

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

**11-13<sup>+6</sup>. GEBELİK HAFTALARINDA RUTİN ULTRASONOGRAFİK TAKİPTE  
FETAL NUKAL TRANSLÜSENSİ VE NAZAL KEMİK ÖLÇÜM  
NOMOGRAMLARININ OLUŞTURULMASI**

**Dr. Hale ÖZGÜR**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Hasan DİNÇ**

**Trabzon 2009**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>TABLolar</b> .....	vii
<b>ŞEKİL VE GRAFİKLER</b> .....	viii
<b>GİRİŞ</b> .....	1
1.1 Gerekçe ve Amaç .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1 Ultrasonografinin tarihçesi ve obstetride kullanımı.....	2
2.2 Ultrason fiziği .....	3
2.3 Ultrasesin biyolojik etkileri .....	4
2.4 Antenatal Taramada Anne Yaşı ve Gebelik Haftası .....	5
2.5 Antenatal Taramada Ultrasonografi .....	6
2.5.a. Nukal Transluserensi (NT) .....	6
2.5.b. NT Ölçümü .....	10
2.5.c. NT Fizyopatolojisi.....	13
2.5.d. Nazal Kemik (NK) Taraması .....	14
2.5.e. NK Ölçümü .....	16
2.5.f. Baş-popo arası mesafe (CRL) ölçümü .....	18
2.5.g. Maksiller kemik taraması .....	19
2.6. Antenatal taramada diğer testler .....	20
2.7. 1. ve 2. Trimester Down sendromu tarama testleri.....	21
2.8. Prenatal tanıda invaziv yöntemler .....	22
<b>MATERYAL ve METOD</b> .....	25
3.1. Araştırma grubunun seçimi ve büyüklüğü.....	25
3.2. Anket formunun doldurulması .....	25
3.3. Ultrasonografik muayene.....	25
3.4. Diğer birinci trimester tarama yöntemleri .....	28
3.5. Olguların takibi .....	28
3.6. İstatistiksel yöntemler .....	28

<b>BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>45</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. H. Reşit GÜMELE olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden dolayı Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Yrd. Doç. Dr. Süleyman GÜVEN'e ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hale Özgür

## SİMGELER VE KISALTMALAR

---

NT	Nokal translusensi, ense saydamlığı
NK	Nazal kemik
BPD	Biparietal diamater, Biparietal çap
CRL	Crown- rump lenght, Baş- popo mesafesi
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
MSAFP	Maternal Serum Alfa Feto Protein

---

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Bçimlendirilmiř Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
1	NT'de artışa neden olan patolojiler	8
2	Kromozomal olarak normal fetuslarda CRL'ye göre NK izlenmeme oranları	15
3	Kromozomal olarak normal fetuslarda NT'ye göre NK izlenmeme oranları	15
4	Tüm olgularda ölçüm yapılabilme oranları ve ölçülen değerleri	29
5	Normal olgularda CRL'ye göre NT ve NK lçm değerleri	30
6	Normal olgularda gebelik haftasına göre NT ve NK lçm değerleri	30
7	Yapısal ve/ya kromozomal anomali si bulunan olgularda CRL'ye ve gebelik haftasına göre NT ve NK lçm değerleri	30
8	Tüm olgularda NT ölçümündeki persentil değerleri	32
9	CRL'ye göre NK ölçümlerindeki hipoplazi sınırları	33
10	lçlen NT değerlerinin olgulara göre dağılımı	34
11	Kromozomal ve/ya yapısal anomali si bulunan olguların irdelenmesi	35

## ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil		Sayfa
1	Anne yaşı artışıyla ilişkili kromozomal anomaliler	6
2	Gebelik haftası ile kromozomal anomalili fetus riski arasındaki ilişki	6
3	Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetus riski arasındaki ilişki	9
4	CRL ve NT ilişkisi	9
5	Normal NT ölçümü	11
6	Artmış NT ölçümü	11
7	Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon	16
8	Ultrases demetinin nazal kemik longitudinal aksıyla oluşturduğu açılarının şematik görünümü	17
9	NK ölçümünde, burun cildi, burun kemiği ve burun ucu görünüşleri	18
10	NK değerlendirmesinde ‘‘eşittir’’ işareti	18
11	Fetal maksilla ölçümü	20
12	Fetus nötral pozisyondayken CRL ölçümü	25
13	NT ölçümünde, amnion zarının ayırt edilmesi	26
14	Fetus nötral pozisyondayken uygun NT ölçümleri	26
15	Umbilikal kord fetal boyun etrafında iken NT ölçümü	27
16	Nazal kemik ölçümleri	27
17	Trizomi 21’li iki ayrı olguda NT ölçümünde artış ve nazal kemik yokluğu	36
18	Trizomi 18’li fetusta NT ölçümünde orta derecede artış ve eşlik eden omfalosel	36
19	Turner sendromlu fetusta NT ölçümünde belirgin artış	37
20	Ektopia kordisli fetusda NT ölçümünde orta derecede artış	37
Grafik		Sayfa
1.0	CRL’ye göre NT değişim grafiği	31
2.0	CRL’ye göre NK uzunluğu değişim grafiği	31







# I- GİRİŞ

## 1.1 Gerekçe ve Amaç

Gebelikte ultrasonografik takipte elde edilen fetusa ait ölçümler, fetus gelişimi hakkında bilgi verdiği gibi, fetal kromozomal anomalilerin erken tanısında da önemli rol üstlenir. Günümüzde fetal kromozomal anomali taramaları artan oranlarda ilk trimesterde yapılmaktadır. Gebeliğin ilk üç ayındaki ultrasonografik taramalarda rutin nukal translüsensi ölçümlerinin yanı sıra, nazal kemik ölçümleri de yapılmış ve nomogramlar oluşturulmaya başlanmıştır (1). Ultrasonografik taramalarla fetal kromozomal anomalilerin mümkün olduğunca doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için her toplumun kendine ait verilerinin toplanması ve özellikle nazal kemik ölçümlerine ait nomogramların oluşturulması önem arz etmektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. Ülkemizde bu verilerin artması, kendi nomogramlarımızın oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından biridir. Kromozom defektleri, perinatal mortalite ve çocukluk çağı morbiditelerinin önde gelen nedenleri arasındadır. Prenatal tanıda yapılan invaziv girişim endikasyonlarının çoğunu kromozomal anomali riskinin yüksekliği oluşturur. Amniyosentez, kordosentez veya koryon villus biyopsisi (KVB) gibi girişimler, kesin tanı sağlamakla birlikte yaklaşık %1 oranında gebelik kaybına yol açabilirler. Yüksek riskli grubu ayırt edebilmek için çeşitli tarama metodları geliştirilmiştir. Bunlar anne yaşı, ilk iki trimesterdeki ultrasonografi bulguları ve/ya serum biyokimya testleridir. Bu taramaların sonunda riski yüksek bulunan gebelere invaziv işlem yapılması benimsenen bir yaklaşımdır. Gereksiz yapılacak her invaziv işlem, sağlıklı bir fetusu kaybetme riski taşıdığından invaziv işleme yönlendirilecek grubun daha doğru tespiti büyük önem taşır (2).

Prospektif dizaynli bu tez çalışmasında, 11- 13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında rutin gebelik takiplerine gelen hastalarda nukal translüsensi (NT) ve nazal kemik (NK) ölçüm verilerinin kromozomal ve diğer konjenital anomalilerle ilişkisini ve bölgemize yönelik NT ve NK nomogramlarını elde etmeyi amaçladık.

## II- GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ultrasonografinin tarihçesi ve obstetride kullanımı

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 1. ve 2. dünya savaşlarında özellikle Sonar cihazlarında askeri amaçla kullanılmıştır. 2. dünya savaşından sonra Sonar cihazları ve onların üretim teknolojilerindeki gelişmeler ultrasesin tıbbı girmesine önderlik etmiştir (3).

1950 yılında *Dr. Douglas H. Howry* ve *Dr. Bliss W.R.* ultrasesle ilk yumuşak doku görüntülerini elde ettiler. 1957 yılında *Dr. İan Donald* ve *Dr. Brown* direkt hastaya temas eden kontakt yöntemi geliştirdiler (3).

Ultrasonografinin obstetrik ve jinekolojide kullanımı, 1955 yılında *Dr. İan Donald* ile başlamış ve bu konuda ilk yayın olan, "Abdominal kitlelerin puls eko ile incelenmesi", 1958 yılında yapılmıştır. Bu yayında over tümörleri, myomlar, serbest sıvılar, tekiz ve ikiz gebelikler ve polihidramnios içeren 100 olgu bildirilmiştir. Bu yayın, tıbbi tanı amaçlı ultrasonografi konusunda bugüne kadar yapılmış en önemli yayın olarak kabul edilmektedir. 1962 yılında *James Willocs* A Mode ultrasonografi ile, ilk BPD ölçümünü tarif etti. Bir yıl sonra Japonya'da vaginal A-scan ile 6 haftalık gebelik, ilk kez görüntülendi. Siemens 1965'te ilk real-time B scanneri geliştirdi (vidoson). Bu cihaz, saniyede 15 görüntü üretebiliyordu. Real time scannerin kullanımı birçok fetal malformasyonun ve önemli kardiyak anomalilerin prenatal tanısına olanak sağladı. 1971 yılında ölçüm sisteminin gelişmesi ile *Campbell* BPD için 13 haftalıktan başlayan normogramlar yayınladı ve sefalometri, fetal büyümenin değerlendirilmesi için standart araç haline geldi. İki yıl sonra Robinson CRL ölçümünü tarif etti. İlk femur ölçümünü ise, *Hobbins* 1979 yılında başardı. 1980'li yılların ortalarında, *real time vaginal scannerlerin* üretilmesiyle jinekolojik ve erken gebelik patolojilerinin tanısı önemli ölçüde kolaylaştı. 1980'li ve 1990'lı yıllar ultrasonografi tekniklerinde ve yöntem bilimlerinde çok hızlı gelişme yılları oldu. Fetal sonografi ve prenatal tanı, obstetrikte ve fetal tıpta yeni bir uğraş alanı haline geldi. Amniosentez, kordosentez, fetoskopi ve korion villus

biopsisi gibi ultrason eşliği gerektiren girişimsel işlemler hızla gelişmeye başladı. Fetusun ölçülebilen neredeyse tüm yapıları için normogramlar oluşturuldu. Ultrason cihazlarında mikroişlemcilerin kullanımı ve verilerin dijital yolla işlenmesi rezolüsyonda ve görüntü kalitesinde çok belirgin bir artışa neden oldu. Aynı zamanda panoramik görüntü ve üç boyutlu görüntü elde edilmesini olanaklı kıldı (4).

Tanısal ultrasonografinin gelişimi klinisyen araştırmacı, fizikçi, mekanik elektrik-biyomedikal ve bilgisayar mühendislerinin ortak çabalarıyla sürdürüldü ve sürdürülmektedir. Real-time scannerlerin geliştirilmesi, ultrasonografiyi obstetride kullanılan en önemli görüntüleme aracı haline getirdi. Ultrasonografinin obstetrikteki kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.

## 2.2 Ultrason fiziği

Bir ortam içinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zaman (sn) içindeki tekrarlama sayısına frekans denir ve birimi Hertz (Hz)'dir. İnsan kulağı, 16 – 20 000 Hertz arasındaki sesleri algılayabilir. Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20'den az olduğunda infrases, 20 000'den fazla olduğunda ultrases adını alır. Hertz'in bin katı bir kilohertz (KHz) ve bir milyon katı bir megahertz (MHz) dir. Tıpta tanısal amaçlı kullanılan ultrasesin frekansı 2-15 MHz arasındadır. Fetal sonografide çoğunlukla 3,5 MHz frekansı kullanılır. Daha yüksek frekanslarda daha iyi rezolüsyon elde edilir, ancak sesin dokuya penetrasyonu azalır. Ultrases dalgalarının elde edilmesinde temel ilke, "*piezo-elektrik*" olayına dayanır. Elektrik enerjisinin mekanik titreşimlere ve mekanik titreşimlerin elektrik sinyallerine çevrilmesi metoduna piezo-elektrik olay (basınç-elektrik olay) denir. Piezoelektrik özelliğe sahip kristallere elektrik enerjisi uygulanarak kristalin atomlarının genişleyip sıkışması sağlanır, oluşan mekanik enerji de ultrases dalgalarını oluşturur. Piezoelektrik özelliğine sahip en önemli kristal "Quartz"dır. Quartz, bu özelliğinden dolayı uzun süre ultrasonografik cihazlarda kullanılmıştır. Ancak günümüzde medikal aletlerin içinde, mekanik özellikleri daha fazla olan ve üretimi kolay sentetik seramik kristaller kullanılmaktadır. Sık kullanılan sentetik kristallere örnek olarak; barium titanat, zirkonat titanat ve lityum sülfat verilebilir. Bu şekilde mekanik ve elektrik enerjilerini birbirine çevirebilen maddelere *transduser* (çevirici) denir. Bu kristal yapıdaki transduser maddeler 1 mm'den daha ince kalınlıklardaki diskler şeklinde ultrasonografi cihazının "prob" adı verilen başlık kısmında taşınırlar. Transduserler, aynı zamanda dokuya göndermiş oldukları ses yansımalarını da algırlar. Tanı amaçlı kullanılan

*pulsed ultrason transdüseri* 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 (3, 5, 6).

A (*Amplitüd*)-mod görüntülemeye veriler kantitatif olup yankı-grafik eğrileri oluşturulur. B (*Brightness*, Parlaklık)-mod görüntülemeye yankılar şiddetleriyle orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. Bu parlak noktalar, A-taramadaki amplitüdün çizgi piklerinin tepeden görünüşü olarak tanımlanabilir ve bu yöntem günümüzde bilinen iki boyutlu (2B) canlı kesit görüntülemesidir. Üç boyutlu (3B) rekonstrüksiyon görüntüleri, transduserin değişik hareketleriyle elde edilen bir seri 2B görüntünün bilgisayar yardımıyla birleştirilmesi sonucu oluşturulur. Dört boyutlu (4B) görüntüleme ise elektronik ve bilgisayar teknolojilerindeki gelişmelerin 3B rekonstrüksiyonu hızlandırması sonucu incelemenin canlı 3B görüntüleme şeklinde yapılmasını tanımlar (3, 5, 6, 7).

### 2.3 Ultrasesin biyolojik etkileri

Bugün ultrasonografi, antenatal muayenenin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Genel olarak ultrasonun fetus ve anne için bir risk taşımadığına inanılırsa da, olası risklerin araştırılması ve değerlendirilmesine devam edilmektedir. İlk olarak 1927 yılında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ultrases enerjisinin balıkları öldürdüğü gösterildi (8). Ancak bu çalışmalar sırasında kullanılan enerjinin gücü oldukça yüksekti. Ultrasesin major biyolojik etkilerinin termal (ısıda artış) ve kavitasyon (gazla dolu kabarcıkların oluşması) olduğuna inanılmaktadır. Ultrasese 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 (9). İnsanlarda klinik uygulamada kullanılan ultrases enerji düzeyi ile intrauterin sıcaklıkta belirgin artış olma olasılığının bulunmadığı düşünülmektedir 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 (9). İnsanlarda B-Mod

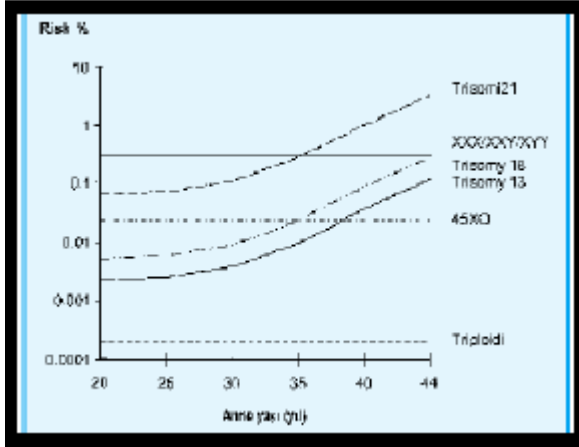
görüntülemenin termal nedenlerden dolayı kontrendike olmadığı kabul edilmiştir. Bazı pulsed-eko doppler ekipmanları, özellikle kemik ve yumuşak doku arasındaki yüzeyle, potansiyel olarak önemli ısı yüklenmesine neden olabilir (10). Tanısal amaçlı ultrases dalgası kullanıldığında embriyonik ve fetal dokularda oluşan gerçek ısı yükselmeleri yeterince değerlendirilememiştir. Ultrases'e bağlı kavitasyon bilinen bir fenomen olmasına karşın, insanlarda in vivo gösterilememiştir. Erişkin farelerde ultrasonik olarak oluşturulan kabarcık aktivitesi akciğer hasarı ile sonuçlanmıştır (11,12). Fakat fare fetuslarında yapılan aynı deneyde akciğer dahil belirgin bir etki görülmemiştir (13). Bu, fare fetuslarının akciğerinde hava olmamasına bağlanmıştır. Ultrasesin oluşturduğu biyolojik etkilerin anlaşılması sonucunda, tanısal ultrasonografi fetus için zararlı değildir" görüşüne karşı çıkanlar ile tartışmak zordur. Tanısal ultrasonografinin güvenilirliğini kanıtlamak için deneysel çalışmalar, etik açıdan kullanılamaz. Epidemiyolojik çalışmalarda ultrasonografi kullanımının artması ile konjenital anomali insidansı arasında ilişki gösterilememiştir (14,15). Yapılan çalışmalarda inutero ultrasese maruz kalan ve kalmayanlar arasında okuma, yazma, aritmetik, disleksi ve diğer performans testleri, görme, işitme ve büyüme bozukluğu açısından fark bulunmamıştır (16,17). Aynı çalışmacılar aynı çalışma grubunda annelere anket yaparak çocukların konuşma ve motor gelişimlerini incelemişler ve inutero ultrasese maruz kalanlar ile kalmayanlar arasında nörolojik gelişme açısından fark bulamamışlardır (18).

Eldeki bilgiler, ultrasonografinin klinik kullanımı ile oluşan riskin düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, ultrasonun gelişmekte olan dokular üzerindeki biyoetkilerine ait bilgiler tam değildir. Bu nedenle uzun yıllar sonra ortaya çıkabilecek biyolojik bir etkisi olabileceğini akılda tutmalı ve gereksiz ultrasonografik incelemeden kaçınmalıyız. Bu konuda daha ayrıntılı deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

#### **2.4. Antenatal Taramada Anne Yaşı ve Gebelik Haftası**

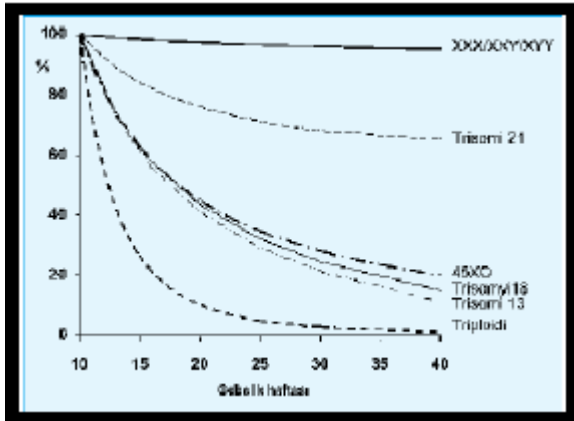
Kromozomal defekt olasılığı, anne yaşına paralel olarak artar. Down sendromu riski anne yaşı 35 ve üstünde iken hızla artmaya başlar. 1970'lerden itibaren 35 ve üzeri anne yaşı amniosentez teklifi için eşik değer olarak kullanılmıştır. Güncel çalışmalar tek başına anne yaşı kullanımının trizomi 21'li yenidoğanların sadece %25-30'unu saptadığını göstermiştir (19, 20).

Turner sendromu, genellikle babaya ait X kromozomu kaybı sonucu gelişir. Bu nedenle 45 X0'lı embriyolar trizomilerin aksine anne yaşı ile ilişkili değildir. Diğer cinsiyet kromozomu anomalilerinin de anne yaşı ile ilişkisi yoktur (Şekil 1) (21,22).



Şekil 1; Anne yaşı artışıyla ilişkili kromozomal anomalililer (21).

Buna ek olarak kromozomal defektli fetusların intrauterin ölüm olasılıkları, normal fetuslara oranla daha fazla olduğundan, gebelik haftası ilerledikçe kromozomal defektli fetus riski azalır (Şekil 2).



Şekil 2: Gebelik haftası ve kromozomal anomalili fetus riski arasındaki ilişki (21).

## 2.5. Antenatal Taramada Ultrasonografi

### 2.5.a. Nukal Translusensi

Fetal boynun hemen arkasında yer alan, ultrasonda içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen görülen bölge ense translusensisi "Nukal translusensi (NT)" olarak tanımlanır (21).

*Dr. Longdon Down*, 1886 yılında, trizomi 21'li bireyleri ciltleri vucutları için çok geniş, burunları küçük, yüzleri ise düz olarak tanımladı. 1876 yılında *Fraser ve Mitchel* ense kalınlığının ileri anne yaşı ile ilgili olduğunu bildirmiştir. 20. yüzyıl sonlarında ultrasonografi teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak ense saydamlığı ölçümleri, klinik değerlendirmeye girmeye başlamıştır. İlk olarak 1985'de *Benecerraf ve arkadaşları* tarafından ikinci trimesterde Down sendromu riski yüksek fetüslerde ölçümler yapılmış, ardından Down sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış NT olarak saptanabileceği 1990'lı yıllarda fark edilmiştir. 1990'lı yılların başında 10.-14. gebelik haftaları arasında tarama yöntemi olarak anne yaşı ile NT ölçümlerini kombine eden çalışmalar yapılmıştır (23, 24). Artan NT ile otozomal trizomiler arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve *Nicolaides*'in 14. gestasyonel haftalarda NT ölçümünü bir tarama testi olarak kullanmayı önermesi ile klinikteki yerini almıştır (25).

*İkinci ve üçüncü trimesterde* ensenin arkasında anormal miktarda sıvı birikimi ensede kistik higroma veya ense ödemi olarak tanımlanır. Kistik higromalı fetusların %75' inde kromozomal defekt vardır ve %95 olguda tanı Turner sendromudur. Ense ödemi pek çok nedene bağlı olarak oluşabilir. Üçte birinde etyoloji kromozomal bozukluk olup, bunların %75'i trizomi 13 veya 18 dir. Ayrıca, fetal kardiovasküler ve pulmoner defektlere, iskelet displazilerine, konjenital enfeksiyonlara veya metabolik ve hemotolojik hastalıklara bağlı olarak da ödem ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, ense ödemi olan normal kromozomlu fetuslarda prognoz kötüdür (21).

*Birinci trimesterde* fetal boynun arka tarafında biriken sıvı toplanması, septalı olup olmamasına, boyunda sınırlı olması ya da tüm fetusu kaplamasına bakılmaksızın "NT" terimi ile ifade edilir. İkinci trimesterde NT genellikle kaybolur. Daha az sıklıkla da ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropsu ya da hidropsuz kistik higroma şekline dönecek kadar artabilir (21).

Ultrasonografi bulgusu ile ne kromozomal bozukluğu, ne de prognozu belirlemek mümkün değildir. Artmış NT değeri; trizomi 21, Turner sendromu ve pek çok fetal malformasyon ve genetik sendromu içeren diğer kromozomal defektleri işaret edebilir. Bu bozuklukların rastlanma sıklığı NT'nin görünümünden çok, kalınlığı ile ilişkilidir. NT ölçüm sonuçları standardize edilip tablolaştırılabilir. Ancak, subjektif olan görünümleri benzer şekilde sınıflamak olanaksızdır (21).



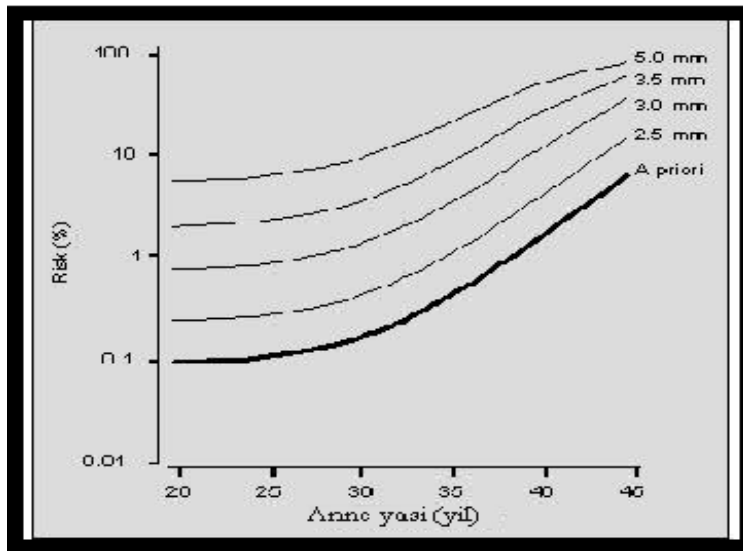
10.-14. gebelik haftalarında NT bakılarak yapılan trizomi taramalarında %5 yanlış pozitiflik oranları ile sadece NT ölçüleriyle yaklaşık %61, NT ve anne yaşı kombine edildiğinde %69 oranında belirleyicilik tespit edilmiştir. NT ile serum markerları kombine edildiğinde bu oran %80-90'lara ulaşmaktadır (26). NT, fiziksel ve kromozomal anomaliler için risk altında olan fetüsü belirlemek için ultrasonografi ile ölçümü gerçekleştirilen bir parametredir. NT artışı daima kromozomal patolojilerle beraber olmayabilir, normal karyotipli fetüslerde de saptanabilir. Ayrıca, fetal kardiovasküler ve pulmoner defektlere, iskelet displazilerine, konjenital enfeksiyonlara veya metabolik ve hematolojik hastalıklara bağlı olarak da fetal NT artışı izlenebilir. Kromozomal olarak normal olan fetüslerde de NT kalınlığı normalin üzerinde ise prognoz kötüdür. Nukal alandaki sıvı artışı ile ilişkili bulunan hastalıklar tablo 1'de verilmiştir (27).

1. Kromozomal anomaliler - Trizomiler (13, 18, 21) - 45 XO - 47 XXX, XXY, XYY - Triploidi	7. VACTERL
2. Kardiyak deformiteler	8. Fetal akinezi sendromu
3. Diyafragmatik herni	9. Spinal muskuler distrofi
4. Omfalosel	10. GM1-Gangliidozlar.
5. İskelet sistemi displazileri	11. Diğer genetik sendromlar ( Zelweger, Smith-Lemni-Opitz, Jarcho-Levin, Noonan, Fryn, Beckwit Wideman, Joubert, Meckel-Gruber sendromu)
6. Body stalk anomalisi	

Tablo1: Nukal translüsenside artışa neden olan patolojiler (27)

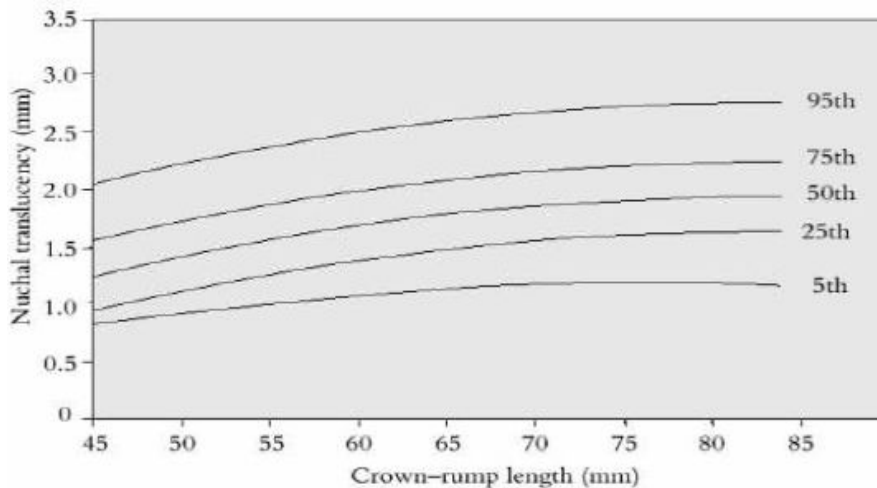
Yüksek riskli gebelerde yapılan çeşitli taramalarda kromozomal anomali prevalansının hem NT artışı hem de anne yaşı ile ilgili olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 14. gebelik haftalarında NT artışı saptanan 1015 yüksek riskli gebede, Trizomi 21, 18 ve 13 için anne yaşına kıyasla NT, 3 mm iken 3 kat, 4 mm iken 18 kat ve 5 mm iken 28 kat, 6 mm iken 36 kat artmış risk tespit edilmiştir. Turner sendromu ve triploidi insidansının da 8 kat arttığı izlenmiştir (28).

1990 ortalarındaki çalışmalarda kromozomal anomali riski hem anne yaşı hem de fetal NT kalınlığı ile ilgili bulunmuştur ve gebelerde düşük fetal NT, anne yaşına bağlı riski düşürmektedir (21, 29) (Şekil 3).



Şekil 3: Anne yaşı ve kromozomal anomalili fetus riski arasındaki ilişki (21).

*Pandya ve arkadaşlarının* 10-14. haftalık 20.804 gebeyi içeren prospektif çok merkezli çalışmalarında; fetal NT kalınlığının normal gebeliklerde gebelik haftasıyla birlikte arttığı saptanmış, ayrıca trizomi 21 ve diğer major kromozomal anomalilerin de arttığı bildirilmiştir (21, 30) (Şekil 4).



Şekil 4: Baş-popo mesafesi (CRL) ve nukal translüsensi ilişkisi (21).

NT'nin 3 mm'nin altında olması fizyolojiktir ancak kromozomal anomali insidansı NT'nin 3 mm'den büyük olması ile artar. Artmış NT'de kromozomal olarak normal grupta

prognoz genellikle iyidir ancak yapısal defekt ve fetal kayıp riski artmıştır. Bu komplikasyonlar NT 5 mm'nin üzerine çıktığında keskin bir şekilde artar (31). Artmış fetal NT'de en sık görülen anomali anöploididir. Kromozomal olarak normal fetuslarda en sık anatomik defekt ise kardiak anomalidir (32).

Fetal NT, CRL ile birlikte artış gösterir, NT kalınlığındaki artış değerlendirilirken gebelik süresinde hesaba katmak gerekmektedir. CRL 45 mm iken ortalama ve 95. persentiller sırasıyla 1.2 ve 2,1 mm ve CRL 84 mm iken 1.9 ve 2.7 mm olduğu 96.127 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. 99. persentil ise CRL ile değişikliğe uğramamış ve yaklaşık 3,5 mm ölçülmüştür (28).

Artmış fetal NT'li (3 mm ya da 95 persentile eşit veya büyük) 2.128 kromozomal olarak normal fetusun gebelik sonucunu inceleyen 11 çalışmanın analizinde; %70-90 oranında gebelik normal sonuçlanmış, %2,2-10,6 abortus, %0,5-15,8 perinatal ölüm saptanmıştır (32).

İncelendiği ilk yıllarda 10-14. haftalar arasında yapılan NT ölçümü özellikle eşik değer konusunda tartışmalara sahne olmuş, ancak günümüzde 11-14 haftalar arasında standart sapmaların kullanıldığı nomogramlar sayesinde belirli bir kalıba oturtulmuştur (32, 33). Kromozomal anomalilere rastlama sıklığı NT'nin septasyon, lateralizasyon gibi subjektif görünümünden çok, kalınlığı ile ilişkilidir. NT ölçüm sonuçlarını standart halde tablolaştırmak mümkündür ancak subjektif olan görüntüleri benzer şekilde sınıflamak olanaksızdır. NT'nin ultrasonografik görünümü kromozomal anomali insidansını ve prognozunu belirleyememektedir. Artmış NT ikinci trimesterde genellikle kaybolur. Daha az sıklıkla da ense ödemi veya tüm vücudu saran hidropslu ya da hidropssuz kistik higroma şekline dönecek kadar artabilir (34).

### **2.5.b. NT Ölçümü**

NT gebelerin %95'inde transabdominal ultrasonografi ile başarılı bir şekilde ölçülebilirken %5'inde transvaginal ultrasonografi gerekmektedir. Transabdominal ve trans vajinal yolun sonuçları benzerdir. İyi bir NT ölçümü için, ultrasonografi cihazı yüksek rezolüsyonlu, hafıza (son 64-128 görüntüyü hafızaya alabilme özelliği) ve video-loop fonksiyonu bulunan ve milimetrenin onda birini ölçebilen özellikte olmalıdır. NT ölçümü yaparken ekranda sadece fetusun başı ve göğüs kafesinin üst kısmı görünmelidir. Büyütme oranı (magnifikasyon) mümkün olduğunca büyük tutularak, 0,1 mm' lik ölçümlerin daha

kolay yapılabilmesi sağlanır. İmaj büyütüldüğünde dondurulmuş önceki ve sonraki görüntülere geri dönüş yapılabilmelidir. Ölçüm için en az 10 dakikalık bir zaman ayrılabilmeli ve ölçüm yapan kişi düzgün bir sagittal kesit saptayabilmelidir (Şekil 5, 6). Bu aynı zamanda ölçüm yapan farklı kişiler arasındaki ölçümlerin standardizasyonu için de gereklidir (35).



Şekil 5; 12 haftalık bir fetusta normal NT ölçümü (35).



Şekil 6: NT değerinde artış (21).

Ölçüm standardizasyonu için dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

1- Baş - popo mesafesi (CRL); NT ölçümü yapabilmek için, CRL: 45-84 mm arasında, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftası arasında olmalıdır. Bu gebelik haftalarında ölçüm başarısı %98 – 100 civarındadır. 14. gebelik haftasında bu oran %90'a kadar düşebilir ve 14. gebelik haftasından sonra fetüsün pozisyonu ölçüm yapmayı zorlaştırır (36). Ayrıca plasentanın periferik rezistansının yüksek olması ve gebeliğin 10-14. haftaları boyunca fetal lenfatik sistemin henüz immatür olması nedeniyle NT ölçümlerinin güvenilirliği daha yüksektir. 14. gebelik haftasından sonra fetal lenfatik sistemin gelişimine paralel olarak nukal alandaki sıvı kompanse edilebilir. Bu nedenle bu haftadan sonra NT ölçümünün güvenilirliği azalır (37).

- 2- CRL ölçümü için bebek orta sagittal planda görüntülenmelidir.
- 3-Transabdominal ve transvajinal yolla yapılan ölçümler benzer çıkmakla birlikte transvajinal ölçüm daha kolaydır (38).
- 4- Fetal NT ölçümünde görüntü alanında fetal baş ve üst toraks bulunmalıdır.
- 5- Görüntü büyütülerek ekranın 3/4'ünü kaplayacak şekilde ölçüm yapılmalıdır. En iyi görüntü en büyük büyütmede olmalıdır.
- 6- Fetal cilt ve amnion zarı birbirinden ayırt edilmelidir. Çünkü bu gebelik haftalarında her ikisi de ince membran görüntüsü halindedir. Bu yüzden fetüsün spontan hareketi beklenmeli ve ölçüm, fetüs amnion zarından uzaklaşınca yapılmalıdır. Gerekirse anne öksürtülerek veya batına elle hafifçe uyarı verilerek fetüsün hareket etmesi sağlanmalıdır.
- 7- Cilt ve yumuşak doku arasındaki subkutan sıvı birikimi en geniş olduğu yerde, servikal vertebralar hizasından ölçülmelidir. Ultrason cihazının elektronik işaretleyicileri 'kaliperler' artı şeklinde olmalı ve NT kalınlığını tanımlayan çizgilerin üzerine yerleştirilmelidir. Kaliperler beyaz çizginin hemen üzerine çizgiden ayırt edilemeyecek şekilde yerleştirilmeli ve sıvı görünümünün üzerine temas etmemelidir. Görüntüleme sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük değer alınmalıdır.
- 8- NT ölçümü fetüs nötral pozisyondayken yapılmalıdır. Eğer fetal boyun hiperekstansiyondaysa NT ölçümü 0,6 mm artmakta, fleksiyonda ise 0,4 mm azalmaktadır.
- 9- Umbilikal kordon, olguların %5-10'unda fetüsün boynu etrafında olabilir. Bu da NT ölçümünde yanlışlığa yol açabilir (0,8 mm fazla ölçülebilir). Bu olgularda risk hesaplamasında kordon altından ve üstünden yapılan ölçümlerin aritmetik ortalamaları kullanılır (21, 39).

Güvenilir bir NT ölçümü yapılabilmesi, ultrasonografiyi yapan kişinin ileri bir eğitim programına katılıp gerekli teorik ve pratik uygulamalar konusunda bir standardizasyonu sağlandıktan sonra tarama programını yürütmesi ile mümkündür. "Fetal Medicine Foundation" (FMF) tekniği kullanılmaya başlandıktan sonra NT ölçümü ile trizomi saptama oranında artış olmuştur. *Snijders*'in çalışmasında, 96.127 hastanın taranması esnasında patolojik NT, gebelik haftasına göre %95 persentelin üzeri olarak tanımlanmıştır. Buna göre Down Sendromu tespit oranı %72, anne yaşının teste eklenmesiyle bu oran %82 olarak saptanmıştır (25, 27).

NT değeri, CRL'deki artışa paralel olarak artar. Fetüste 15-21. gebelik haftalarında ölçülen nukal cilt katlantısı kalınlığı ise NT'den farklı olup suboksipito-bregmatik planda

aksiyal görüntüler kullanılarak, kafa kaidesinin dışından, deri dış yüzeyine kadar olan bölgenin işaretlenmesiyle ölçülür. Normal fetuslarda 15-21. gebelik haftalarında ölçülen nukal cilt katlantısı kalınlığı gebelik haftası ilerledikçe artar ve 1-5 mm arasında değişim gösterir. Nukal cilt katlantısı kalınlığının bu haftalar arasında 6 mm veya üzerinde ölçülmesi patolojik olup Down sendromlu yenidoğanların %80'inde artmış nukal cilt katlantısı kalınlığı izlenmektedir (40,41).

### 2.5.c. NT Fizyopatolojisi

NT artışı saptanan fetüslerde kromozom anomalisi haricinde birçok anomalinin görülmesi, NT fizyopatolojisinde birden fazla etkenin rol oynadığını düşündürmektedir.

#### **Muhtemel mekanizmalar:**

1- *Fetal kalp yetersizliği*: Bu grupta hem kalpte anatomik anormallik yapan yapısal bozuklukları hem de hipoproteinemi, anemi veya yer kaplayan lezyonlar sonucunda sekonder gelişebilecek kalp yetersizliğini saymak mümkündür. Trizomi 21 ve 18'de görülen aortik isthmusdaki daralmaya bağlı gelişen çıkan aortadaki relatif genişleme gövde üst kısmına giden kan akımının artmasıyla ödem gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu durumlarda unutulmaması gereken bir husus da kardiyak hemodinamideki bu değişikliklerin ilerleyen gebelik haftalarında aortik kapak, isthmus ve çıkan aortadaki değişikliklere sekonder olarak gerileyebilmesidir.

2- *Ekstrasellüler matriks değişiklikleri*: Ekstrasellüler matriksi oluşturan kollajen veya hyalüronik asit miktarındaki artış nukal translüsenside de artmaya yol açabilir. Özellikle kromozom 21, 18 ve 13'ün ekstrasellüler matriks proteinlerinin kodlanmasındaki rolü düşünülecek olursa bu genlerin aşırı ekspresyonunun bahsedilen patolojiye neden olabileceği düşünülebilir.

3- *Lenfatik sistem anormallikleri*: Embriyonik hayatta birbirinden ayrı gelişen venöz ve lenfatik sistem arasındaki doğal bağlantı noktalarında olan gelişme bozuklukları, hipoplazi ve genişlemeler kendisini NT'deki artış olarak gösterebilir. Bu grupta nöromuskuler bozukluk sebebiyle fetal hipotoni ve lenfatik drenaj bozukluğu yapan patolojiler de sayılabilir (27).

### 2.5.d. Nazal Kemik Taraması

Nazal kemik (NK) 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 10,9. gestasyonel haftada (CRL 42 mm iken) görüldüğü bildirilmiştir (42,43,44). NT ölçümünde olduğu gibi NK ölçümünde tecrübe gerektirir.

2001 yılında NK'nin prenatal sonografik değerlendirme tekniği tanımlanmış ve trizomi 21'li fetusların %60–70'inde nazal kemiğin yokluğu, %30- 35'inde ise hipoplazisi bulunduğu bildirilmiştir. Henüz rutin bir tarama testi olarak kullanılmayan bu tarama yöntemi, birinci trimesterde fetüsün nazal kemiğinin olup olmadığının gözlenmesine dayanmaktadır. Nazal kemiğin yokluğunun nedeni ise hipoplazi veya gecikmiş ossifikasyona bağlanmaktadır (20).

*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 (45). Benzer şekilde 12- 25. haftalarda abort olmuş 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 (46).

Küçük burun trizomi 21'li bireylerde sık görülen klinik durumdur. Radyolojik, histomorfolojik ve ultrasonografik kanıta dayalı çalışmalar, trizomi 21'li bireylerde nazal kemik anormalliklerinin kromozomal olarak normal bireylere göre anlamlı derecede sık olduğunu göstermiştir. Nazal kemik yokluğu ya da kısa nazal kemik olarak görülen bu anormallikler ultrasonografi ile prenatal olarak tanınabilir (47- 53).

Normal fetuslarda ise NK izlenmeme oranları, etnik kökene göre de farklılıklar gösterir. *Profumo ve arkadaşlarının* 3992 fetusu dahil ederek yaptığı prospektif bir çalışmada NK izlenmeme prevalansları; anneleri Afrika kökenli olan fetuslarda %5.8, Asya kökenli olanlarda %3.4 ve beyaz ırkta %2.6 olarak bildirilmiştir (54).

Ayrıca önemli diğer bir bulgu ise NK izlenmeme oranının fetal CRL artışı ile azalıp, NT kalınlığı arttıkça artıyor olmasıdır. Kromozomal olarak normal fetuslarda NK izlenmeme oranının fetal CRL artışı ile azalmıştır (47, 48, 52) (Tablo 2).

CRL (mm)	NK izlenmeme oranı (%)
45-54	4,6
55-64	3,9
65-74	1,5
75-84	1,0

Tablo 2: Kromozomal olarak normal fetuslarda CRL'ye göre NK izlenmeme oranları (47).

Fetal NT kalınlığı arttıkça kromozomal olarak normal grupta nazal kemiğin izlenmeme oranı artmıştır (47, 48, 52) (Tablo 3).

NT (mm)	NK izlenmeme oranı (%)
< 2,5	1,8
2,5-3,4	3,4
3,5-4	5
> 4,5	11,8

Tablo 3: Kromozomal olarak normal fetuslarda NT'ye göre NK izlenmeme oranları (47).

*Zoppi ve arkadaşlarının* 5.332 fetus ile yaptıkları çalışmada, olguların % 99'unda nazal kemik ölçümü yapılmış, NK izlenmeme oranları ise; normal fetuslarda % 0,6, trizomi 21'li fetuslarda %70, trizomi 18'li fetuslarda % 80, Turner sendrom'lu fetuslarda %66 olarak bulunmuştur (49).

*Minderer ve arkadaşları* trizomi 21'li fetuslarda nazal kemiğin ultrasonografik bulgularını patomorfolojik bulgular ile karşılaştırmışlardır. Birinci trimesterde belirlenen 17 trizomi 21'li fetusun 10'unda nazal kemikte ciddi hipoplazi, 6'sında nazal kemik yokluğu saptanmıştır. Bir olgu pozisyon nedeni ile görüntülenememiştir. Gebelik tahliyesinden sonra histomorfolojik incelemede 16 olguda nazal kemik saptanmış, ossifikasyon merkezi izlenmiş, bir olguda izlenememiştir. Ultrasonografinin retrospektif incelemesinde daha önce yok denilen 6 olgunun 5'inde nazal kemik izlenmiş, ancak azalmış ekojenite ve uzunluk saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan iki sonuç; ultrasonografik değerlendirme nazal kemik varlığını veya yokluğunu ayırt etmeyebilir ancak normal veya hipoplazik olmasını ayırır ve bu değerlendirmede belirteçler: kemiğin kendisi, üzerindeki cilt ve burnun ucundaki kıkırdaktır (50).

Birçok çalışmada gebeliğin 11- 13<sup>+6</sup>. haftalarında nazal kemiğin ultrasonografi ile saptanamaması trizomi 21 ve diğer kromozom bozuklukları ile bağlantılı olduğunu



göstermiştir (48-53). Sonuç olarak, nazal kemiğin yokluğu trizomi 21 için önemli bir belirteçtir. Trizomi 21 taramasında olasılık oranı belirlenirken bu faktörün de göz önüne alınması gereklidir (51). Nazal kemik muayenesi 11- 13<sup>+6</sup>. hafta taramasında; anne yaşı, gebelik haftası, NT ve biyokimyasal testlerle kombine edildiğinde trizomi 21 için yakalama oranı %95'in üzerine çıkmaktadır (21).

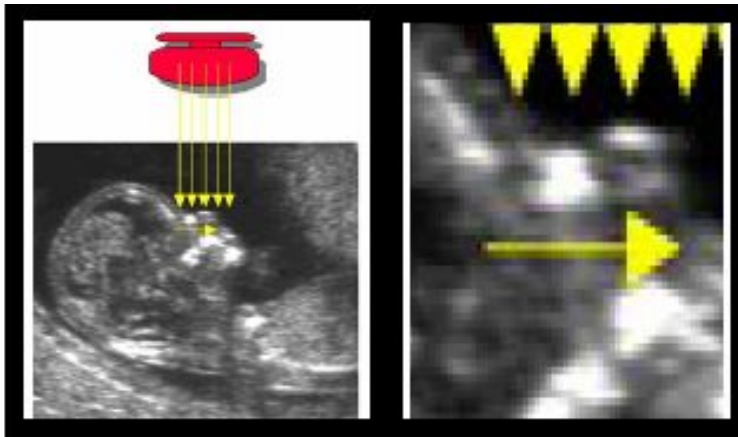
Kullanımının kolay ve güvenilir olması, düşük oranda yanlış pozitiflikle yüksek belirleyicilik oranına sahip olması, nazal kemik yokluğunun tarama amaçlı olarak klinikte etkin bir şekilde kullanıma girebileceğini düşündürmektedir (49).

### 2.5.e. Nazal Kemik Ölçümü

NK ölçümü birinci ve ikinci trimesterlerde yapılabilir. Özellikle 11- 13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarındaki NK ölçümlerinde standardizasyon için, bilinmesi ve dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır;

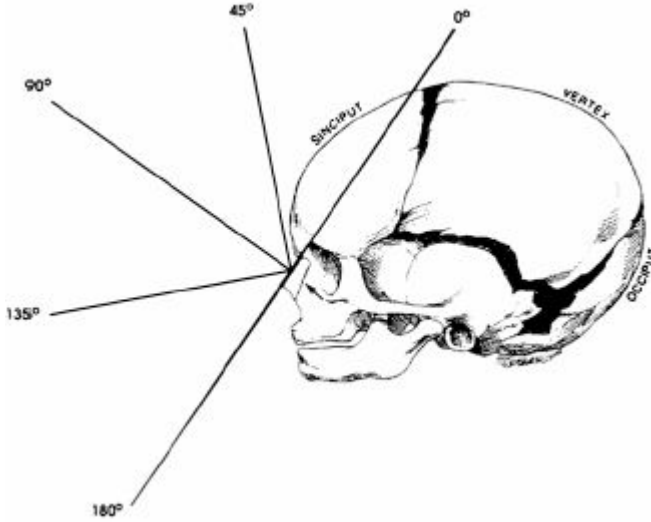
1. Ekrandaki görüntü sadece fetal baş ve üst toraksı içermelidir.
2. Fetal profil, orta sagittal görünüm elde edilecek şekilde bulunmalıdır.
3. Fetal yüz transducerine bakmalı ve ultrason probu burun ile paralel konumda olmalıdır (47) (Şekil 7).

*Goncalves ve arkadaşları* frontal kemiklere ait ekojenitelerin olmadığı alanın tespiti ile orta sagittal hattın daha kesin olarak belirleneceğini bildirmişlerdir Çünkü bu haftalarda frontal kemikler henüz orta hatta birleşmemiştir (47).



Şekil 7: Nazal kemik ölçümü için doğru pozisyon (21).

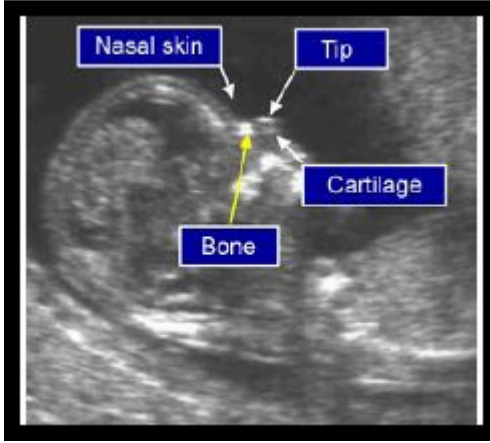
Görüntüleme NK'lerin uzun aksına paralel yapıldığında vizualizasyonları oldukça kolayken, pozisyon verilemediğinde izlenmeleri zor ya da imkansız olabilir. Basitçe NK varlığını tespit etmek için transduser yüzeyi, nazal kemiğin longitudinal aksına paralel olmalıdır; bu durumda ultrases demeti doku ile 90 derece açı oluşturur (Şekil 8). Bu açı 0 ya da 180 derece ise NK değerlendirilemez. İkinci trimesterde ise hafif oblik (45 ya da 135 derece) açılardırma ile NK sınırları daha net ayırt edilebilir (47).



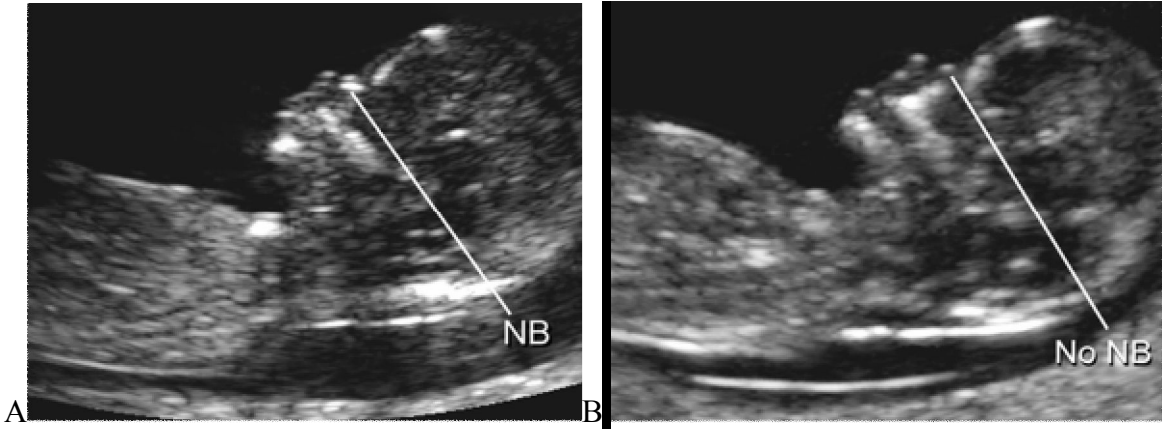
Şekil 8: Ultrases demetinin nazal kemik longitudinal aksıyla oluşturduğu açıların şematik görünümü (47).

4. NK 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. Bu iki çizgi “eşittir” işaretine benzer. Üçüncü ekojen çizgi ise cildin devamı olup, biraz daha yukarı seviyededir ve burnun ucuna aittir (Şekil 9). Eşittir işareti bulgusunda alt çizginin olmaması nazal kemiğin yokluğunu gösterir. (Şekil 10). Alttaki çizgi ince görünüyorsa, üstteki çizgiden daha az ekojenik ise nazal kemik ossifiye olmamıştır ve bu durum nazal kemiğin yokluğu olarak sınıflandırılır (55).

5. NK, gebeliğin 11- 12. haftalarında sonografik olarak izlenmemişse, 1 hafta içinde değerlendirmenin tekrarlanması önerilir (47).



Şekil 9: NK ölçümünde, burun cildi, burun kemiği ve burun ucu görünüşleri (21).



Şekil 10 (A, B): A; NK varlığını gösteren ‘eşittir’ işareti izleniyor. B; ‘eşittir’ işaretinin alt parçası izmemekte olup NK yokluğu söz konusudur (35)

#### 2.5.f. Baş-popo mesafesi

Baş-popo mesafesi (CRL) değerlendirmesi, 11-14. gebelik haftalarında fetus nötral pozisyondayken, mid-sagittal düzlemde baş ile popo arası mesafe ölçülerek yapılır. Son adet tarihine (SAT) göre beklenen ve CRL ölçümüne göre belirlenen gebelik haftalarının karşılaştırılmasıyla fetusta büyüme geriliğinin varlığı araştırılabilir. Ancak gebelerin yaklaşık %10-45’inde SAT’ın net bilinmemesi, ilk trimesterde anöploidi taramasında CRL kullanımını zorlaştırır ve gebelik haftasının USG ile belirlenmesi gereğini doğurur. Trizomi 13 ve 18’li fetuslar’ın CRL’si gestasyonel dönemde büyümenin geri kalmasına bağlı olarak beklenenden daha küçük bulunur. Bu durum trizomi 21 ve seks kromozomu anomalilerinde izlenmez. Bunlarda genellikle 1. ve 2. trimesterde büyüme normal şekilde seyreder. *Behado-Singh ve arkadaşları* 144 anöploid fetusla yaptıkları bir çalışmada trizomi 18 ve 13’lü fetuslarda

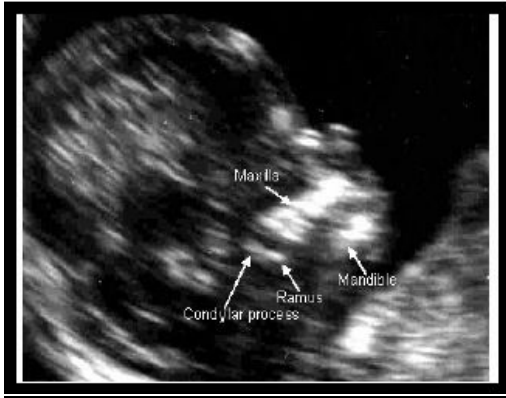
kontrol grubu ile kıyaslandığında CRL'nin belirgin şekilde kısa olduğunu buldular. 12. gestasyonel haftadan küçük CRL değerlerinde, beklenen ve tespit edilen CRL değerleri arasında 14mm ya da daha fazla fark olması anöploidi riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada, anöploid fetuslarda %71 oranında CRL değeri beklenenden kısa tespit edilirken, kontrol grubunda bu oran %20,7 olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan *Kuhn ve arkadaşları* yaptıkları retrospektif bir çalışmada, sadece trizomi 18'li fetuslarda CRL değerlerinde belirgin şekilde kısalık tespit ettiler (56-58).

### **2.5.g. Maksiler Kemik Taraması**

*Dr. Longdon Down* trizomi 21'li bireylerin yüzlerini basık yüz ("flat face") olarak tanımladı. Bu görünüm, maksilla gelişiminin tamamlanmaması nedeni ile oluşabilir. Yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda olguların %50' sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptandı (45). Kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla doğrusal olarak büyür. CRL uzunluğundaki her 1 mm artışta maksilla 0,1 mm uzar. Kromozomal olarak normal olan fetuslarda median maksilla uzunluğu trizomi 21'li olgulardan belirgin şekilde daha kısa olup, aradaki fark yaklaşık 0,7 mm dir. Bunun yanı sıra, NT kalınlığı ile maksilla uzunluğu arasında da belirgin bir ilişki vardır ve nazal kemiği olmayanlarda 11-13<sup>+6</sup>. hafta ultrasonu maksilla uzunluğu, olanlara nazaran daha kısadır. Sonuç olarak, maksilla uzunluğunun trizomi 21 taraması üzerindeki bağımsız etkisi tam olarak belirlenememiştir. Diğer kromozomal bozukluklarda ise maksilla uzunluğunda belirgin bir değişiklik yoktur (59).

Ölçüm standardizasyonu için dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

Fetus maksillası 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (59). Fetus maksillası ölçümü için ilk olarak orta sagittal kesitte fetal profil elde edilir. Daha sonra maksilla ve mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt etmek için prob hafifçe dışarıya doğru açlandırılır. Maksillar kemik çubuk şeklinde hiperekojen yapı olarak izlenir. Mandibular kemiğin ramus ve kondilleri ayırt edilmelidir (Şekil 11).



Şekil 11: Oniki haftalık fetusta maksilla ölçümünü gösteren ultrason görüntüsü (21).

## 2.6. Antenatal taramada diğer testler

### 2.6.a AFP (Alfa-fetoprotein)

Maternal serumda ve amniotik sıvıda AFP ölçümü, bazı ciddi fetal anomalilerin prenatal tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. AFP, fetusda dominant serum proteindir ve normal insandan daha yüksek konsantrasyonlardadır. Fonksiyonu net bilinmemekle birlikte organogenezis için gerekli ve gebeliğin devamını sağlamak için hücresel ve humoral bağışıklığı baskılayan bir protein olduğu düşünülmektedir (60). İlk kez Merkatz ve arkadaşları, Down Sendromlu gebelerde ikinci trimesterde bakılan anne serumundaki AFP (MSAFP) değerlerinin normalden daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonra Wald ve Cuckle da normal populasyon ortalaması 1 MoM (*Multiples of median*) kabul edildiğinde Down sendromlu gebeliklerde bu değer 0.75 MoM ve altında olduğunu göstermişlerdir. Down Sendromu için yapılan çalışmalarda, MSAFP değerleri normal gebelikteki değerlerin altındadır. Nöral tüp defektlerinde bu değerler normalden en az iki kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (61). Katz ve arkadaşlarının yapmış olduğu literatür taramasında MSAFP değeri yüksek olup herhangi başka bir bulgusu olmayan hastalarda %20-38 oranında kötü obstetrik sonuçlar ile karşılaşıldığı gösterilmiştir (62).

### 2.6.b. Estriol

Gebelikte maternal serum östrojen seviyesinin yüksek olması fetusun iyilik halini yansıtır. Çünkü östrojen üretimi fetal ve plasental steroid sentezinin birlikte olması ile mümkündür ve maternal kan ve idrardaki östrojen miktarı fetal ve plasental enzimatik aktivitenin iyi çalışması ile de doğru orantılıdır. Unkonjuge estriol (E3) Down sendromu

taramasında en az etkili markerdir. Down Sendromlu gebeliklerde 0.70 MoM ve altında bulunmuştur (63).

### **2.6.c. Human Corionic Gonadotropin ( $\beta$ HCG)**

Gebelik sırasında plasentanın sinsityotrofoblastlarından sentezlenen, glikoprotein yapısında bir hormondur. Prenatal tanı için yapılan çalışmalarda daha küçük molekül olan beta HCG'nin duyarlılığı alfa HCG'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tarama testlerinde beta alt ünitesi kullanılmaktadır. Özellikle 1. trimester taramalarında serbest beta HCG'nin total HCG'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Serbest beta HCG'nin tek başına Down sendromu saptama oranı yaklaşık %37 olarak tespit edilmiştir (61, 64).

### **2.6.d. Pregnancy Associated Plazma Protein A (PAPP-A)**

Gebelikte trofoblast hücrelerinden salınan ve maternal serumda tespit edilebilen büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Gebeliğin ilk yarısında PAPP-A kan düzeyi sürekli artmakla birlikte gebeliğin 14. haftasına kadar amnion sıvısında tespit edilememektedir. Trizomi 21'li gebelerde ise PAPP-A, sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. Trizomi 21'li gebelikler ile normal gebelikler arasındaki bu fark gebelik haftasının ilerlemesiyle azalmaktadır. İlk kez *Wald*, 1992 yılında ilk trimesterde bakılan PAPP-A'nın, Down sendromlu gebeliklerde normalden daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Normal populasyon PAPP-A ortalaması 1 MoM olarak alındığında Down sendromlu gebeliklerde bu değer, 0,35- 0,44 MoM arasında bulunduğu bildirilmiştir (61, 65). Trizomi 18'de de Down sendromunda olduğu gibi PAPP-A değeri düşüktür. PAPP-A değeri tek başına kullanıldığında Trizmi 21 saptama oranı yaklaşık olarak %36 iken anne yaşıyla birlikte kullanıldığında bu oran %50'ye çıkmaktadır. Maternal yaş, NT ve PAPP-A birlikte kullanıldığında bu oran %83 olurken, klasik ilk trimester tarama testini oluşturan kombinasyon (anne yaşı, serbest beta HCG, PAPP-A, NT ) %4,2 yanlış pozitiflikle %88,5 oranında belirleyiciliğe sahiptir (61, 65, 66).

## **2.7. Birinci ve İkinci Trimester Down Sendromu Tarama Testleri**

Günümüzde kullanılan haliyle bu testlerden birinci trimesterde yapılan, maternal iki adet serum markeri kullanılması nedeniyle ikili test, ikinci trimesterde yapılan test, üç adet serum markeri kullanılması nedeniyle üçlü test olarak bilinmektedir. İkili testte; serbest beta

HCG ve PAPP-A, üçlü testte; MSAFP, Estriol ve total beta HCG serum markerları kullanılmaktadır. İkili test'e NT' nin de eklenmesi ile spesifite ve sensitivitesi daha yüksek olan kombine test ortaya çıkmaktadır. Kullanılan markerların analiz değerleri laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterse de bütün laboratuvarlar sonuçlarını, etkilenmemiş popülasyonun değerlerine göre standardize etmişlerdir (*Multiple of Median –MoM*). Her iki test yapılması esnasında maternal yaş ve ağırlık, sigara kullanım öyküsünün olup olmadığı, diyabet olup olmadığı, etnik köken, fetüs sayısı risk hesaplamada kullanılan parametrelerdir. Bu parametrelerle birlikte risk hesaplama programları kullanılarak trizomi 21 riski saptanmaktadır. Her iki test için invaziv girişim sınırı değişik çalışmalarda 1/250 ile 1/300 arasında değişmektedir (24, 63, 67, 68)

## **2.8. Prenatal tanıda invaziv yöntemler**

### **2.8.a Amniyosentez**

Gebelik sırasında uterustan amniyotik sıvının alınma yöntemine verilen isimdir. Alınan sıvıda fetal kaynaklı hücreler ve biyokimyasal ürünler bulunmaktadır. Amniyosentezlerin çoğu perinatal tanı amaçlıdır ve bunların büyük kısmı sitogenetik çalışmaları kapsar. Mid-trimester amniyosentez, 15- 17. gebelik haftaları arasında, erken amniyosentez ise 10- 14. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır. Amniyosentez yapılmadan önce anne ve babaya genetik danışma verilmeli, uygulamanın riskleri fayda ve zararları mutlaka anlatılmalıdır. Uygulama öncesi ultrasonografi yapılarak gebelik yaşı, fetüsün canlılığı, yerleşimi, anatomik yapısı ve varsa anatomik anomalileri, amniyotik sıvı hacmi ve sıvı ceplerinin yerleri tespit edilerek giriş noktası kararlaştırılır. Giriş yeri, mümkünse fetüs ve plasentaya uzak olmalıdır. Amniyosentez sonrası fetomaternal hemoraji oranı %7'dir. Bu nedenle Rh (-) annelere işlem öncesi profilaktik Anti D immünglobulin yapılmalıdır. Günümüzde amniyosentez 14. haftadan itibaren yapılabilmekle birlikte 16. - 17. haftalarda uygulanması tercih edilmektedir. 10. - 14. haftalar arasında yapılan erken amniyosentez işleminde, amniyon sıvı miktarı ve içerdiği fetal hücre sayısı azdır. Fetal kayıp oranı ile ilgili çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Değişik serilerde geç amniyosentezde %0,5- 5,9 oranlarında fetal kayıp izlenirken erken amniyosentezde bu oran %1- 7,6 arasında değişmektedir. Genel kabul, amniyosentezin fetal kayıp oranını %1 artırdığı yönündedir. Fetal kayıp oranlarındaki yükseklik ve bu haftalarda yapılan koryon villus biyopsisinin daha güvenle uygulanabilmesi nedeniyle erken amniyosentez günümüzde kullanılmamaktadır (69, 70).

### 2.8.b. KVB (Koryon villus biyopsisi)

Bir iğne veya kateter yardımı ile koryon frondozum veya plasental dokudan örnek alınmasıdır. 1980'li yıllarda ultrasonografi eşliğinde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Avantaj ve dezavantajları vardır. Avantajları, fetüse direk bir müdahale olmaması, fetal zarların zarar görmemesi ve DNA çalışmaları için yeterli materyal elde edilmesidir. Dezavantajları, amniosenteze göre teknik olarak zor olması, elde edilen materyaldeki hücrelerin direk olarak fetüse ait olmaması, sitogenetik incelemede yalancı mosaisizm gibi durumların sık görülmesidir (71). 10. gebelik haftasının altında KVB uygulanan gebelerin bebeklerinde, ağır transvers ekstremité anomalileri, mikrognati, mikroglossi saptandığı bildirilmiştir (72). Gebelik haftasına göre karşılaşılan defekt türü de değişmektedir. 8. gebelik haftasında yapıldığında ekstremité amputasyonları görülürken 10. haftada terminal falanksların etkilendiği gösterilmiştir. Terminal transvers ekstremité defektlerinin insidansı 10000 canlı doğumda 1,8 olarak bulunmuştur. Erken KVB yapılanlarda bu oran 1/200- 1000 civarındadır (73). Fetal ekstremité gelişimi 10. gebelik haftasında tamamlandığı için KVB sonrası oluşan defektin tipi, ekstremité gelişim paterniyle uyumludur. Anomalilerin oluşumunda muhtemel mekanizmalar, hipoperfüzyon, embolizasyon, vazoaaktif maddelerin salgılanması ve travma olarak bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı KVB' nin 11. haftadan sonra deneyimli hekimlerce yapılması önerilmektedir (74). KVB' nin diğer komplikasyonları arasında, vajinal kanama subkoryonik hematom, enfeksiyon, membran rüptürü, Rh sensitizasyonu, abortus sayılabilir. İkinci trimesterde uygulanan amniosentezin birinci trimester KVB ile yaklaşık aynı oranlarda fetal kayba neden olduğu bilinmektedir. Bu bakımdan günümüzde fetal karyotipleme ihtiyacı bulunan durumlarda birinci trimesterde KVB, 15. Haftadan itibaren de amniosentez yapılması genel kabul görmektedir (75).

Kromozom defektleri perinatal ölüm ve çocukluk çağı özürlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Prenatal tanıda yapılan invaziv girişimlerin endikasyonlarının çoğunu kromozom anomalisi riskinin yüksekliği oluşturur. Amniyosentez kordosentez veya koryon villus biyopsisi gibi girişimler kesin tanı sağlamakla birlikte yaklaşık %1 oranında gebelik kaybına yol açabilirler (1). Yüksek riskli grubu ayırt edebilmek için çeşitli tarama metodları geliştirilmiştir. Bunlar yukarıda da bahsedildiği gibi anne yaşı, ilk iki trimesterdeki ultrasonografi bulguları ve veya serum biyokimya testleridir. Bu taramaların sonunda riski yüksek bulunan gebelere invaziv işlem yapılması benimsenen bir yaklaşımdır. Taramaların



erken dönemde yapılması gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkabilecek obstetrik problemlerin önlenmesi için esastır. Erken dönem taramaları sırasında klasik anlamda CRL ve nukal kalınlık ölçümü kromozom defekti riskinin hesaplanmasında yeterlidir. Son yıllarda bu tetkiklere burun ve maksilla kemiklerinin ölçümleri de eklenmeye çalışılmaktadır (1).

Mental retardasyonun en sık nedeni olan Down sendromu yaklaşık 700'de 1 gebeliği etkiler. Down sendromlu yenidoğanlar, kardiovasküler defektler, duodenal atrezi, karakteristik yüz görünimleri, geniş kısa el, küçük ağız, kısa bacak, hipotoni ve mental retardasyonu içeren klinik spektruma sahiptirler. Bu durumlar içinde anormal yüz görünümü en tanınabilir fiziksel karakteristiktir (1).

Down sendromunun ana nedeni gametlerin oluşumunda 21. kromozomda ayrılmamadır. Bu spermatogenez ya da oogenez aşamasında oluşabilir. Oogenez aşamasındaki kromozomal ayrılmama için en önemli risk faktörü anne yaşıdır (76). Fetal malformasyonların, çoklu sistem sendromlarının ve Down sendromunun görülme sıklığı baba yaşı arttıkça artar (77).

Anne yaşı ve 11- 13<sup>+6</sup>. haftalarda ölçülen fetal NT'nin birleştirilmesi etkin bir trizomi 21 tarama metodu olup, %5 invaziv test oranı ile trizomi 21'li gebeliklerin %75'ini tanıyabilir (34). Ayrıca bunlara 11-13<sup>+6</sup>. haftalarda anne serumunda serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı %85-90'a çıkar (78). Nazal kemik muayenesinin birinci trimester ultrasonografi ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmıştır (20, 21, 22, 34, 78).

Bilindiği gibi gerek genetik ve coğrafik faktörler gerekse ölçümcüler arasındaki teknik ve deneyim farklılıkları fetal ölçümler üzerinde farklı sonuçlar elde edilmesine yol açabilir. Bu nedenle her toplumun kendi nomogramlarını belirlemesi ve popülasyonunu bu nomogramlara göre değerlendirmesi daha doğru olacaktır. Bu çalışma ile, kendi popülasyonumuza ait fetal ölçümlerin nomogramlarını belirlemeyi amaçladık. Kendi popülasyonumuzla ilgili fetal değerlendirmelerde daha doğru fetal risk tayini için popülasyonumuzun verileri ile oluşturulmuş nomogramların kullanılması daha faydalı olacaktır.

### III- MATERYAL - METOD

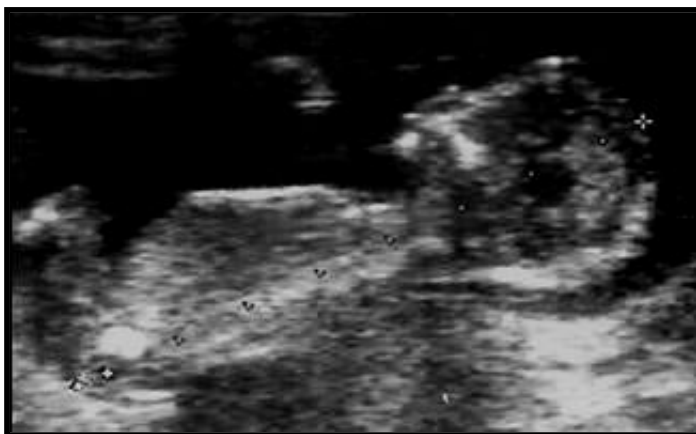
Bu çalışma prospektif şekilde düzenlenmiş olup, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2008/47 sayılı onayı ile Temmuz 2008 – Nisan 2009 tarihleri arasında yapıldı.

**3.1. Araştırma grubunun seçimi ve büyüklüğü:** Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Radyoloji Bölümü Ultrasonografi ünitesine 1. trimester tarama testi kapsamında yönlendirilen 11- 13<sup>+6</sup> gebelik haftasındaki 487 fetus dahil edildi.

**3.2. Anket formunun doldurulması:** Her olguda annenin yaşı, son adet tarihi, öz geçmişi ve önceki gebelik öyküleri sorgulandı ve anket formuna kaydedildi.

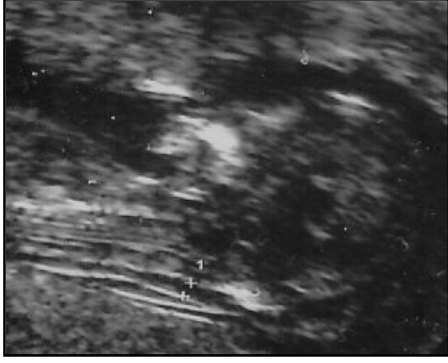
**3.3. Ultrasonografik muayene:** Her hasta Siemens Sonoline G60 S ultrasonografi cihazında, 2- 6 MHz transabdominal transducer ile değerlendirildi. Fetus pozisyonunun uygun olmadığı, oligohidroamnios veya maternal obezite gibi transabdominal görüntülemenin suboptimal olduğu yaklaşık %25 olgu, 4- 9 MHz transvaginal transducer ile de muayene edildi. CRL, NT ve NK ölçümlerinin yanı sıra detaylı fetal yapısal değerlendirme de yapıldı.

**3.3.a. CRL ölçümü:** CRL nötral pozisyonda, orta sagittal düzlemde baş ile popo arası mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 12). CRL ölçümü ayrı ayrı iki kez yapıldı, kaydedildi. İki ölçümün ortalaması alındı. Annenin son adet tarihine ve fetus CRL'sine göre gebelik haftaları ayrı ayrı hesaplandı. Fetusun biyometrik değerlendirilmesi CRL ölçümleri ile yapıldı.

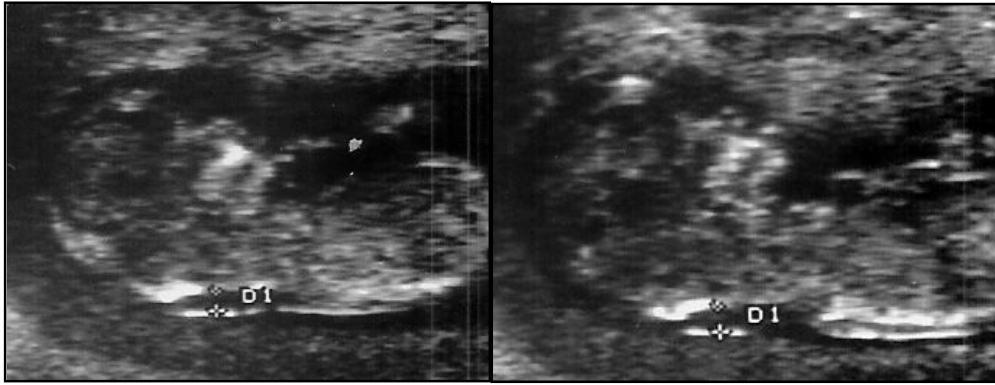


Şekil 12: Fetus nötral pozisyondayken CRL ölçümü (KTU Tıp Fak. Radyoloji A.D).

**3.3.b. NT ölçümü:** NT ölçümü için nötral pozisyonda, orta sagittal düzlemde, fetal profil elde edildi. Fetal baş ve üst toraks ekranın %60-70'ini kaplayacak şekilde büyütüldü. Ultrason ayarları her kalibrasyon hareketinde ölçüm 0,1mm olacak şekilde ayarlandı. Ultrason cihazının video-loop özelliği sayesinde geriye dönüş yapılarak uygun ölçüm için gerekli görüntü sağlandı. Anne karnına dokunarak veya anne öksürtülerek fetus hareket ettirildi. Amnion zarı ayrıca izlendi (Şekil 13). Nötral pozisyonda servikal omur arkasında, deri ile yumuşak doku arasındaki subkutan saydam alan izlendi. NT kalınlığını belirleyen çizgilerin olduğu yere kalibreler içten içe yerleştirildi ve maksimum saydam alan ölçüldü (Şekil 14). Fetus hiperfleksiyon ya da ekstansiyonda olduğunda doğru ölçüm yapılamayacağından nötral pozisyon elde edildi.

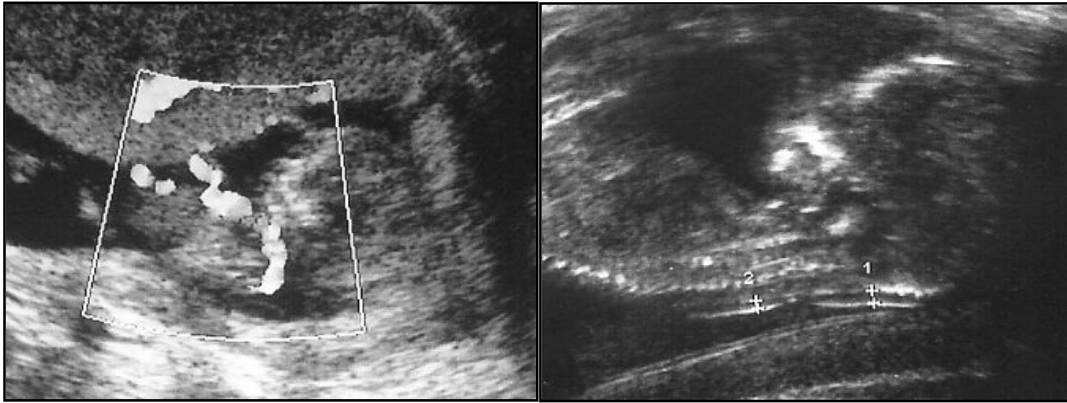


Şekil 13; NT ölçümünde, amnion zarının ayrıca izlendiği görülüyor (KTU Tıp Fak. Radyoloji A.D).



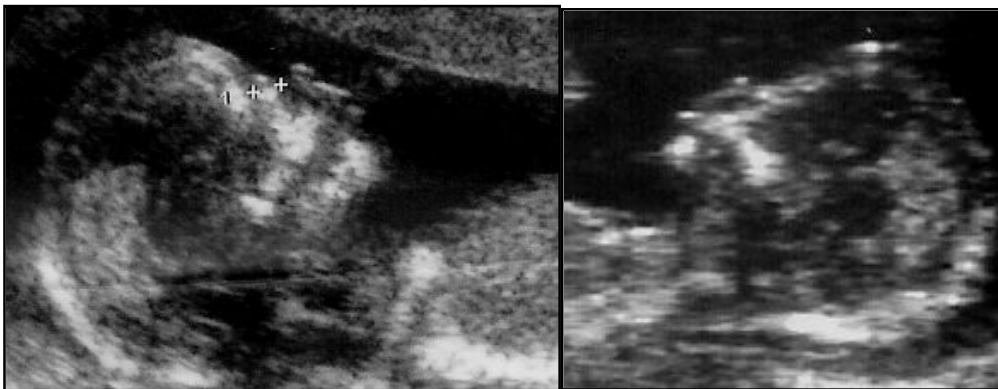
Şekil 14; Fetus nötral pozisyondayken uygun NT ölçümleri (KTU Tıp Fak. Radyoloji A.D).

Üç NT ölçümü yapıldı, en büyük ölçüm kaydedildi. Umbilikal kordun, fetüs boynu etrafında olduğu olgularda risk hesaplamasında kordun hemen altından ve üstünden yapılan ölçümlerin aritmetik ortalamaları kullanıldı (Şekil 15).



Şekil 15; Umbilikal kord fetal boyun etrafında iken NT ölçümü (KTU Tıp Fak. Radyoloji A.D).

**3.3.c. NK ölçümü:** Ultrason probu, fetusun nötral pozisyonundayken burun kemiği ile paralel konuma getirilip üç farklı hiperekojen çizgi izlendi. Ultrason görüntüsü kemik kenarlarını minimal dağıtacak şekilde magnifiye edildi. Kemiğin üst sınırı frontal kemikten bariz bir şekilde ayrı olarak görülebildi. Üstteki çizgi deri, alttaki daha hiperekojen çizgi nazal kemik ve burun ucundaki çizgi ise derinin devamı olarak izlendi. Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi. Nazal kemik ölçümü yapıлып kaydedildi. (Şekil 16)



Şekil 16: Nazal kemik ölçümleri (KTU Tıp Fak. Radyoloji A.D).

**3.4. Diğer birinci trimester tarama yöntemleri:** Ultrasonografik bulgular not edildikten sonra hastalar aynı gün içinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine yönlendirildi. Anne yaşı ve NT değerleri, anne serum örneklerinden çalışılan PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG değerleri ile birleştirilerek risk tayini yapıldı ve 1. trimester tarama programı tamamlanmış oldu. Çalışmamıza dahil edilen 487 fetustan kromozomal anomali riskinde artış tespit edilen (Anne yaşı 35'in üzerinde olan ve ikili testlerinde artmış risk tespit edilen) ve ailenin girişimsel işlemi kabul ettiği 109 olguya ilgili bölüm tarafından amniosentez uygulanarak genetik analiz yapıldı.

**3.5. Olguların takibi:** İleri gebelik haftalarında ayrıntılı ultrasonografi yapılan hastaların ek ultrasonografi bulguları kaydedildi. Amniosentez yapılmış olgularda kromozomal analiz sonuçları kaydedildi. Klinik kayıtlarından ve/ya telefon ile doğum sonrası bebeğin genel sağlık durumu bilgilerine ulaşıldı ve kaydedildi.

**3.6. İstatistiksel yöntemler:** Tüm veriler SPSS 13.0 paket programına (*Sosyal bilimler için istatistik paket programı*) kodlanarak girildi. Veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları hesaplandı. NT ve NK değerleri ile biometrik parametreler arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemleri çıkarıldı. Sağlıklı 457 olgunun verileri kullanılarak, CRL ve gebelik haftasına göre NT ve NK ölçüm değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplanıp Trabzon ili ve çevresine ait bölge nomogramı oluşturuldu. İlave olarak CRL: 45-46 mm ve CRL: 84 mm iken ayrı ayrı NT ölçümünde ortalama ve 95.persentil değerleri belirlendi. Ayrıca tüm olgular dahil edilerek NT ölçümünde 50., 95., 97. ve 99. persentil değerleri hesaplandı. Paired T testi ve korelasyon analizi yapılarak, NT ve NK ölçümlerimizin "intra-observer" varyasyon değerlendirmesi yapıldı.

## IV- BULGULAR

Temmuz 2008 - Nisan 2009 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde takip edilen ve birinci trimester tarama sonografisi için Radyoloji Anabilim Dalına yönlendirilen toplam 487 gebe çalışma kapsamına alındı. Toplam 487 fetusun 32 tanesi 11-11<sup>+6</sup>. haftada, 194 tanesi 12-12<sup>+6</sup>. haftada, 261 tanesi 13-13<sup>+6</sup>. haftada değerlendirildi. Ortalama gebelik haftası 12,81 ± 0,6 olarak bulundu. Anne yaşı ortalaması 30,10 ± 5,98 olup 16 ile 47 arasında değişmekteydi. Toplam 487 olgunun hepsinde CRL ve NT ölçümü yapıldı. Olgularda NK değerlendirebilme oranımız % 96,72 olup, 16 olguda uygun pozisyon sağlanamadığından NK değerlendirmesi yapılamadı (Tablo 4).

n: 487	Ölçülebilen vakalar		Ölçüm değerleri	
	(n)	%	Min-Max	Ortalama ±SS
<b>CRL (mm)</b>	487	100.00	45 – 84	63,82 ± 10,15
<b>NT (mm)</b>	487	100.00	0,7 – 18,20	1,60 ± 1,25
<b>NK (mm)</b>	471	96,72	0,0 – 4,10	2,63 ± 0,70

Tablo 4: Tüm olgularda ölçüm yapılabilme oranları ve ölçülen değerler

Toplam 109 olguya amniosentez yapıldı. Amniyosentez sonucuna göre 19 fetusta kromozom anomalisi tespit edildi. Bu anomalilerin; dokuzu trizomi 21, dördü trizomi 18, üçü Turner sendromu, biri triploidi (69XXX), biri 47XXY ve biri ise 47XYY idi. Çalışma grubumuzdaki dört olguda, kromozom anomalisi saptanmamış ancak ultrasonografik olarak major yapısal anomaliler saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki yedi olguda ise ultrasonografik olarak patolojik ek bulgu izlenmiş, ancak ailenin amniyosentezi kabul etmemesi nedeniyle karyotip analizi yapılmamıştır. Bu şekilde çalışmamızda kromozomal ve/ya yapısal anomalisi bulunan toplam otuz olgu bulunmakta olup bölge nomogramları yapılırken bu olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

457 sağlıklı fetusa ait verilerle bölge nomogramımız oluşturulurken, 11–11<sup>+6</sup>, 12–12<sup>+6</sup> ve 13–13<sup>+6</sup>. haftalar için ayrı ayrı NT ve nazal kemik ortalama ve standart sapmaları ve ayrıca CRL: 45-54,9 mm, 55-64,9 mm, 65-74,9 mm, 75-84 mm iken NT ve nazal kemik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı (Tablo 5,6).

CRL mm	NT				NK		
	n*	n*	(Ortalama ±SS)	Min-Max	n*	(Ortalama ±SS)	Min-Max
45-54,9	96	96	1,18 ± 0,30	0,7 – 2,1	90	2,32 ± 0,40	1,0 – 3,4
55-64,9	162	162	1,44 ± 0,45	0,7 – 3,5	159	2,59 ± 0,52	1,3 – 3,9
65-74,9	114	114	1,49 ± 0,43	0,7 – 3,1	110	2,78 ± 0,55	1,5 – 3,9
75-84	85	85	1,56 ± 0,39	0,9 – 2,7	84	3,2 ± 0,50	1,6 – 4,1
<b>Toplam</b>	457	457	1,42 ± 0,43	0,7 – 3,5	443	2,7 ± 0,37	1,0 – 4,1

Tablo 5; Normal olgularda CRL'ye göre NT ve NK ölçüm değerleri  
(\*): ölçüm yapılabilen olgu sayısı

Gebelik Haftası	NT (mm)				NK (mm)		
	n*	n*	(Ortalama ±SS)	Min-Max	N*	(Ortalama ±SS)	Min-Max
11-11 <sup>+6</sup>	32	32	1,14 ± 0,33	0,7 – 2,1	27	2,33 ± 0,49	1,0 – 3,4
12-12 <sup>+6</sup>	177	177	1,32 ± 0,33	0,7 – 3,5	174	2,46 ± 0,45	1,3 – 3,9
13-13 <sup>+6</sup>	248	248	1,52 ± 0,43	0,7 – 3,4	242	2,9 ± 0,58	1,5 – 4,1
<b>Toplam</b>	457	457	1,42 ± 0,42	0,7 – 3,5	436	2,7 ± 0,58	1,0 – 4,1

Tablo 6; Normal olgularda gebelik haftasına göre NT ve NK ölçüm değerleri  
(\*): ölçüm yapılabilen olgu sayısı

Aynı şekilde kromozomal ve/ya yapısal anomalisi bulunan otuz olguda da CRL: 45-54,9 mm, 55-64,9 mm, 65-74,9 mm, 75-84 mm iken, NT ve nazal kemik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı (Tablo 7).

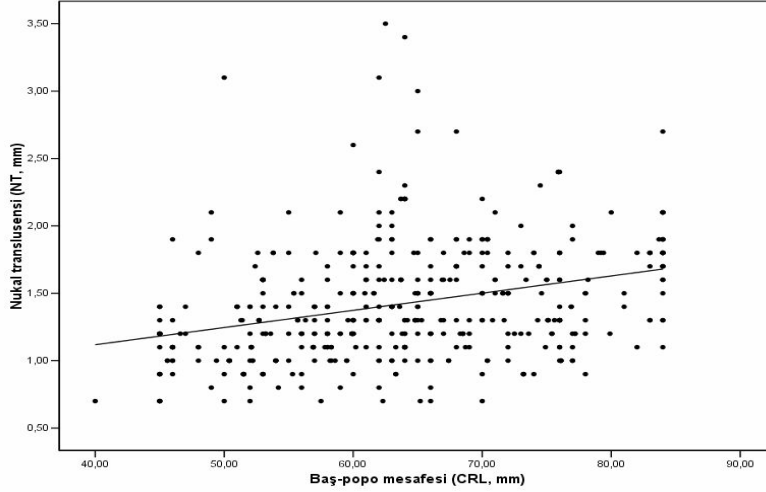
CRL mm	NT(mm)				NK(mm)			
	(n)*	Gebelik haftası	(n)*	(Ortalama ±SS)	Min-Max	(n)*	(Ortalama ±SS)	Min-Max
45-54,9	2	11- 12 <sup>+4</sup>	2	3,6 ± 1,98	2,2- 5,00	2	2,3 ± 0,0	2,3 – 2,3
55-64,9	19	12 <sup>+4</sup> - 13	19	4,2 ± 3,35	1,2- 16,0	17	1,27 ± 1,18	0,0 – 3,7
65-74,9	6	13 <sup>+1</sup> - 13 <sup>+4</sup>	6	5,08 ± 6,4	1,5- 18,2	6	1,73 ± 1,02	0,0 – 2,8
75-84	3	13 <sup>+5</sup> - 14	3	4,1 ± 2,09	2,5 – 6,5	3	1,03 ± 1,78	0,0 – 3,1
<b>Toplam</b>	30	11- 14	30	4,3 ± 3,85	1,2- 18,2	28	1,41 ± 1,17	0,0 – 3,7

Tablo 7: Yapısal ve/ya kromozomal anomalisi bulunan olgularda CRL'ye göre NT ve NK ölçüm değerleri (\*): ölçüm yapılabilen olgu sayısı

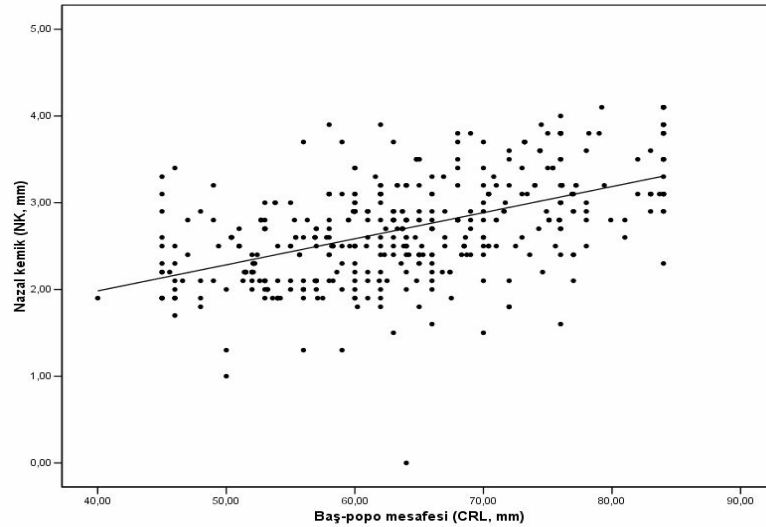
Normal olgularda, NT ve NK ölçüm değerleri, CRL artışı ve ilerleyen gebelik haftası ile birlikte lineer arttı. NT kalınlığı ve NK uzunluğu ile CRL ve gebelik haftaları arasında anlamlı korelasyon saptandı. 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında sağlıklı fetuslarda her hafta için NT ölçümünde yaklaşık % 15 artış izlendi.

NT kalınlığı ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi:  $y=0,608 + 0,013 \times \text{CRL}$ ,  $R=0,308$ ,  $p < 0,001$  (Grafik 1) olarak bulundu ve CRL ile NT kalınlığı arasında anlamlı ancak nispeten zayıf korelasyon saptandı.

NK uzunluğu ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi:  $y=0,781 + 0,030 \times \text{CRL}$ ,  $R=0,533$ ,  $p < 0,001$  (Grafik 2) olarak bulundu ve CRL ile NK uzunluğu arasında anlamlı korelasyon saptandı.



Grafik 1; Sağlıklı olgularda CRL ye göre NT değişim grafiği



Grafik 2; Sağlıklı olgularda CRL ye göre NK uzunluğu değişim grafiği



Çalışma grubumuzda NT ve NK ölçümlerimizin “intra-observer” varyasyonunu değerlendirmeye yönelik Paired T test ve korelasyon analiz testleri yapıldı. NT ölçümlerimizde korelasyon analizinde;  $r: 0,994$ ,  $p<0,001$  ve Paired T testinde  $P: 0,071$  olarak bulundu. NK ölçümlerimizde ise korelasyon analizinde;  $r: 0,998$ ,  $p<0,001$  ve Paired T testinde  $P: 0,184$  olarak bulundu. Bu sonuçlar çalışmamızda NT ve NK ölçümlerinde yüksek “intra-observer” tutarlılık bulunduğunu gösterdi.

Olgularımızda NT ölçümünün ortalama ve 95. persentil değerleri; fetal CRL: 45-46 mm iken sırasıyla 1,1 ve 1,7 mm ve fetal CRL: 84 mm olduğunda ise sırasıyla 1,8 ve 2,6 mm olarak bulundu. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, NT ölçümünde tespit ettiğimiz persentil değerleri tablo 8’de verilmiştir.

Persentil (%), ( n:487)*	NT ölçüm değeri (mm)
50	1,4
95	2,96
97	3,5
99	6,06

Tablo 8: Tüm olgularda NT ölçümündeki persentil değerleri (\*): ölçüm yapılan olgu sayısı

NT ölçümünde 95. persentili (2,96 mm) “cut off” değeri olarak belirlediğimizde; sağlıklı 457 fetusun sadece beşinde (%1,09) NT ölçümü 95. persentil üzerinde bulundu. Ayrıca, kromozomal anomalisi tespit edilen toplam 19 fetusun 13’ünde (%68,42) ve kromozomal olarak normal ancak yapısal anomalisi bulunan 4 fetusun ise 2’sinde (%50) NT ölçümü 95. persentil üzerinde bulundu.

NK ölçümünde hipoplaziyi tanımlamada, 3 standart sapma “cut off” değeri olarak alındı. NK ölçümünde 3 standart sapmanın altındaki değerler hipoplazi olarak kabul edildi. Belirli CRL aralıklarında NK ölçümlerindeki hipoplazi sınırları tablo 9’da verildi.

<b>CRL (mm)</b>	<b>Toplam olgu sayısı (n: 457)</b>	<b>Ölçüm yapılan olgu sayısı (n: 443)</b>	<b>NK ölçümünde hipoplazi sınırı (3 st. sapma) (mm)</b>
<b>45- 54,9</b>	97	91	1,1
<b>55- 64,9</b>	162	159	1,1
<b>65- 74,9</b>	113	109	1,2
<b>75- 84</b>	85	84	1,7

Tablo 9: CRL'ye göre NK ölçümlerindeki hipoplazi sınırları (n): olgu sayısı

NK ve üzerindeki cilde ait ekojenitelerin oluşturduğu “eşittir” işareti bulgusunda alt çizginin olmaması ya da alttaki çizginin üstteki çizgiden daha az ekojenik olması nazal kemiğin yokluğu olarak kabul edildi (55).

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı 457 fetusun birinde (% 0,218) NK yokluğu tespit edildi. Kromozomal anomalisi bulunan 19 fetusun 8'inde (%42,10) ve bu grupta fetal trizomi tespit edilen 13 olgunun 9'unda (%69,2) NK yokluğu tespit edildi. Trizomi 21'li 9 fetusun 6'sında (%66,6) NK yokluğu tespit edilmiş olup 3 standart sapma altındaki değerler göz önünde bulundurulduğunda ikisinde hipoplazi (%22,2) ve birinde ise normal aralığın alt sınırında ölçüm izlendi. NK izlenmeyen 10 olgunun birinde ailenin amniyosentezi kabul etmemesi nedeniyle kromozom analizi yapılmadı, diğer 9 olgunun ise 8'inde (%88,8) fetal trizomi tespit edildi. Kromozomal olarak normal ancak yapısal anomalisi bulunan 4 fetusda NK ölçümleri normal sınırlarda bulundu.

Çalışmamızda NT değeri arttıkça nazal kemik izlenmeme oranında arttı. NT değerinin 95. persentilin üzerinde olduğu toplam 25 olgunun (5 olgu normal grupta) 24'ünde nazal kemik değerlendirilebilmiş ve 10'unda (%41,6) nazal kemik izlenmemiştir. Bununla birlikte nazal kemiğin izlendiği hiçbir olguda NT değeri 95. persentilin üzerinde bulunmamıştır. Ölçülen NT değerlerinin olgulara göre dağılımı ise tablo 10'da verilmiştir.

<b>NT ölçüm aralıklarına düşen olgu sayıları</b>					
	<b>n*</b>	<b>≤ 2,9mm</b>	<b>2,9 – 3,4mm</b>	<b>3,5 – 4mm</b>	<b>&gt;4mm</b>
<b>Tüm olgular</b>	487	458	13	5	11
<b>Normal olgular</b>	457	452	4	1	—
<b>Trizomi 21</b>	9	1	1	2	5
<b>Trizomi 18</b>	4	2	2	—	—
<b>Turner S</b>	3	—	—	—	3
<b>47,XXY</b>	1	1	—	—	—
<b>47,XYY</b>	1	1	—	—	—
<b>69,XXX</b>	1	1	—	—	—
<b>Yapısal anomali (N Karyotip)</b>	4	2	1	—	1
<b>Yapısal anomali (Karyotip ?)</b>	7	2	1	2	2

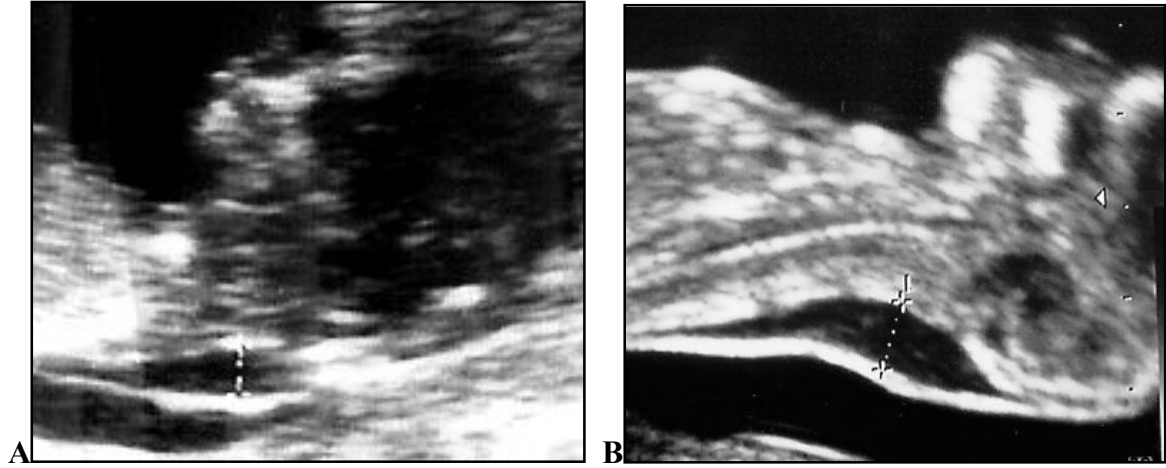
Tablo 10: Ölçülen NT değerlerinin olgulara göre dağılımı (\*): toplam olgu sayısı N: normal

Kromozomal ve/ya yapısal anomalisi bulunan toplam otuz olguya ait veriler tablo 11'de özetlenmiştir.

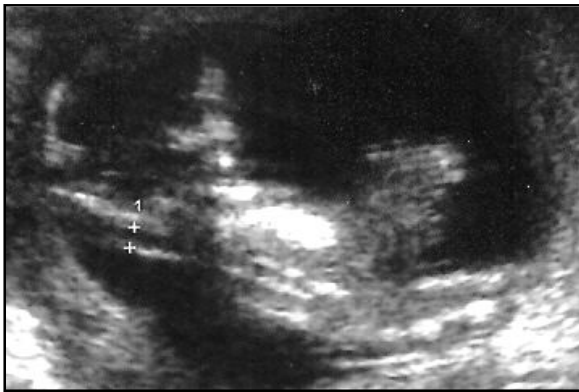
Olgu	Yaş	CRL	NT	NK	Karyotip	Ek USG bulguları	Prognoz
1	22	60	1,3	2,9	normal	Chiari malformasy.	Tahliye
2	28	57	1,4	2,1	-	Haloprosensefali	Tahliye
3	29	56	5	0,9	-	Hidrops	Tahliye
4	22	58	1,2	1,9	T.18	Anensefali	Tahliye
5	36	65	3,4	1,1	T.21	Hidrops	-
6	32	70	1,5	2,4	T.18	Omfalysel	Tahliye
7	35	77	3,4	0,0	T.18	-	Tahliye
8	26	60	3,5	1,2	-	Kaudal regresyon anomalisi	Tahliye
9	25	65	1,6	2,8	Triploidi	-	IUEF, Tahliye
10	20	56	3,5	0,9	T.21	Yok	-
11	36	60	4,2	0,0	T.21	Hidrops	Tahliye
12	26	64	3,4	Değerlendirilemedi	-	Ektopia kordis	Tahliye
13	34	75	3,0	0,0	T.18	Omfalysel	Tahliye
14	25	63	1,4	Değerlendirilemedi	-	Anensefali	IUEF, Tahliye
15	30	66	2,4	1,9	47xyy	Omfalysel, limon bulgusu	IUEF, Tahliye
16	26	70	18,2	2,2	Turner S.	Kistik higroma	IUEF, Tahliye
17	24	60	3,4	2,4	Normal	Anensefali	Tahliye
18	39	63	16	0,0	T.21	Kistik higroma, ekojen barsak	IUEF, Tahliye
19	42	59	1,5	3,7	Normal	DWM	Canlı doğum
20	25	78	6,5	3,1	-	Diyafragma hernisi, toraks hipoplazisi	IUEF, Tahliye
21	28	61	4	0,0	-	Kistik higroma	IUEF, Tahliye
22	38	61	6	0,0	T.21	Kistik higroma	Tahliye
23	29	60	8	0,0	T.21	Kistik higroma, kardiyak anomali	Tahliye
24	45	65	3,4	0,0	T.21	Pelvikaliektazi	-
25	37	62	4,5	0,0	T.21	Yok	-
26	25	52	5	2,3	Turner S.	Yok	-
27	29	64	2,9	1,5	T.21	Yok	-
28	40	56	4,2	2,2	Turner S.	Yok	-
29	25	52	2,2	2,3	47xxy	Yok	-
30	31	55	5	1,9	Normal	Kistik higroma	-

Tablo 11: Kromozomal ve/ya yapısal anomalisi bulunan olguların irdelenmesi

Tablo 11’de verileri özetlenen olgulardan; NT ölçüm değerinde artış ve NK yokluğu izlenen iki trizomi 21 olgusu (Şekil 17) , NT değerinde orta derecede artış ve omfaloselin eşlik ettiği bir trizomi 18 olgusu (Şekil 18), NT değerinde belirgin artışın izlendiği bir Turner sendromlu olgu (Şekil 19) ve NT değerinde artış izlenen kromozomal analiz yapılmamış bir ektopia kordis olgusuna (Şekil 20) ait ultrasonografi görüntüleri aşağıda verilmiştir.



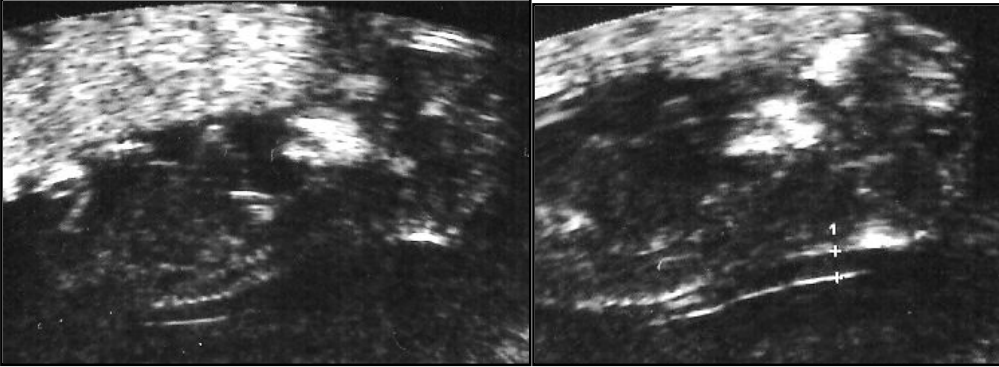
Şekil 17; Trizomi 21’li iki ayrı olguda NT ölçümünde artış ve nazal kemik yokluğu izlenmektedir (A: Olgu 11, B: Olgu 21)



Şekil 18; Trizomi 18’li fetusta NT ölçümünde orta derecede artış ve eşlik eden omfalosel izlenmektedir (Olgu 13)



Şekil 19: Turner sendromlu fetusta NT ölçümünde belirgin artış izlenmektedir ( Olgu 16)



Şekil 20; Ektopia kordisli fetusda NT ölçümünde orta derecede artış (Olgu 12)

## V- TARTIŞMA

Prospektif olarak yürüttüğümüz bu tez çalışmasında, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında, nukal tarama programı için Ultrasonografi Ünitesine başvuran gebelerde, fetal NT ve NK ölçümleri elde ederek bölgemize ait nomogramları oluşturmayı amaçladık. Ek olarak, çalışma grubumuzdaki NT ve NK ölçüm değerlerinin kromozomal ve diğer konjenital anomalilerle olan ilişkisini de irdeledik.

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. İlk yıllarda, fetal anomali ve kromozomal anöploidilerin prenatal tanısı en sık gebeliğin ikinci trimesterinde yapılmaktayken, günümüzde kromozomal anomali taramalarının ilk trimesterde yapılmasının gerekliliği savunulmakta ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (79). Öncelikle ultrasonografik değerlendirmenin zamanında ve standartlara uygun şekilde yapılması, çalışılan toplumun özelliklerinin ve evrensel normallerden sapma olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir (22).

NT, birinci trimesterde fetal boynun arkasında toplanan subkutan sıvı birikiminin sonografik görünümüdür. NT ölçümünün, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında ve CRL 45-84 mm arasında iken yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni; 11. haftadan önce yapılan koryon villus biyopsilerinin ekstremitte amputasyon riskini artırması ve pek çok fetal anomalinin 11. haftadan önce ultrasonografik görüntü vermemesidir. Ayrıca pek çok fetal organın ultrasonografik değerlendirilmesi de 11. haftadan sonra yapılabilir. 13<sup>+6</sup>. gebelik haftasının sınır alınmasının önemi ise; 14. haftadan sonra fetusun genellikle vertikale yakın pozisyon almasıyla NT ölçümünün güçleşmesi, 14. haftadan sonra ensede sıvı birikiminin giderek azalması ve tanı için geç kalındığında erken gebelik terminasyon şansının kaçırılmasıdır (21).

NT kalınlığında artma, trizomi 21 ve diğer kromozomal defektlerin en yaygın ultrasonografik bulgusudur ve NT ölçümündeki artışa paralel olarak kromozomal defekt prevalansında artar (68). Yapılan çalışmalarda, etnik orijin, gravida veya parite, diyabet, sigara içme, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma veya fetal cinsiyetin, klinik olarak fetal NT üzerine anlamlı bir etki yapmadığı bildirilmektedir (21, 25). 11- 14. gebelik haftalarında, normal fetuslarda NT kalınlığı, gebelik haftası ve CRL artışıyla birlikte artar. Yapılan

*SURUSS* çalışmalarında sağlıklı fetuslarda, ortalama NT değerinde 10-13. haftalarda her hafta için %18 artış izlendiği bildirilmiştir (80). Çalışmamızda ise 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında sağlıklı fetuslarda her hafta için NT ölçümünde % 15 artış izlenmiştir.

NT kalınlığının arttığı olgularda yüksek oranda kromozomal anomali bulunduğu ilk kez 1992 yılında yayınlandı ve benzer bulgular pek çok diğer çalışmada da bildirildi. On yedi farklı seriden elde edilen ve toplam 1.690 NT'si artmış fetusu içeren birleştirilmiş verilerde, kromozomal anomali oranları % 11 – 88 arasında değişti (22, 29). Çalışmamızda da, toplam 487 fetusun 25'inde NT değeri 95. percentilin üzerinde bulunmuş olup bunlardan beşine, ailenin amniosentezi kabul etmemesi nedeniyle karyotipleme yapılmamıştır; kalan 20 olgunun ise 13'ünde (%65) kromozomal anomali tespit edilmiştir.

Çok merkezli bir çalışmada, toplam 96.127 fetusun NT ölçümlerinin ortalama ve 95. percentil değerleri; fetal CRL: 45 mm iken sırasıyla 1,2 ve 2,1 ve fetal CRL: 84 mm iken ise sırasıyla 1,9 ve 2,7 mm olarak tespit edilmiştir. 99. percentilin ise CRL ölçümlerinden bağımsız olarak 3,5 mm olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 95. percentilin üzerinde NT ölçüm oranları; normal karyotipli fetuslarda %4,4, trizomi 21'li fetuslarda %71,2, trizomi 18'li fetuslarda %74,8, Turner sendromlu fetuslarda % 87, triploidili fetuslarda ise %59,4 olarak tespit edilmiştir (25). Bizim çalışmamızda NT ölçümünün ortalama ve 95. percentil değerleri; fetal CRL: 45-46 mm iken sırasıyla 1,1 ve 1,7 mm ve fetal CRL: 84mm olduğunda sırasıyla 1,8 ve 2,6 mm olarak bulundu. Fetal CRL ölçümleri 45-46 mm ve 84 mm olan olgu sayılarımızın yetersiz olması nedeniyle, tüm olgularımızın verilerini birlikte değerlendirdik ve NT ölçümünde 50., 95., 97., 99. percentil değerlerini sırasıyla 1,4 mm, 2,96 mm, 3,5 mm ve 6 mm olarak tespit ettik. Bu veriler ışığında, 95. percentil üzerinde NT ölçüm oranlarımız; sağlıklı 457 fetusta %1,09, dokuz trizomi 21'li fetusta %88,8, dört trizomi 18'li fetusta %50, üç Turner sendromlu fetusta %100 olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda tespit edilen bir 47XXY, bir 47XYY ve bir 69XXX genotipli fetusta ise NT ölçümü normal sınırlarda izlenmiş olup olgu sayıları literatürle karşılaştırmak için yeterli değildir.

Aynı çalışmada, NT kalınlığı 95. percentilin üzerinde olan ve kromozomal anomali tespit edilen fetusların %50'sini trizomi 21, %25'ini trizomi 18 veya trizomi 13, %10'unu Turner sendromu, %5'ini triploidiler ve %10'unu diğer kromozomal anomaliler oluşturmaktaydı (25). Bizim çalışmamızda ise NT kalınlığı 95. percentilin üzerinde olan ve kromozomal anomali tespit edilen olguların %61,5'ini trizomi 21, %23'ünü Turner sendromu ve %15,4'ünü trizomi 18 oluşturmaktaydı.



NT artışı kromozomal anomalilerin yanında, çok sayıda yapısal konjenital anomalilerle de beraberlik gösterebilmektedir. Normal karyotipli fetüslerde, fetal kardiyovasküler ve pulmoner defektlere, iskelet displazilerine, konjenital enfeksiyonlara veya metabolik ve hematolojik hastalıklara bağlı olarak da fetal NT artışı izlenebilir (21). Biz çalışmamızda, yapısal anomalinin izlendiği karyotipleri normal dört fetustan, anensefali ve kardiak anomali izlenen iki ayrı olguda, NT ölçümlerini 95. persentilin üzerinde bulduk.

NT kalınlığı arttıkça kromozomal defektin yanı sıra, fetal kayıp ve majör fetal anomali prevalansı da artmaktadır. *Souka ve arkadaşları* ile *Michailidis ve Economides*'in 2001 yılında yaptıkları çalışmalarda, kromozomal olarak normal dahi olsa NT değeri 99. persentil üzerinde iken fetal ölüm oranını %12,5 ve NT değeri 6,5 mm'nin üzerinde iken fetal ölüm oranını %25 olarak bildirmişlerdir (21). Bizim çalışmamızda, NT değeri 95. persentil üzerinde olan 25 olgunun sekizinde aile ile irtibat kurulamadığından fetusun akıbeti hakkında bilgi edinilememiş, kalan 17 olgunun ise %23,5'ine intrauterin fetal ölüm nedeniyle tıbbi tahliye uygulanmıştır.

Son yıllarda dünya literatürlerinde, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında fetal NT ölçümünün yanı sıra nazal kemik ölçümlerine de dikkat çekilmektedir (20, 48, 49, 51, 55, 81-85). Bu tez çalışmasında da, nazal kemik ölçümleri yapılarak, bölge nomogramı oluşturulmuştur.

Literatürde eğitimli ultrasonografistlerce nazal kemiğin başarılı olarak ölçülme oranları % 83,2 – 100 arasındadır (47). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde bu oran %96,7 olarak bulunmuştur.

11-13<sup>+6</sup>. haftalarda NK yokluğu ile trizomi 21 ve diğer kromozomal anomaliler arasında yüksek ilişki olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (20, 48, 49, 51, 55, 81-85). İlk kez 2001 yılında nazal kemiğin prenatal sonografik değerlendirme tekniği tanımlanmış ve trizomi 21'li fetusların %60-70'inde nazal kemiğin yokluğu, %30-35'inde ise hipoplazisi bulunduğu bildirilmiştir (45). Sekiz ayrı çalışmanın verilerinin birlikte değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, nazal kemik izlenmeme oranları; kromozomal olarak normal fetuslarda %1.2 iken, trizomi 21'de %68.5, trizomi 18'de %55, trizomi 13'de %35 ve Turner sendromunda %10 olarak bildirilmiştir (20, 48, 49, 51, 55, 81-85). Bizim çalışmamızda sağlıklı toplam 457 fetusdan birinde (%0,22) nazal kemik izlenmezken, dokuz trizomi 21'li fetusun altısında (%66,6) ve dört trizomi 18'li fetusun ikisinde (%50) nazal kemik yokluğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 3 standart sapma altındaki değerler göz önünde bulundurulduğunda, dokuz trizomi 21'li fetusun ikisinde nazal kemik hipoplazik (%22,2) ve birinde ise normal

aralığın alt sınırında ölçüm izlenmiştir. Çalışmamızdaki üç Turner sendromlu, bir 47XXY, bir 47XYY ve bir 69XXX genotipli fetusta ise nazal kemik ölçümleri normal sınırlarda bulunmuştur.

Literatürde, NK yokluğu prevalansının NT kalınlığı arttıkça arttığı bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak NT kalınlığı arttıkça nazal kemik izlenmeme oranı da arttı. Çalışmamızda, NT kalınlığının 95. persentilin üzerinde olduğu toplam 25 vakanın 24'ünde nazal kemik değerlendirilebilmiş ve 10'unda (%41,6) nazal kemik izlenmemiştir. Bununla birlikte nazal kemiğin izlendiği hiçbir olguda NT kalınlığı 95. persentilin üzerinde bulunmamıştır. Literatürde ayrıca NK yokluğu prevalansının ilerleyen gebelik haftasıyla azaldığı ve bu nedenle, 11-12. gebelik haftaları arasında sonografik olarak NK izlenmemişse, 1 hafta içinde değerlendirmenin tekrarlanması önerilir (47). Çalışmamızdaki NK yokluğu tespit edilen on olgudan altısı 12- 12<sup>+6</sup>. gebelik haftasında ve dördü 13- 13<sup>+6</sup>. gebelik haftasında idi. 11-11<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında ise NK yokluğu tespit edilmedi. Çalışmamızdaki Toplam 487 olgunun sadece otuz ikisini (%6,6), 11-11<sup>+6</sup>. gebelik haftalarındaki fetuslar oluşturmaktaydı; bu grupta nazal kemik yokluğunun tespit edilmemiş olması, olgu sayısının azlığına bağlanmıştır.

Literatürde kromozomal olarak normal fetuslarda da NT ölçümü arttıkça NK izlenmeme oranının arttığı bildirilmektedir (47). Çalışmamızda da kromozomal olarak normal olan ve nazal kemiğin izlenmediği bir olguda, NT ölçümü 95. persentilin üzerinde idi.

Çalışmamızda, sağlıklı olgularda, nazal kemik uzunluğu, CRL artışı ve ilerleyen gebelik haftası ile birlikte lineer arttı; NK uzunluğu ile CRL ve gebelik haftaları arasında anlamlı korelasyon saptandı. Çalışmamızdaki 457 sağlıklı olgu ile yapılan nomogramda, CRL ölçümüne göre NK ortalama uzunlukları ve standart sapmaları, literatürde *Sonek ve arkadaşları ile Orlandi ve arkadaşlarının* bildirdiği 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarındaki ortalama nazal kemik uzunlukları ile benzer bulundu (52, 82). *Cicero ve arkadaşları ile Cusick ve arkadaşlarının* bildirdiği 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında ki nazal kemik uzunluk ortalamalarına göre ise bizim sonuçlarımız daha yüksekti (53, 86). Farklı ölçümlerin muhtemel açıklaması teknik farklılıklar nedeniyle olabilir. Tecrübeli ellerde dahi 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında nazal kemik değerlendirmesi oldukça zordur. Ek olarak az deneyimli ultrasonografistlerce fetus burnunun üzerindeki derinin nazal kemik ile karıştırılması nadir değildir, yeterli eğitim ve deneyim gerektirir. Uygun planda incelenmezse normalden daha kısa veya uzun ölçülebilir, hatta mevcut olmadığı zannedilebilir (47). Cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi,

oligohidroamniyos, obezite, fetus pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını etkileyebilir (87). Çalışmamızda transabdominal yaklaşımın yanı sıra gerektiğinde transvajinal ultrasonografisinde kullanılmış olması, daha net bir görüntü elde etmemizi ve daha doğru ölçüm yapmamızı sağladı.

Sonuç olarak, ilk trimesterde NT ve NK ölçümleri fetal kromozom anomaliler hakkında bize önemli bilgiler verir. NT ölçümleri, maternal serum biyokimyal değerleriyle kombine edildiğinde, yüksek riskli gebeleri belirleyerek karyotiplemeye yönelik invaziv işlem uygulanacak olgu sayısını ve dolayısıyla bu işlemlerin neden olduğu komplikasyon oranını azaltır. NT değerindeki artış kromozomal anomalilerin yanı sıra yapısal anomalilerde eşlik eder. NK yokluğu ve hipoplazisi ise, 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, NT ölçümlerinden farklı olarak etnik farklılıklar gösterir. Bu nedenle NK ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için, her toplumun kendi verileriyle oluşturulmuş nomogramlarına göre değerlendirilmesi doğru olacaktır. Bizde bu amaçla 457 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 ilk trimesterde yapılmaktadır. 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında yapılan ultrasonografik incelemede, fetal yapısal ve biyometrik değerlendirmenin yanı sıra, kromozomal anomali taramasına yönelik NT ve NK ölçümlerinde yapılması şarttır.
- 2- 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında yapılan NT ve NK ölçüm teknikleri, standardize edilmiş olup yeterli eğitim ve tecrübe gerektirir.
- 3- 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında, NT değerinde artma ve NK yokluğu ya da hipoplazisi, yüksek oranda kromozomal anomalilere eşlik eder. Çalışmamızda NT değeri 95. persentilin üzerinde olan olgularda %65 oranında kromozomal anomali tespit edilmiş, NK yokluğu tespit edilen olgularda ise %88,8 oranında fetal trizomi tespit edilmiştir.
- 4- Sağlıklı fetuslarda, NT değeri ve NK uzunluğu, CRL artışı ve ilerleyen gebelik haftasına paralel olarak artış gösterir. Bu nedenle, NT ve NK ölçümleri değerlendirilirken, gebelik süresinde hesaba katılması gerekmektedir.
- 5- NT değeri arttıkça, fetal kayıp ve majör fetal anomali prevalansı da artmaktadır. Çalışmamızda, NT değeri 95. persentil üzerinde olguların %23,5'ine intrauterin fetal ölüm nedeniyle tıbbi tahliye uygulanmıştır.
- 6- NT değerinin arttığı olgularda, NK izlenmeme oranında artar. Çalışmamızda NK yokluğu tespit edilen tüm olgularda NT değeri 95. persentil üzerinde idi.
- 7- NK yokluğu ya da hipoplazisi, özellikle trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilere eşlik eder. NT ölçümünde artış ise kromozomal anomalilerin yanında, çok sayıda yapısal konjenital anomalilerle beraberlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda, trizomi 21'li fetusların %66,6'sında NK yokluğu ve %22,2'sinde NK hipoplazisi izlendi. Ayrıca, trizomi 18'li fetuslarda da %50 oranında NK yokluğu tespit edildi. Kromozomal olarak normal ancak yapısal anomalisi bulunan fetusların %50'sinde NT değeri 95. persentil üzerinde izlenmiş olup hiçbirinde NK yokluğu tespit edilmedi.
- 8- Normal karyotipli fetuslarda etnik orijinin, fetal NT üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı, ancak NK ölçümlerinde farklılığa neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle NK ölçümlerinin daha sağlıklı yapılabilmesi için, her toplumun kendi nomogramlarını oluşturması ve popülasyonunu bu nomogramlara göre değerlendirmesi daha doğru olacaktır. Bu çalışmada da, 457 sağlıklı fetusta nazal kemik ölçümleri yapılarak, bölge nomogramları elde edildi. Sağlıklı olgularda, CRL ölçümüne göre NK ortalama uzunlukları

ve standart sapmaları; CRL: 45-54,9 mm iken  $2,3\pm 0,4$  mm, CRL: 55- 64,9 mm iken  $2,59\pm 0,5$  mm, CRL: 65- 74,9 mm iken  $2,78\pm 0,5$  mm ve CRL: 75-84 mm iken  $3,2\pm 0,3$  mm olarak bulundu.

**9-** Çalışmamızda sağlıklı fetuslarda NK izlenmeme oranının nispeten az oluşu (%0,2), bölgemizde fetal kromozomal trizomi taramasında NK ölçümlerinin uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

**10-** Ülkemizin tümünü kapsayan nomogramların oluşturulabilmesi için, tüm bölgeleri içeren geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Bölgemize ait 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarındaki NT ve NK nomogramlarını oluşturmak ve NT ve NK ölçüm değerlerinin kromozomal ve diğer konjenital anomalilerle olan ilişkisini irdelemek.

**Materyal & Metod:** Çalışmaya Temmuz 2008 – Nisan 2009 tarihleri arasında, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında Nukal Tarama Programı kapsamında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Ultrasonografi Ünitesine yönlendirilmiş 487 gebe dahil edildi. Her olguda fetal CRL, NT ve NK ölçümleri ve detaylı fetal yapısal değerlendirme yapıldı. Ailenin girişimsel işlemi kabul ettiği yüksek riskli 109 olguya, ilgili bölüm tarafından amniosentez uygulanarak genetik analiz yapıldı. Hastane kayıtlarından ve/ya telefonla bebek bilgilerine ulaşıldı. NT ve NK değerleri ile CRL arasında Pearson korelasyon testi ve regresyon analizi yapıldı. Paired T testi ve korelasyon analizi yapılarak, NT ve NK ölçümlerimizin intra-observer variabilitesi değerlendirildi. NT ölçümünde 50., 95., 97. ve 99. percentil değerleri ve NK ölçümünde CRL'ye göre 3 standart sapma değerleri hesaplandı. Sağlıklı 457 olgunun NT ve NK ölçümleri kullanılarak, bölgemize ait nomogramlar oluşturuldu.

**Bulgular:** NT ölçümünün 95. percentilin üzerinde olduğu vakalarda %65 oranında kromozomal anomali tespit edilmekle birlikte, NT ölçümünde artışın major yapısal anomalilerde eşlik edebildiği izlendi. NK yokluğu bulunan olgular ise %88,8 oranında fetal trizomilerle birliktelik gösterdi. Sağlıklı fetuslarda NK izlenmeme oranı %0,2 olarak bulundu. Sağlıklı fetuslarda, 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında NT ve NK ölçüm değerleri, CRL artışı ile lineer olarak arttı. Çalışmamızdaki sağlıklı olgularda, CRL ölçümüne göre NK ortalama uzunlukları ve standart sapmaları; CRL: 45-54,9 mm iken 2,3±0,4 mm, CRL: 55-64,9 mm iken 2,59±0,5 mm, CRL: 65-74,9 mm iken 2,78 ±0,5 mm ve CRL: 75-84 mm iken 3,2±0,3 mm olarak bulundu.

**Sonuç:** 11-13<sup>+6</sup>. gebelik haftalarında NT ölçümünde artış, kromozomal ve/ya yapısal anomalilerle birlikte iken NK yokluğu büyük oranda fetal trizomilere eşlik eder. Çalışmamızda sağlıklı fetuslarda NK izlenmeme oranının nispeten az oluşu, bölgemizde fetal kromozomal trizomi taramasında NK ölçümlerinin uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Biz de bu amaçla, 11-13<sup>+6</sup>. gestasyonel haftalardaki, bölgemize ait NK ve NT nomogramlarını oluşturarak kullanım için sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Nukal translusensi, nazal kemik, nomogram, kromozomal anomaliler.

## SUMMARY

**Objective:** The purpose of the present study was to derive a nomogram of nuchal translucency (NT) thickness and nasal bone (NB) assessment for our region and to investigate those effectiveness in predicting chromosomal or non- chromosomal fetal abnormalities in pregnancies at 11-13<sup>+6</sup> weeks of gestation.

**Methods:** The study was conducted between July 2008 and April 2009 among patients, who admitted to Radiology Department of Karadeniz Technical University Research Hospital desiring first trimester screen for trisomy. 487 fetuses were totally screened. Crown-rump length (CRL), NT thickness, the presence or absence of the nasal bone and the detailed fetal sonographic investigation were performed in each case. Amniocentesis were performed to 109 screen positive patients who was opting for invasive intervention in Obstetric Department to determine fetal karyotype. Patients were followed until birth. The relationship between NT/NB and CRL was tested with regression analysis and pearson correlation test. Paired T test and correlation test were used to asses intraobserver variability. 50, 95, 97 and 99th percentile values for NT measurement and three standart deviations of the mean for nasal bone length have been set. Nomograms were constructed from 457 datas obtained from healthy fetuses.

**Results:** Chromosomal abnormality was detected in 65% of patients when NT levels increase above the 95th percentile, while it might be accompanied with major congenital anomalies. The absence of nasal bone calcification was seen in 88,8% of trisomic fetuses and 0,2% of healthy fetuses. A linear correlation has been observed between CRL and NT or NB measurement in healthy fetuses at 11-13<sup>+6</sup> weeks of gestation. We found that the mean NB length was 2,3±0,4 mm, 2,59±0,5 mm, 2,78±0,5 mm and 3,2±0,3 mm in healthy fetuses when the measurement of CRL was 45-54,9 mm, 55-64,9 mm, 65-74,9 mm and 75-84 mm respectively.

**Conclusions:** The increased thickness of NT is associated with chromosomal and/or other structural congenital abnormalities at 11-13<sup>+6</sup> weeks of gestation. The absence of nasal bone calcsification is usually associated with fetal trisomy. We found that the absence of nasal bone calcification is not common in healthy fetuses and it might be applicable to our patients for trisomy screening. We presented NT and NB nomograms for 11-13<sup>+6</sup> weeks of gestation

**Key words:** Nuchal translucency, nasal bone, nomogram, chromosomal abnormalities.

## KAYNAKLAR

1. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21: 313-21.
2. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides K.H, Sonographic markers of fetal aneuploidy-A Review *Placenta.* 2003; 24:88-98.
3. Oyar O, Gülsoy OK (Editörler). *Tıbbi Görüntüleme Fiziği.* 2003; 160-230.
4. Dr. Joseph Woo. A short history of the developments of ultrasound in obstetric and gynecology. 1998.
5. Callen PW. *Ultrasonography in obstetric and gynecology.* 3 th ed. S:87-100 1994
6. Kremkau FK. *Diagnostic ultrasound. Physical principles and exercises.* 3 rd ed. Philadelphia: saunders; 1989.
7. Ziskin MC. Basic physics of ultrasound; The principles and practice of ultrasonography in obstet. And in gynecol. Fleiser CA (ed), Appleton & Lange, 4 th ed. Chapter:1, p:1-14, 1991.
8. O'Brian WD. Ultrasound Bioeffects Related to Obstetric Sonography. The principles and practice of ultrasonography in obstet. And in gynecol. Fleisher CA(ed), Appleton& Lange, 4th ed. Chapter 2, p:15-23 1991.
9. Miller MW, Ziskin MD. Biological consequences of hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15:707.
10. Barnett SB, Kossof G. Is diagnostic ultrasound safe? Current international consensus of the thermal mechanism. *Med J Aust* 1994 jan 3;160(1):33-37.
11. O'Brian WD, Zachary JF. Mouse lung damage from exposure to 30 kHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20:287.
12. Zachary JF O'Brian WD. Lung lesion induced by continuous and pulsed wave (diagnostic) ultrasound in mice, rabbits and pigs.
13. Hartman C, Child SZ, Mayer R. Lung damage from exposure to the fields of an electrohydraulic lithotripter. *Ultrasound Med Biol* 1990;16 (7):675-9.
14. Lyons EA et al. In utero exposure to diagnostic ultrasound: A 6 year follow-up. *Radiology* 1988 mar. 166(3): 687-90.
15. Ziskin MC, Petitti DB. Epidemiology of human exposure to ultrasound; a critical review. *Ultrasound Med Biol* 1988,14(2);91-96.
16. Slavens KA. Et al. Routine ultrasonography in utero and school performance at age 8-9 years. *Lancet* 1992 jan 11;339(8785):85-9.
17. Keiler H et al. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent growth, vision and hearing. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997 nov:104(11)1267-72.
18. Keiler H, Haglund B, Salvesen K. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent neurologic development. *Obstet. Gynecol* 1998 may;91(5pt 1)750-6
19. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997; 4: 181-246.
20. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001; 358: 1665-7.
21. 11-13+6 hafta Ultrasonu. Nicolaides KH.çeviren Turan Ö.M. Fetal Medicine Foundation. Londra 2004.
22. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 45-67.



23. Ermis H. 11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. *Jinekoloji Obstetrik* 2002;12:337-342.
24. Brizot M, Noble P. Nükal Translüksensi ve Anne Serum Biyokimyası. In: Ermis H, editor 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu , Fetal Anomalilerin Tanısı. 2003; 1-67.
25. Sjinders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter protect on Assesment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal trnaslucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352:343-46.
26. Lam Y. H, Lee C. P., Sin S. Y., Tang R., Wang H. S., Fong D. Y. T., Tang M. H. Y. and Woo H. H. N. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenatal Diagn.* 2002; 22:730-735.
27. Lembed A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors *Maternal Fetal Tıp&Perinatoloji* 2001; 232-242.
28. Pandya P, Kondylios A, Hilbert L, Snidjers R, Nicolaides K. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasaund Obstet Gynecol.* 1995; 5:15-19.
29. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992; 304: 867-89.
30. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 957-62.
31. Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarramon MF. Screening for trisomy 21 by measuring nuchal translucency during the first trimester of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1997; 26: 671-8.
32. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2023-7.
33. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Mazneikova V, Leroy Y, Jacquemyn Y, Ramaekers P, Van Bulck B, Loquet P. Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks. *Akush Ginekol.* 2004; 43: 32-7.
34. Nicolaides KH, Wegrzyn P. Fetal nuchal translucency. *Ginekol Pol.* 2005; 76: 179-86.
35. Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson J. Detection of Fetal Structural Abnormalities with US during Early Pregnancy. *RadioGraphics* 2004; 24: 157-174.
36. Whitlov B.J, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasaund Obstet Gynecol.* 1998; 11:258-261.
37. Berger A. What is nuchal translucency? *BMJ* 1999; 318-85.
38. Braithwaite JM, Ecominides DL .The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography-succes rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol* 1995; 720-723.
39. Schaefer M, Laurichesse-Delinas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasaund Obstet Gynecol* 1998;11:271-273.
40. Souka A.P, Von Kaisenberg C.S, Hyett J.A, Sonek JD, Nicolaides KH, Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1005-21.
41. Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr.* 1966; 5:4.

42. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister L. Gray's anatomy. 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989; 386.
43. 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.
44. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The Prenatal. Development of the Human Nasal and Vomer Bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
45. 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.
46. 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.
47. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006.
48. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 31-5.
49. 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.
50. 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.
51. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 218-23.
52. 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.
53. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *Ultrasound Med.* 2004; 23:1327-33.
54. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG* 2004; 111:109-12.
55. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, 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.
56. Kuhn P, Porizot M, Pandya P, et al. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:32–35.
57. Behado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First trimester growth restriction and fetal aneuploidy. The effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:976–979.
58. Guarigla L, Rosati P. Fetal biometric ratios by transvaginal sonography as a marker for aneuploidies in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997; 17:415–422.
59. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19–22.

60. Yeh SH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Allelic loss on chromosomes 4q and 16q in hepatocellular carcinoma :Association with elevated alpha fetoprotein production . Gastroenterol. 1996;110:184-192.
61. Yıldırım N, Kaleli B. Prenatal Tanıda Biyokimyasal Yöntemler. In :Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji 2001; 201-21.
62. Katz V.L, Chescheir N.C, Cefalo R.C. Unexplained elevations of maternal serum AFP. Obstet. Gynecol. Survey 1990; 45:719.
63. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down sendrom screening .Prenat. Diagn. 1995; 15:1057-65.
64. Kellner HL, Weiner z, Weiss R. Triple marker versus alfafetoprotein plus free beta subunit in second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: A prospektive comparison study. Am J.Obstet.Gynecol. 1995; 173:1306-09.
65. Palomaki G.E, Lambert-Messerlian G.M, Canick J.A. A summary analysis of Down Syndrome markers in the late first trimester. Adv Clin Chem. 2007; 43:177-210.
66. Krantz D.A, Hallahan T.W, Macri V.J, Macri J.N. Genetic sonography after first trimester Down syndrome screening. Ultrasaund Obstet.Gynecol.2007 Jun;29: 666-670.
67. Katharina D. Wenstrom , MD. Evaluation of Down Syndrome Screening Strategies, Seminars in Perinatology 2005; 29:219-224.
68. Cicero S, Bindra R, Rembouskes G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-HCG nad PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat.diagn.2003; 23:306-310.
69. Altınyurt S. Koryon villus örneklemesi,amniosentez ve kordosentez .Jinekoloji Obstetrik 2002; 12:312-319
70. CEMAT Group.Randomized trial to assessafety and fetal outcome of early and mid trimester amniosentesis Lancet 1998; 351:242-247.
71. Demir N. Prenatal Tanıda İnvaziv İşlemlerin Güvenilirliği. Jinekoloji Obstetrik 2002; 12:312-319.
72. Firth H, Boyd p, Chamberline P, Mackenzie I, Morris-Kay G, Houson S. Severe limb abnormalites after chorion villus sampling at 56-66 days gestation.Lancet 1991; 337:762-763.
73. Firth H, Boyd P, Chamberline P, Mackenzie I, Morris-Kay G, Houson S. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. Lancet 1994; 343:1069-71.
74. Froster-Iskenius U, Baird P. Limb reduction defects in over one million concutive livebirths. Teratology 1989; 39:127-135.
75. Çiçek M.N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi 2006; 381-410.
76. Sherman SI. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. Cytogenet Genome Res. 2005; 111: 273-80.
77. Malini SS, Ramachandra NB. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome. BMC Med Genet. 2006; 7: 4.
78. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. Curr Opin Obstet Gynecol. 1995; 7: 95-102.
79. Ndumbe F.M, Navti O, Chilaka V. N, Konje C. Prenatal Diagnosis in the First Trimester of Pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey 2008; V:63, N:5
80. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome:the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening study (SURUSS). Health Technol Assess 2003; 7:1-77

81. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC, Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:930-2.
82. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:36-9.
83. Viora E, Masturzo B, Errante G, Scianone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003; 23:784-7.
84. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra-and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:138-41.
85. Wong SF, Choi H, Ho LC. Nasal bone hypoplasia: is it a common finding amongst chromosomally normal fetuses of southern Chinese women? *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56:99-101.
86. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Trisanas C, Nicolaides K. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:400-2.
87. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, Yalınkaya A. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji*. 2003; 7:20-24.

