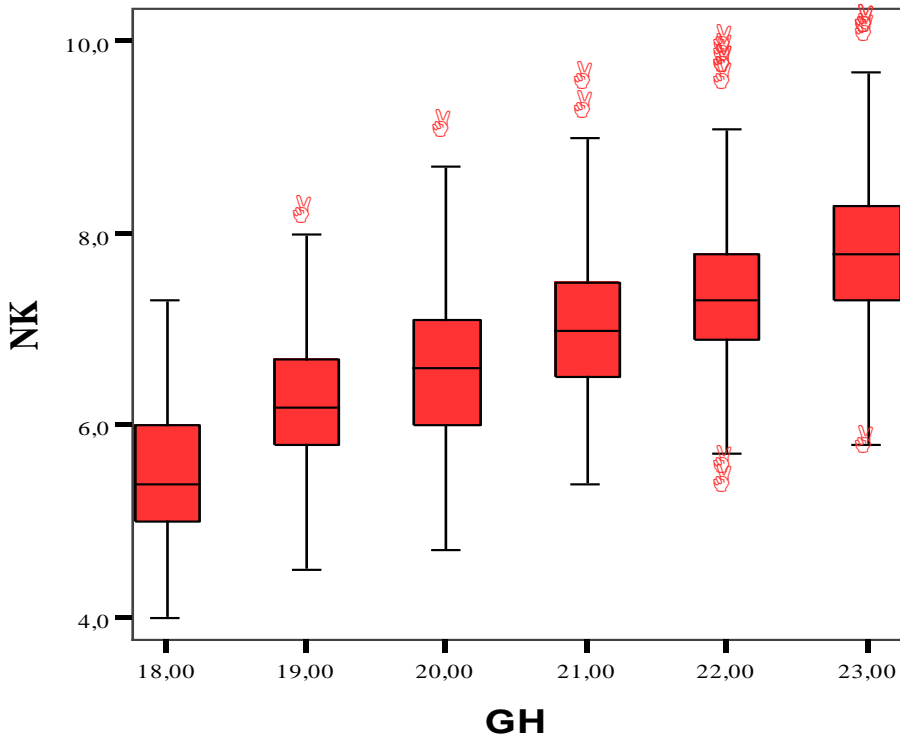
Nazal kemik uzunluğu ile GH arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemleri: $NK=1,618 +0,406 \times GH$, $R=0,623$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ (Resim 11-12-13) olarak bulundu ve GH ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



Resim 11: Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki



Resim 12: Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişki



Resim 13: Gebelik haftası ile fetal nazal kemik uzunluğu arasındaki ilişkinin kutu grafiği

V- TARTIŞMA

Retrospektif olarak yürüttüğümüz bu tez çalışmasında, Ocak 2009 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında, 18-23+6. gebelik haftalarında, anomali taraması için Ultrasonografi Ünitesine başvuran gebelerde, fetal NK uzunluğu ölçümleri elde ederek bölgemize ait nomogramları oluşturmayı amaçladık. Yaklaşık son yirmi yılda ultrasonografi teknolojisinde meydana gelen hızlı gelişmelerle birlikte görüntü rezolüsyonu artmış, dört boyutlu görüntüleme gibi yeni teknolojilerin de katkısıyla fetal sonografi, önemli bir prenatal tanı ve tarama yöntemi olmuştur. Günümüzde fetal kromozomal anomali taramaları sıklıkla ilk trimesterde yapılmaktadır. Birinci trimester risk taraması, hastaya gebelik ile ilgili karar vermek için zaman kazandırsa da her kadın bundan faydalanacak kadar sürede sağlık kuruluşlarına başvuramamaktadır. Ayrıca ilk trimester anomali taraması her yerde mümkün olamamaktadır. Ultrasonografi incelemesi ikinci trimesterde anomali taramasının ayrılmaz bir parçası olmuştur ve önemi artmaktadır (3).

Prenatal tanı amacıyla en sık 15 ile 24. haftalar arası tercih edilmektedir. Herhangi bir şekilde artmış bir riski olmayan hastalarda rutin ultrasonografik taramanın optimal zamanı ise 18-23. haftalardır, çünkü bu haftalarda maternal serum tarama sonuçları elde edilmiş, erken gebelik problemleri açığa kavuşmuş, organogenezis tamamlanmış, maternal medikal problemlerin çoğu saptanmış, fetal hareketler başlamış ve fetusun neredeyse tamamı ekranda net olarak görülebilmektedir. Bu haftalarda anomalilerin belirlenmesi kolaydır ve ayrıca problem saptandığında gebeliğin sonlandırılması mümkündür (58,59). Bu nedenle ikinci trimesterdeki ölçümlerin daha objektif ve doğru olduğu düşünülmektedir.

Nazal kemik gebeliğin 10. haftasından sonra US ile görüntülenebilen ve aslında iki ayrı kemikten oluşan bir yapıdır. Nazal kemik vücuttaki diğer kemiklerin gelişimine paralel olarak lineer bir büyüme özelliği gösterirler. Obido ve ark. çalışmalarında burun kemik gelişiminin 11-20. gebelik haftalarında lineer bir artış eğilimi gösterdiğini belirlemişlerdir (105). Yapılan diğer bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde de bu gelişimin lineer özellikte devam ettiğini göstermişlerdir (106).

Nazal kemik ölçümü 10. haftadan itibaren gerçekleştirilebildiği için birinci trimesterde de ölçüm yapılmaktadır. Ancak bu dönemde nazal kemik ossifikasyonu tam olarak oluşmadığı ve nazal kemik çok küçük boyutlarda olduğu için pozisyona bağlı olarak bazen var olduğu halde olmadığı düşünülebilir ya da ölçümdeki çok küçük bir hata persentillerde çok büyük değişikliklere neden olabilir.

Nazal kemik iç yüz profili değerlendirilirken, doğru teknik ve açı ile inceleme yapılmalıdır. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır. Böylece 45 derece ya da 135 derece elde edilerek değerlendirme yapılır. Bu şekilde ölçüm, artefaktların ve yanlış ölçümlerin önlenmesi amacıyla önerilmektedir. Ölçüm 45 dereceden az ya da 135 dereceden fazla açılı yapılırsa nazal kemik yanlışlıkla yokmuş gibi izlenebilir. Diğer yandan açı 90 dereceye yaklaştığında nazal kemiğin uç kısımlarının saptanması zorlaşacak yanlış ölçüm yapılmasına neden olabilir. Eğer tarif edilen şekilde ölçüm yapılacak olursa, nazal kemik lineer ekojenik yapı olarak izlenecektir (107). Ayrıca cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi, oligohidramniyoz, obezite, fetüs pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını etkilemektedir (106-111).

Yaklaşık 700 canlı doğumda bir görülen Trizomi 21 en sık saptanan anöploididir. Kromozomal anomalilerin tespiti için obstetrik US incelemesi sırasında saptanabilecek bir takım belirteçler ortaya konmuştur. Bu belirteçlerden biri olan nazal kemik hipoplazisi veya yokluğunda Down sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiş radyolojik olarak ortaya konmuştur (112,113). 15-22. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğunun 2.5 mm. ve daha altında olması nazal kemik hipoplazisi, nazal kemiğinin izlenememesi nazal kemiği yokluğu olarak adlandırılır.

Langdon Down, 1866'da nazal kemik kısalığının trizomi 21'li hastalarda genel bir karakteristik olduğunu belirtmiştir (114). Cicero tarafından yapılan ve literatürdeki ilk sonografik çalışmalardan biri olan çalışmada; 59 Down sendromlu vakada, birinci trimesterde %0.5 yanlış pozitiflik oranı ile %73 oranında nazal kemiğin olmadığı tespit edilmiştir (77).

Down sendromulu fetüslerin ikinci trimesterde sonografik olarak tanısının konması amacıyla, nazal kemiğin sonografik yokluğu veya hipoplastik kısa fetal NK uzunluğu ölçümlerini bir sonografik belirteç olarak kabul eden çalışmalar yapılmış; duyarlılık ve yanlış pozitiflik oranları saptanmıştır (115,116). Nazal kemiğin olmamasının Down sendromu tanısında yanlış pozitiflik oranı 0 ile %20 arasında, duyarlılık %28 ile %60 arasında değişmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda yanlış pozitiflik oranının 0 ile %3.7 duyarlılığın ise %34.6 ile %57 arasında olduğu gösterilmiştir (117,118). Down sendromu tanısında belirteç olarak NK değerlendirilmesinin kullanılmasının duyarlılık ve yanlış pozitiflik oranı, nukal kalınlık ölçümünün kromozomal anomaliler için belirteç olarak kullanıldığında elde edilen sonuçlara yaklaşmıştır (%40 duyarlılık, %0.1 yanlış pozitiflik oranı) (119).

Normal kromozom yapısına sahip fetüslerde burun kemik yokluğuna %0.5-1 oranında rastlanmaktadır (78). Etnik kökene göre NK hipoplazisinin veya yokluğunun prevalansı değişkendir. Cicero ve ark., Kafkas kökenli fetüslardaki %0.5 oranına karşılık, kökeni Afrika-Karayipler olan fetüslerin %8.8'inde nazal kemiğin olmadığını yada hipoplazik olduğunu ve bunun Afrika-Karayip kökenli hastalarda bu işaretin kullanılışlığını sınırladığını bildirmişlerdir (80).

Bu çalışmada 15 ve 23. gebelik haftaları arasında, normal Türk fetüsler için fetal NK uzunluğu referans aralığı sağlamaktadır. Ortalama fetal NK uzunluğu 18. gebelik haftasında 5,5 ($\pm 0,73$) mmden 23. gebelik haftasında 7,5 ($\pm 0,76$) mm' ye artış göstermiştir. İkinci trimesterde fetal NK uzunluğu ile gestasyonel yaş ve BPD arasındaki korelasyonu araştıran bir kaç araştırma bulunmaktadır. Sonek ve ark. 11 ve 38 gebelik haftası arasındaki 234 Afroamerikan ve 1223 Kafkas kadının fetal NK uzunluğunu araştırdı. Afroamerikan ve Kafkas kadınlar için lineer regresyon uyguladılar ve R2 değerlerini sırasıyla 0.74 ve 0.79 olarak bildirdiler (109). Xie ve ark. ikinci ve üçüncü trimesterde, 1863 normal gebeliklerde fetal NK uzunluğunun değerlendirmek için iki boyutlu ultrason kullanmışlar. Çalışmalarında normal gebeliklerde fetal NK uzunluğununun lineer bir şekilde arttığını ve büyüme paternin gebelik haftası ile korele olduğunu bildirmişlerdir ($r = 0.605$, $p < 0.05$) (120). Jung ve ark. 16 ile 28. gebelik haftası arasında 2885 fetüsta fetal NK uzunluğunu ölçmüşler ve fetal NK uzunluğununun gebelik ile arttığını bildirdiler ($R^2 = 0.434$, $p < 0.001$) (121). Shin ve ark. 15 ve 20. gebelik haftalar arasında Koreli, 1268 tekiz gebedeki çalışmalarında fetal NK uzunluğununun ve fetal biyometrik profillerin %78 (988/1268) başarıyla ölçüldüğünü bildirdi. Fetal NK uzunluğununun BPD ile birliklikde lineer arttığını ($p < 0.001$) ve ortalama değeri 4.4 mm (aralık 1,9-7,9 mm) olarak bildirmişlerdir. Gebeliğin 15. ve 20. haftaları arasında fetal NK uzunluğundaki artışın aşağıdaki denklem ile verilmiştir: fetal NK (mm) = $0.0836 \times \text{BPD (mm)} + 1.368$ ($R^2 = 0.1$, $p < 0.001$) (122) Jung ve ark. 16-28 gebelik haftaları arasında 3019 fetüsta yaptıkları çalışmada fetal NK uzunluğununun gebelik haftası ile arasındaki ilişki düzeyini ($r^2=0.43$) olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalar, literatürde tutarlı bir bulgu olarak, fetal NK uzunluğunun gestasyonel yaş ve BPD ile arttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da normal gebeliklerde fetal NK uzunluğunu lineer bir şekilde artış göstermiştir. Fetal NK uzunluğu ile GH, BPD, HC, AC ve FL arasında pozitif anlamlı korelasyon mevcuttu [$(R^2 = 0.39; p < 0.01)$, $(R^2 = 0.41; p < 0.01)$, $(R^2 = 0.40; p < 0.01)$, $(R^2 = 0.40; p < 0.01)$, $(R^2 = 0.40; p < 0.01)$].

Birçok çalışma fetal NK uzunluğunun etnik köken ile değiştiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden ırk ve etnik kökene göre fetal NK uzunluğunu için referans aralıkları ihtiyaç duyulmaktadır (123-126). Sonek ve ark. fetal NK uzunluğunun ırksal gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini savunmakta ve Afroamerikan ve Kafkas kadınlar için farklı nomogramlara gerekli olmadığını önermişlerdir (109). Chiu ve ark. Çinli erkek ve kadınlarda fetal NK uzunluğunun anlamlı şekilde farklı olmadığını bildirmişlerdir (126).

Chen ve ark. fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3.5 mm'den 23. gebelik haftasında 6.7 mm'ye artış gösterdiğini ve fetal NK uzunluğu ile gestasyonel yaş arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirdiler (124). Sonek ve ark. fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3.0 mm'den 24. gebelik haftasında 6.8 mm'ye artış (109), Kanagawa ve ark. fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 15. gebelik haftasında 3.2 mm'den 25. gebelik haftasında 7.6 mm'ye arttığını (125), Bunduki ve ark. fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 16. gebelik haftasında 5.9 mm'den 24. gebelik haftasında 6.3 mm'ye arttığını bildirmişlerdir (118). Bizim çalışmamızda fetal NK uzunluğu ortanca değerinin 18. gebelik haftasında 5.4 mm'den 24. gebelik haftasında 7.8 mm'ye artış göstermiştir. Çalışmamızı literatürde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda gebelik haftalarına göre fetal NK uzunluğunun 5 ve 50. persentil değerleri bazı haftalarda örtüşsede genellikle diğerlerinden farklı bulunmuştur (Table 3).

Gebelik Haftası	Persentiller							
	Çalışmamız		Sonek ve ark.		Chiu ve ark.		Bunduki ve ark.	
	5	50	5	50	5	50	5	50
18	4,4	5,4	4.0	5.7	4.4	5.7	4.6	6.5
19	5,1	6,2	4.8	6.3	5.5	6.3	4.9	6.8
20	5,5	6,6	5.1	6.7	6.1	6.7	5.2	7.0
21	5,9	7,0	5.2	7.1	6.6	7.1	5.4	7.3
22	6,2	7,3	5.7	7.5	6.9	7.5	5.7	7.6
23	6,6	7,8	6.1	7.9	7.3	7.9	6.0	7.8

Table 4: Fetal nazal kemik uzunluğu (mm): literatür incelemesi

Ülkemizde NK uzunluğu nomogramı için yapılan çalışma sayısı azdır. Goynumer ve ark. 15-24. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerini 18-23. gebelik hafta arasında 4.0-5.9 mm olarak bildirmişlerdir (127). Pelin ve ark. 16-22. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerini 18-22. gebelik hafta arasında 4.9-6.5 mm olarak

bildirmişlerdir (128). Arısoy ve ark. 15-22. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerini 18-22. gebelik hafta arasında 4.2-5.8 mm olarak bildirmişlerdir (129). Yalınkaya ve ark. 11-40. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerini 18-23. gebelik hafta arasında 5.0-7.0 mm olarak bildirmişlerdir (130). Çalışmamızda 18-23. gebelik haftaları arasında fetal NK uzunluğu ortalama değerini 5.5-7.8 mm olarak bulduk. Çalışmamızı ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda gebelik haftalarına göre fetal NK uzunluğunun ortalama değerleri diğer çalışmaların ortalama değerlerinden yüksek bulunmuştur (Tablo 4). Bu farkın ırklar arasında uzunluk farkı bildirilen nazal kemiğin aynı ülkede bölgeler arasında da farklılık gösterebileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Gebelik Haftası	Ortalamalar				
	Çalışmamız	Goynumer ve ark.	Pelin ve ark.	Arısoy ve ark.	Yalınkaya ve ark.
18	5.5	4.0	4.9	4.2	5.0
19	6.2	4.4	5.5	4.4	5.4
20	6.6	5.0	5.7	4.9	5.9
21	7.0	5.3	6.1	5.4	6.4
22	7.3	5.6	6.5	5.9	6.6
23	7.8	5.9			7.0

Table 5: Fetal nazal kemik uzunluğu(mm): ülkemiz için literatür incelemesi

Sonuç olarak, ikinci trimesterde NK ölçümleri fetal kromozom anomaliler hakkında bize önemli bilgiler verir. Nazal kemik yokluğu ve hipoplazisi büyük oranda fetal trizomilerle birliktelik gösterir. Prenatal sonografide NK ölçümleri henüz rutin bir tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Ancak, ek çalışmalarla veriler desteklendiğinde, trizomi 21'in en kuvvetli sonografik markırları arasında yerini alacağı düşünülmektedir. NK ölçümleri etnik farklılıklar gösterir. Bu nedenle NK ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için, her toplumun kendi verileriyle oluşturulmuş nomogramlarına göre değerlendirilmesi doğru olacaktır. Bizde bu amaçla 2653 sağlıklı fetusun verileriyle bölgemize ait NK nomogramını oluşturduk. Ülkemizin tümünü kapsayan nomogramların oluşturulabilmesi için, tüm bölgeleri içeren geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Günümüzde kromozomal anomali taramaları, artan sıklıkta ikinci trimesterde yapılmaktadır . Bu nedenle 18-23+6. gebelik haftalarında yapılan ultrasonografik incelemede, fetal yapısal ve biyometrik değerlendirmenin yanı sıra, kromozomal anomali taramasına yönelik NK ölçümlerinde yapılması gerekmektedir.

2- 18-23+6. gebelik haftalarında yapılan NK ölçüm teknikleri, standardize edilmiş olup yeterli eğitim ve tecrübe gerektirir.

3- Sağlıklı fetuslarda, NK uzunluğu, BPD, HC, AC, FL artışı ve ilerleyen gebelik haftasına paralel olarak artış gösterir. Bu nedenle NK ölçümleri değerlendirilirken, gebelik süresinde hesaba katılması gerekmektedir.

4- NK uzunluğu ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,591 +0,402 \times BPD$, $R=0,606$, $R^2=0,39$, $p< 0,001$ olarak bulundu ve BPD ile NKU arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

5- NK uzunluğu ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,665 +0,406 \times HC$, $R=0,620$, $R^2=0,41$, $p< 0,001$ olarak bulundu ve HC ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

6- NK uzunluğu ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,796 +0,411 \times AC$, $R=0,609$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ olarak bulundu ve AC ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

7- NK uzunluğu ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,618 +0,406 \times FL$, $R=0,608$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ olarak bulundu ve FL ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

8- NK uzunluğu ile GH arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $NK=1,618 +0,406 \times GH$, $R=0,623$, $R^2=0,40$, $p< 0,001$ olarak bulundu ve GH ile NK uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

9- Gebelik haftası 18, 19, 20, 21, 22, 23 olan fetuslarda ortalama nazal kemik uzunluğu sırasıyla 5.5 ± 0.85 , 6.3 ± 0.83 , 6.6 ± 0.81 , 6.9 ± 1 , 7.1 ± 0.86 , 7.6 ± 0.89 ve minimum 4 mm ve maksimum 10.1 mm , ortalama 7.02 mm (± 0.95) olarak bulundu.

10- Çalışmamızı ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda gebelik haftalarına göre fetal NK uzunluğunun ortalama değerleri diğer çalışmaların ortalama değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bu farkın ırklar arasında uzunluk farkı bildirilen nazal kemiğin aynı ülkede bölgeler arasında da farklılık gösterebileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

11- NK ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için, her toplumun kendi verileriyle oluşturulmuş nomogramlarına gerek duyulmaktadır. Bu nedenle ülkemizin tümünü kapsayan nomogramların oluşturulabilmesi için, tüm bölgeleri içeren geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.



ÖZET

Amaç: Etnik farklılıklar ve kromozomal anomalilerle ilişkisi bildirilen fetal nazal kemik uzunluğunun Türk popülasyonunda 18⁺⁰-23⁺⁶. gebelik haftaları arasındaki nomogramlarının oluşturulması.

Materyal ve Metod: Çalışmada Ocak 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında, 18⁺⁰-23⁺⁶ gebelik haftalarında, US bulguları normal olan ve doğum sonrası anomali saptanmayan 2653 fetus retrospektif olarak değerlendirildi. Detaylı fetal anomali taraması yapılan her fetusun BPD, HC, AC, FL, NK uzunluğu ve ortalama GH kaydedildi. NK uzunlukları ile GH, BPD, HC, AC ve FL arasında regresyon analizi yapıldı. Her gebelik haftası için 5-10-25-50-75-90-95. persantilleri içeren referans değerler oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 2626 gebenin 27'sinde ikiz gebelik saptandı. Gebelerin yaşları 17-46 arasında olup ortalama yaş 30,02 ±5,78 idi. 18., 19., 20, 21., 22. ve 23. gebelik haftalarında sırasıyla 159, 214, 528, 599, 563 ve 583 fetus mevcuttu. Gebelik haftası 18, 19, 20, 21, 22, 23 olan fetuslarda ortalama nazal kemik uzunluğu sırasıyla 5.5 ±0.85, 6.3±0.83, 6.6±0.81, 6.9±1, 7.1±0.86, 7.6±0.89 (minimum 4 mm ve maksimum 10.1 mm) olarak bulundu. Fetuslarda, 18⁺⁰- 23⁺⁶. gebelik haftalarında NK uzunlukları GH, BPD, HC, AC ve FL artışı ile lineer olarak arttı. Regresyon analizinde fetal nazal kemik uzunluğu gebelik haftası ile anlamlı korele bulundu [NK=1,618 +0,406 x GH, R=0,623, R2=0,40, p< 0,001]. Ayrıca nazal kemik uzunluğu BPD [NK=1,591 +0,402 x BPD, R=0,606, R2=0,39, p< 0,001], HC [NK=1,665 +0,406 x HC, R=0,620, R2=0,41, p< 0,001], AC [NK=1,796 +0,411 x AC, R=0,609, R2=0,40, p< 0,001] ve FL [NK=1,618 +0,406 x FL, R=0,608, R2=0,40, p< 0,001] ile de anlamlı korele bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda bölgemize ait 18⁺⁰-23⁺⁶. gebelik haftalarında sağlıklı fetuslarda nazal kemik uzunluğu nomogramları oluşturduk. Bu referans değerlerin, prenatal taramada nazal kemik hipoplazisi tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Purpose: Ethnic differences and relationship between chromosomal abnormalities were reported in fetal nasal bone length. In this study, we aimed to establish the nomograms of fetal nasal bone length in the Turkish population between 18⁺⁰-23⁺⁶ gestational weeks.

Materials and Methods: In this study, 2653 fetus who were in 18⁺⁰-23⁺⁶ gestational weeks, had normal US findings and had not postnatal anomaly were retrospectively evaluated between January 2009 and September 2014. After detailed fetal anomaly scan, biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), nasal bone (NB) length and mean gestational weeks (GW) of each fetus were recorded. Regression analyses were performed between NB length and GW, BPD, HC, AC, FL. The reference values in 5-10-25-50-75-90-95. percentiles were established for each gestational week.

Results: In this study, 27 twin pregnancies were detected in the 2626 pregnant women (age range, 17–46 years; mean age, 30,02 ±5,78 years) and 159, 214, 528, 599, 563, 583 fetuses were evaluated in 18, 19, 20, 21, 22, 23 gestational weeks, respectively. The mean nasal bone length was 5.5 ± 0.85, 6.3 ± 0.83, 6.6 ± 0.81, 6.9 ± 1, 7.1 ± 0.86, 7.6 ± 0.89 (minimum 4 mm and maximum 10.1 mm) in 18, 19, 20, 21, 22, 23 gestational weeks, respectively. NB length was increased linearly consistent with GH, BPD, HC, AC and FL during 18⁺⁰-23⁺⁶ gestational weeks. In regression analysis, the fetal NB length were significantly correlated with GW [NBL=1,618 +0,406 x GW, R=0,623, R2=0,40, p< 0,001]. Also, NB length were significantly correlated with BPD [NBL=1,591 +0,402 x BPD, R=0,606, R2=0,39, p< 0,001], HC [NBL=1,665 +0,406 x HC, R=0,620, R2=0,41, p< 0,001], AC [NBL=1,796 +0,411 x AC, R=0,609, R2=0,40, p< 0,001] and FL [NBL=1,618 +0,406 x FL, R=0,608, R2=0,40, p< 0,001].

Result: In our study, we established the nasal bone length nomogram in healthy fetuses for our region between 18⁺⁰-23⁺⁶ gestational weeks. We think that this reference values can be used for diagnosis of nasal bone hypoplasia in prenatal screening.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu, Doğum İstatistikleri, 2013
2. Deborah A. Driscoll, Susan J. Gross. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2008;10:73–75.
3. Vintzileos AM., Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:837-844.
4. Wald N, Cuckle H, Nanchahal K. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Second report of the Collaborative Acetylcholinesterase Study. *Prenat Diagn* 1989; 9:813-29.
5. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy-A Review. *Placenta* 2003; 24:88-98.
6. Oyar O, Gülsoy OK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; 160-230.
7. Campbell S. A short history of the developments of ultrasound in obstetric and gynecology. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013; 5: 213–229.
8. Carlsen EN. Ultrasound physics for the physician. A brief review. *J Clin Ultrasound* 1975; 3:69-75.
9. Callen PW. Ultrasonography in obstetric and gynecology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1994; 87-100.
10. Hinton J. Diagnostic ultrasound: Physical principles and exercises. *J R Soc Med* 1981; 74: 81–82.
11. Ziskin MC. Basic physics of ultrasound; The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology. 4 th ed. Appleton: Lange, 1991; 1-14.
12. O'Brian WD. Ultrasound Bioeffects Related to Obstetric Sonography. The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology. 4 th ed. Appleton: Lange, 1991; 15-23.
13. Miller MW, Ziskin MD. Biological consequences of hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15:707.
14. Barnett SB, Kossof G. Is diagnostic ultrasound safe? Current international consensus of the thermal mechanism. *Med J Aust* 1994; 160:33-37.
15. O'Brien WD, Zachary JF. Mouse lung damage from exposure to 30 kHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20:287.

16. Zachary JF, O'Brien WD. Lung lesion induced by continuous and pulsed wave diagnostic ultrasound in mice, rabbits and pigs. *Vet Pathol* 1995; 32:43-54.
17. Hartman C, Child SZ, Mayer R. Lung damage from exposure to the fields of an electrohydraulic lithotripter. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:675-679.
18. Meltzer RS, Adsumelli R. Lack of lung hemorrhage in humans after intraoperative transesophageal echocardiography with ultrasound exposure conditions similar to those causing lung hemorrhage in laboratory animals. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:57-60.
19. Lyons EA, Dyke C, Toms M, Cheang M. In utero exposure to diagnostic ultrasound: a 6-year follow-up. *Radiology* 1988; 166:687-90.
20. Ziskin MC, Petitti DB. Epidemiology of human exposure to ultrasound; a critical review. *Ultrasound Med Biol* 1988;14:91-96.
21. Kieler H, Haglund B, Waldenström U, Axelsson O. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent growth, vision and hearing. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1267-72.
22. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1116-25.
23. Schwärzler P, Senat MV, Holden D, Bernard JP, Masroor T, Ville Y. Feasibility of the second-trimester fetal ultrasound examination in an unselected population at 18, 20 or 22 weeks of pregnancy: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14):92-7.
24. Campbell S, Warsof SL, Little D. Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstet Gynecol* 1985; 65:613-20.
25. Waldenström U, Axelsson O, Nilsson S. A comparison of the ability of a sonographically measured biparietal diameter and the last menstrual period to predict the spontaneous onset of labor. *Obstet Gynecol* 1990; 76:336-8.
26. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. A comparison between ultrasound and reliable last menstrual period as predictors of the day of delivery in 15 000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:178-85.
27. Nguyen TH, Larsen T, Engholm G. Evaluation of ultrasound-estimated date of delivery in 17450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele's rule? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:23-8.
28. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. The impact of fetal, maternal and external factors on prediction of the day delivery by the use of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:99-103.

29. Doubilet PM, Greenes RA. Improved prediction of gestational age from fetal head measurements. *Am J Roentgenol* 1984; 142:797-800.
30. Hadlock FP, Haris RB. How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med* 1991; 10:557-61.
31. Law RG, Macrae KD. Head circumference as index of fetal age. *J Ultrasound Med* 1982; 1:281-8107.
32. Benson CB, Doublet PM. Sonographic prediction of gestational age: accuracy of second and third trimester fetal measurements. *Am J Roentgenol* 1991; 57:1275-7.
33. Jeanty P, Rodesch F, Delbeke D. Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med* 1984; 3:75-9.
34. Hill LM, Guzick D, Hixon J. Composite assessment of gestational age: A comparison of institutionally derived and published regression equations. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:551-5.
35. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152:497-501.
36. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 114-20.
37. Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, et al: Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis* 1992; 12:9-18.
38. Beksaç MS, Demir N, Koç A. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network, 2001; 149-156.
39. Lister TJ, Frota O. Recurrence risks for Down syndrome. *Hum Genet* 1980; 55: 203-8.
40. Grandjean H, Sarramon MF. Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 16-9.
41. Sachs ES, Jahoda MG, Los FJ, Pijpers L, Wladimiroff JW. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7:186-8.
42. Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. L'ascendance des mères trisomiques 21. *J Genet Hum* 1973; 21:187.
43. Drugan A, Johnson MP, Isada NB, et al. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1525-8.
44. D'Alton M. *Prenatal Diagnostic Procedures*. *Seminars in Perinatology* 1994; 18:140-162.

45. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis in Normal and Problem Pregnancies. New York: Churchill Livingstone, 1996; 215-248.
46. Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, et al. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis* 1992; 12: 9-18.
47. Sands MS, Volger C, Kyle JW, Grubb JH. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII. *J Clin Invest* 1994; 93: 2324-2331.
48. Beksaç MS. Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler. *Fetal Tıp*. Ankara: Medical Network, 1996; 45-52.
49. Yankowitz J, Williamson RA. Abnormalities of alpha-fetoprotein and other biochemical tests in High Risk Pregnancy. *Clin Lab Med*. London: WB Saunders, 1999; 153-170.
50. Habib ZA. Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. *Acta Obstet Gynecol* 1997;61:1-50.
51. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995; 15:1057-65.
52. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1993; 81:72-7.
53. Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:9.
54. Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45:719.
55. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome screening. *Am J Human Genetics* 1988; 31:197.
56. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995; 15:1057-65.
57. Timor-Tritsch IE, Bar-Yam Y, Elgali S, Rottem S. The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1019-24.

58. Nicolaides KH. *Diagnosis of Fetal Abnormalities: 18-23 Week Scan*. New York: Informa Healthcare, 1999;99.
59. Flecher A, Maning F, Jeanty P, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. New York: Appleton&Lange, 1996,77-110.
- 60: Moreno-Cid M, Tenías Burillo JM, Rubio-Lorente A, et al. Systematic review of the clinical prediction rules for the calculation of the risk of Down syndrome based on ultrasound findings in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2014; 34:265-72.
61. Nyberg DA, Sourer VE. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27:130-144.
62. Benacerraf B. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005; 29:386-394.
63. Mandell J, Blyth BR, Peters CA, Retik AB, Estroff JA, Benacerraf BR. Structured genitourinary defects detected in-utero. *Radiology* 1991; 178:193-6.
64. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histopathologic characteristics of trisomy 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23:1130-40.
65. Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH. An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003; 22:33-38.
66. Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth Cv. Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol* 1997; 89:941-4.
67. Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:441-5.
68. Budorick NE, Kelly TE, Dunn JA, Scioscia AI. The single umbilical artery in a highrisk patient population. What should be offered? *J Ultrasound Med* 2001; 20:619-27.
69. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E. The second trimester fetal iliac angle as a sign of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:15-18.
70. Molina F, Persico N, Borenstein M, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:384-7.
71. Zalel Y, Achiron R, Yagel S, Kivilevetich Z. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:25-9.
72. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister L. *Gray's anatomy*. 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989, 386.

73. Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13+6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:464-7.
74. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. Development of the Human Nasal and Vomer Bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
75. 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.
76. Cicero S, Sonek J, McKenna D, Croom C, Johnson L, Nicolaides K. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 21:15-18.
77. 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; 358:1667.
78. Xie HN, Zhu YX, Li LJ, He H. Ultrasonographic fetal nasal bone assessment in prenatal screening for Down syndrome. 2008; 43:171-4.
79. 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.
80. Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome: is prenatal screening feasible? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1247-52.
81. 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.
82. 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.
83. 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: 22-26.
84. 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.

85. 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.
86. Abella H. Ultrasound confirms risk marker for down syndrome. *Diagnostic Imaging* 2002; 8:34-37.
87. Viora E, Errante G, Sciarrone A, et al. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn* 2005; 25:511-5.
88. 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.
89. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003; 101:905-8.
90. Gámez F, Ferreiro P, Salmeán JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19–22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:152–153.
91. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1107-11.
92. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1219-30.
93. Sonek 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.
94. Egan JF, Benn P, Borgida AF. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000; 96:979-985.
95. Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:837-844.
96. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high risk for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27:152-9.
97. Nyberg DA, Sourer VE. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27:130-144.
98. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 1994; 330:114-118.
99. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC. Choice of second trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1997; 90:187-90.

100. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC. Second trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet Gynecol* 2002 ;99:993-5.
101. Shirley IM, Bottomley F, Robinson VP. Routine radiographer screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. *Br J Radiol* 1992; 65:564-569.
102. Smith Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27:535-44.
103. Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH. An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003; 22:33-38.
104. Krantz DA, Halahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:666-70.
105. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1229–1233.
106. Guis F, Ville Y, Vincent Y, et al. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:304–307.
107. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139-141.
108. Yayla M, Göynüner G, Uysal Ö. Fetal burun kemiği uzunluğu nomogramı. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14:77–82.
109. Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 2007; 109:371-5.
110. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:36–39.
111. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, et al. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 2003; 7:20–24.
112. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 11:466–471.

113. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, et al. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29:682–688.
114. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports* 1866; 3:259–62.
115. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1387–1394.
116. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, et al. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004; 23:1327–1333.
117. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, et al. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 2005; 24:805–810.
118. Bunduki V, Ruano J, Miguelez J, et al. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for Trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:156–160.
119. Bromley B, Benacerraf BR. The genetic sonogram scoring index. *Semin Perinatol* 2003; 27:124–129.
120. Xie HN, Zhu YX, Li LJ, He H. Ultrasonographic fetal nasal bone assessment in prenatal screening for Down syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008; 43:171–4.
121. Jung E, Won HS, Lee PR, Kim A. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone length in the second trimester in Korean population. *Prenat Diagn* 2007; 27:154–7.
122. Shin JS, Yang JH, Chung JH, et al. The relation between fetal nasal bone length and biparietal diameter in the Korean population. *Prenat Diagn* 2006; 26:321–3.
123. Zelop CM, Milewski E, Brault K, Benn P, Borgida AF, Egan JF. Variation of fetal nasal bone length in second-trimester fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med* 2005; 24:1487–9.
124. Chen M, Lee CP, Leung KY, Hui PW, Tang MH. Pilot study on the midsecond trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population. *Prenat Diagn* 2004; 24:87–91.

125. Kanagawa T, Fukuda H, Kinugasa Y, Son M, Shimoya K, Murata Y. Mid-second trimester measurement of fetal nasal bone length in the Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32:403–7.
126. Chiu WH, Tung TH, Chen YS, et al. Normative curves of fetal nasal bone length for the ethnic Chinese population. *Ir J Med Sci* 2011; 180:73–7.
127. Goynumner G, Arisoy R, Yayla M, Erdogdu E, Ergin N. Fetal nasal bone length during the second trimester of pregnancy in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176:96-8.
128. Dizen P, Asal N, Kaçar M, et al. İkinci trimester gebeliklerde fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013; 4:3.
129. Arisoy R, Ergin N, Yayla M, Göynüner G. Bipariyetal Çapın Burun Kemigi Uzunluğuna Oranı. *Perinatoloji Dergisi* 2010; 18:3.
130. Yalınkaya A, Güzel A, Uysal E, Kangal K, Kaya Z. Gebelik Haftalarına Göre Fetal Nazal Kemik Uzunluğu Nomogramı. *Perinatoloji Dergisi* 2009; 17:8.