

ARAŞTIRMA

İkinci trimester gebeliklerde fetal nazal kemik uzunluğunun değerlendirilmesi Fetal nasal bone length evaluation in second trimester pregnancies

Pelin Dizen¹, Neşe Asal¹, Mahmut Kaçar¹, Ömer Yılmaz², Elif Nisa Ünlü², Seyit Ali Köse³, Pınar Koşar¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, AD, Ankara, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Radyoloji AD, Isparta, Türkiye.

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: İkinci trimesterdeki fetüslerin nazal kemik uzunluklarını (NKU) rutin obstetrik sonografi incelemesi sırasında ölçerek Türk toplumu için normal değer aralığını belirlemek.

Materyal-Metot: Çalışmaya 16–22 gebelik haftalarında 250 gebeye ait 250 sağlıklı fetus dahil edildi. Fetüsler Toshiba Xario USTS-770A cihazı ile 3.5 MHz konveks transduser kullanılarak transabdominal bakı ile değerlendirildi. Fetüslerin rutin ikinci trimester obstetrik incelemesi yapıldı ve sonografik olarak sağlıklı olduğu tespit edilen fetusların NKU'ları ölçüldü.

Bulgular: 16, 17, 18, 19, 20, 21 ve 22.'inci gestasyonel haftalardaki fetusların NKU ölçümleri sırasıyla hesaplandı: 2.9–4.6 mm, 3.3–5.1 mm, 3.4–7.3 mm, 4.3–6.6 mm, 4.8–7.3 mm, 4.6–7.5 mm, 5.6–7.2 mm (ortalama 5.4 mm ± 0.87).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda 16–22 gebelik haftalarında normal fetal NKU ölçümünü 2.9 ile 7.5 mm arası olarak hesaplandı. Bu nedenle 16-22 gebelik haftalarında NKU için 2.9 mm'nin altındaki değerler fetal anomali açısından araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nazal kemik, ultrasonografi, down sendromu

Giriş

İkinci trimesterde yapılan ultrason (US) incelemeleri; fetus sayısını ve plasentanın pozisyonu saptamak, fetal kardiyak aktiviteyi gözlemek, amniyotik sıvıyı ve uteroplazental yapıyı değerlendirip fetal anomali taramasını gerçekleştirmek amacıyla yapılır (1). Kromozomal anomalilerin tespiti için obstetrik US incelemesi sırasında saptanabilecek bir takım belirteçler ortaya konmuştur. En çok görülen kromozomal anomali olan Down sendromu (DS) olmak üzere diğer bazı kromozomal anomalilerin görülme olasılığı izlenen belirteç

Abstract

Objective: Nasal bone length of fetuses (NBL) in second trimester by measuring during routine obstetric sonography examination to determine the range of normal value for Turk society.

Material-Method: A total of 16-22 week gestational aged 250 healthy fetuses nasal bone length was measured with transabdominal ultrasonography. Fetuses was evaluated by using transabdominal look with Toshiba Xario USTS-770 device and 3,5 mHz convex transducer. Routine second trimester obstetric examination of the fetuses were done and NBL of fetuses which sonographically detected healthy were measured.

Results: Measurement of NBL of 16, 17, 18, 19, 20, 21 and 22 week gestational fetuses were calculated respectively as: 2.9–4.6 mm, 3.3–5.1 mm, 3.4–7.3 mm, 4.3–6.6 mm, 4.8–7.3 mm, 4.6–7.5 mm, 5.6–7.2 mm (average of 5.4 mm ± 0.87).

Conclusion: Nasal bone length of 16-22 week gestational aged fetuses were calculated as 2.9-7.5 mm. It should be considered as normal in this range. Nasal bone length of second trimester fetuses under 2.9 mm should be evaluated for fetal anomalies.

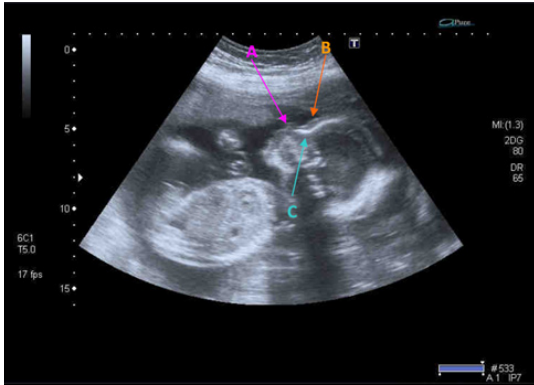
KeyWords: Nasal bone, ultrasound, down's syndrome

mektedir. Bu nedenle her toplumda normal değer aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda 2. trimesterdeki fetüslerin NKU rutin obstetrik US incelemesi sırasında ölçerek Türk toplumu için normal değer aralığını belirlemeye çalıştık.

Materyal-Metot

Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza Ağustos 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında 16-22 gebelik haftasında olan gebelerden, son adet tarihi Bi Parietal Distance (BPD) ölçümü ile uyumlu olan, önceki gebeliklerinde DS öyküsü bulunmayan, US incelemesinde kromozomal anomaliler açısından herhangi bir soft marker izlenmeyen olgular dahil edildi. Bu olguların ikinci trimester US incelemesi gerçekleştirilirken BPD ölçümü ve kromozomal anomali taraması dışında femur uzunluğu (FL), humerus uzunluğu (HL), abdomen çevresi (AC), baş çevresi (HC) gibi diğer fetal biyometrik parametreler ölçüldü. Tüm fetüslerde nazal kemik ölçümü gerçekleştirildi. Olguların gebelik haftaları BPD ölçümlerine göre hesaplandı.

Tüm olgular Toshiba Xario USTS-770A cihazı ile 3.5 MHz konveks prob kullanılarak transabdominal yaklaşımla değerlendirildi. Tüm incelemeler obstetrik incelemede üç yıl tecrübeli radyolog tarafından gerçekleştirildi. NKU fetusun yüz profilinde çene ve dudakların görüntülediği sagittal planda değerlendirildi. NKU ölçümleri yapılırken üç ekojenik hattın (nazal uç, nazal kemik üzerindeki cilt dokusu, nazal kemik) görülmesine dikkat edildi (Resim 1).



Resim 1. Üç ekojenik hat A: Nazal uç, B: Cilt, C: Nazal kemik.

Ölçüm yapılırken işaretlerin burun kemiğinin en üst ve en alt uçlarına denk getirilmesine dikkat edildi (Resim 2). Tüm ölçümler üç defa yapılarak bulunan ortalama değer dikkate alındı.



Resim 2. Nazal kemik uzunluk ölçümü

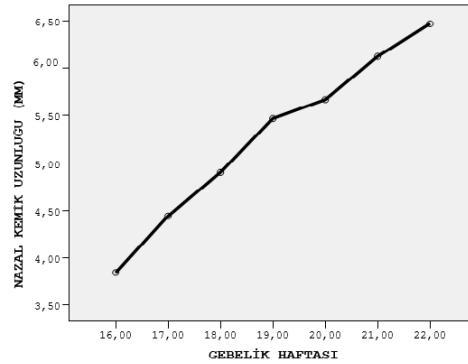
Etik kurul onayı çalışma başlamadan önce yerel etik kurulundan alındı. Tüm olgulara bilgilendirme formu okutulmuş ve imzalandı.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına aktarıldı (SPSS Inc, Chicago, IL). Tüm olgularda NKU ve BPD ölçümlerinin gebelik haftalarına göre minimum, maksimum ve ortalama değerleri ile standart sapmaları hesaplandı.

Bulgular

Yaşları 17-43 (ortalama 26.6) arasında olan, 16-22. gebelik haftalarındaki toplam 250 olgu çalışma grubumuzu oluşturdu. 250 fetusun gebelik haftaları BPD ölçümlerine göre belirlendi. Buna göre; 9'u 16. hafta, 27'si 17. hafta, 46'sı 18. hafta, 53'ü 19. hafta, 49'u 20. hafta, 45'i 21. hafta, 21'i 22. gebelik haftasında idi. Olguların hiçbirinde nazal kemik agenezisi saptanmadı. Olguların postnatal değerlendirilmelerinde DS bulgusu kaydedilmedi. Olguların NKU'ları 2.9-7.5 mm arasında değişmekteydi. 16, 17, 18, 19, 20, 21 ve 22.inci gestasyonel haftalardaki fetusların NKU ölçümleri sırasıyla hesaplandı: 2.9-4.6 mm, 3.3-5.1 mm, 3.4-7.3 mm, 4.3-6.6 mm, 4.8-7.3 mm, 4.6-7.5 mm, 5.6-7.2 mm (ortalama 5.4 mm \pm 0.87). Gebelik haftalarına göre NKU'nun minimum, maksimum ve ortalama değerleri ile BPD ölçümünün minimum, maksimum ve ortalama değerleri elde edildi (Tablo 1). BPD değerlerine göre hesaplanan gebelik haftaları ve bu haftalardaki ortalama NKU'nun karşılaştırıldığı grafik ve dağılım grafiği elde edildi (Şekil 1).

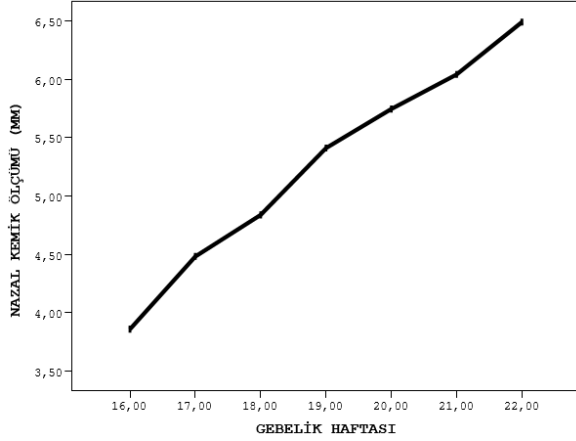


Şekil 1. Gebelik haftalarına göre nazal kemik uzunluk ortalama değerleri

Tablo 1. Olguların haftalara göre nazal kemik ve biparietal çap ölçümleri

Gebelik haftası	Gebe sayısı	Nazal kemik uzunluğu(mm)				Biparietal çap(mm)			
		min	max	ort	std sapma	min	max	ort	std sapma
16	9	2.9	4.6	3.8 \pm	0.52	32.3	34.8	33.8 \pm	0.82
17	27	3.3	5.1	4.4 \pm	0.49	35.7	39.2	37.6 \pm	0.87
18	46	3.4	7.3	4.9 \pm	0.69	39	43	41.2 \pm	1.00
19	53	4.3	6.6	5.4 \pm	0.50	43	48	44 \pm	1.03
20	49	4.8	7.3	5.6 \pm	0.57	46	49	47.6 \pm	0.95
21	45	4.6	7.5	6.1 \pm	0.61	49	53	50.7 \pm	1.03
22	21	5.6	7.2	6.4 \pm	0.50	53	55.9	53.9 \pm	1.14
Toplam	250	2.9	7.5	5.4 \pm	0.87	32.3	55.9	45.2 \pm	5.2

Ayrıca değerlendirmenin ikinci aşamasında tüm olguların gebelik haftaları HC değerlerine göre tekrar hesaplandı. Bu durumda 4 olgu gebelik haftaları 16–22. haftalar dışında bulunduğu için değerlendirilmeden çıkarıldı. 246 olguda NKU değerleri HC'ye göre hesaplanan gebelik haftaları ile tekrar değerlendirildi (Tablo 2). Yeni hesaplanan gebelik haftaları ile NKU ortalamalarını karşılaştıran grafik ve dağılım grafiği elde edildi (Şekil 2).



Şekil 2. HC ölçümlerine göre hesaplanan gebelik haftalarının nazal kemik uzunluk ortalamaları

Tablo 2. Olguların HC değerlerine göre gebelik haftaları ve ortalama nazal kemik uzunlukları

Gebelik haftası	Olgu sayısı	Ort. nazal kemik uzunluğu (mm)
16	10	3.86 ± 0.56
17	23	4.48 ± 0.52
18	44	4.83 ± 0.66
19	55	5.41 ± 0.58
20	53	5.74 ± 0.59
21	41	6.04 ± 0.69
22	20	6.49 ± 0.72

Tartışma

Yaklaşık 700 canlı doğumda bir görülen Trizomi 21 en sık saptanan anöploididir. Kromozomal anomalilerin tespiti için obstetrik US incelemesi sırasında saptanabilecek bir takım belirteçler ortaya konmuştur. Bu belirteçlerden biri olan nazal kemik hipoplazisi veya yokluğunun da DS ile ilişkili olduğu gösterilmiş radyolojik olarak ortaya konmuştur (2, 3). Cicero tarafından yapılan ve literatürdeki ilk sonografik çalışmalardan biri olan çalışmada; 59 DS'lu vakada, 1. trimesterde %0.5 yanlış pozitiflik oranı ile %73 oranında

nazal kemiğin olmadığı tespit edilmiştir (4). Ayrıca 2002 yılında bildirilen bir olgu sunumu serisinde, yüksek riskli gruptaki 3 DS'lu fetüsün ikisinde, 2. trimester US'da nazal kemik izlenmemiş ve üçüncüsünde NKU, fetüsün gestasyonel haftasına göre %2.5 percentil olarak ölçülmüştür (5).

Burun kemiği gebeliğin 10. haftasından sonra US ile görüntülenebilen ve aslında iki ayrı kemikten oluşan bir yapıdır. Burun kemikleri vücuttaki diğer kemiklerin gelişimine paralel olarak lineer bir büyüme özelliği gösterirler. Obido ve ark. çalışmalarında burun kemik gelişiminin 11–20. gebelik haftalarında lineer bir artış eğilimi gösterdiğini belirlemişlerdir (6). Yapılan diğer bir çalışmada, 2. ve 3. trimesterde de bu gelişimin lineer özellikte devam ettiğini söylemişlerdir (7).

Nazal kemik iç yüz profili değerlendirilirken, doğru teknik ve açı ile inceleme yapılmalıdır. Midsagittal planda insonasyon açısını 45 derece yada 135 dereceye yaklaştırılarak profil izlenmelidir. Bu şekilde ölçüm, artefaktların ve yanlış ölçümlerin önlenmesi amacıyla önerilmektedir. 45 dereceden az ya da 135 dereceden fazla açılı ölçümlerde nazal kemik yanlışlıkla yokmuş gibi izlenebilir. Diğer yandan açı 90 dereceye yaklaştığında nazal kemiğin uç kısımlarının saptanması zorlaşacak yanlış ölçüm yapılacaktır. Eğer tarif edilen şekilde ölçüm yapılacak olursa, nazal kemik lineer ekojenik yapı olarak izlenecektir (5).

Ayrıca cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi, oligohidramniyoz, obezite, fetüs pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını etkileyebilir (7-11).

Nazal kemik ölçümü 10. haftadan itibaren gerçekleştirilebildiği için 1. trimesterde de ölçüm yapılmaktadır. Ancak bu dönemde nazal kemik ossifikasyonu tam olarak oluşmadığı ve nazal kemik çok küçük boyutlarda olduğu için pozisyona bağlı olarak bazen var olduğu halde olmadığı düşünülebilir ya da ölçümdeki çok küçük bir hata persentillerde çok büyük değişikliklere neden olabilir. Ayrıca siyah ırkta daha yüksek oranlarda olmak üzere %0.5–1 oranında 11. -14. haftalarda nazal kemiğin görülemeyeceği belirlenmiştir. Bu nedenle 2. trimesterdeki ölçümlerin daha objektif ve doğru olduğu düşünülmektedir. DS'lu fetüslerin 2. trimesterde sonografik olarak tanısının konması amacıyla, nazal kemiğin sonografik yokluğu veya hipoplastik kısa fetal NKU ölçümlerini bir sonografik belirteç olarak kabul eden çalışmalar yapılmış; sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları saptanmıştır (13, 14). Nazal kemiğin olmamasının DS tanısında yanlış pozitiflik oranı 0 ile %20 arasında, sensitivitesi %28 ile %60 arasında değişmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda yanlış pozitiflik oranının 0 ile %3.7 sensitivitenin ise %34.6 ile %57 arasında olduğu gösterilmiştir (15, 16). DS tanısı için belirteç olarak nazal kemik değerlendirilmesinin kullanılmasının sensitivite ve yanlış pozitiflik oranı, nukal kalınlık ölçümünün kromozomal anomaliler için belirteç olarak kullanıldığında elde edilen sonuçlara yaklaşmıştır

(%40 sensitivite, %0.1 yanlış pozitiflik oranı) (12). Retrospektif yapılan bazı çalışmalarda normal fetuslarda ve trizomi 21'li fetuslarda NKU değerlendirilmiştir (17, 18). Bu çalışmaların neticesinde 83 trizomi 21'li fetusun 43'ünde (%48.2), 5643 normal fetusun 136'sında (%2.4) kısa nazal kemik yapısı saptanmıştır (18). Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 18 DS'lu fetüsün %55.5'inde nazal kemik izlenmezken, %22.2'sinde nazal kemik hipoplastik olarak izlenmiş ve yanlış pozitiflik oranı %0.47 olarak saptanmıştır (19). Yine retrospektif yapılan kombine 8 çalışmada fetal profil %98.5 oranında başarı ile uygulanmıştır. Kromozomu normal 14.048 fetusun 175'inde (%1.2), DS'lu 397 fetusun 272'sinde (%68.5) nazal kemik izlenmemiştir (20).

Öploid fetüsler ile karşılaştırıldıklarında, DS'lu fetüslerin NKU'ları daha kısa, BPD/NKU oranı daha yüksek saptanmaktadır (15). Nazal kemiğin olmaması, DS için güçlü bir belirteç olmasına rağmen, nazal kemiğin kısa olması da DS için tanı koyma doğruluk oranını arttırmaktadır. BPD/NKU oranı 10'dan büyük olarak kabul edildiğinde; DS %81 sensitivite ve %11 yanlış pozitiflik oranı ile tespit edilebilmektedir (13). Yapılan çalışmalarda DS'lu fetüslerin %62.5'inde, öploid fetüslerin ise %9.8'inde BPD/NKU oranı 10 veya daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar tarafından, NKU'nun 2. trimester tarama programlarına eklenmesi ile yanlış pozitiflik oranlarının azalacağı düşünülmekte olup nazal kemik varlığının saptanması dışında, ölçüm yapılmasının da ek fayda sağlayacağı belirtilmektedir (19).

DS tanısı için nazal kemik değerlendirilmesinin genetik sonograma eklenmesi ile sensitivite %87'den (nazal kemik sonografik belirteç olarak eklenmeden önce) %92.8'e yanlış pozitiflik oranını arttırmadan ulaşmıştır. DS tespitinde nazal kemik değerlendirilmesinin bu kadar etkili bir sonografik belirteç olması genetik sonogram sırasında anöploidi belirteci olarak eklenmesi ihtiyacını doğurmuştur (20). Bu nedenle 2003 yılından itibaren nazal kemik incelenmesi de fetal sonografide kullandığımız belirteçlere eklenmiştir. Sonuçta genetik sonografiye, nazal kemiğin incelenmesinin eklenmesi ile, anöploidilerin tespitinde fetal sonografinin sensitivitesi %83'den %90'a ulaşmıştır. Nazal kemiğin klasik anöploidi belirteçlerinin yanına eklenerek genetik sonogram yapılması ile yanlış pozitiflik oranlarını arttırmadan, sensitiviteyi arttırmış olması ideal bir belirteç olduğunun göstergesidir. Diğer araştırmacılar tarafından da nazal kemik yokluğunun ve hipoplazisinin sonografik belirteç olarak kullanılmasının, DS için doğru tanı olasılığını artırarak, gereksiz invaziv işlemlerden uzaklaştıracağı bildirilmiştir (16). Nazal kemik hipoplazisi değerlendirmek için normal nazal kemik ölçüm aralığının bilinmesi gerekmektedir. DS'lu fetüslerle yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda bu ölçüm aralığı çalışma yapılan popülasyon için ortaya çıkarılmıştır. Ancak her etnik grup ve ırka göre yüz yapısı değişik olduğundan, NKU'nun değişik olacağı düşünülmüş, özellikle uzak doğu ülkelerinde bu yönde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda bu

ülkelerdeki fetüslerin nazal kemik ölçüm aralığının beyaz ve zenci. Amerikalılardan ve Kafkas ırkından küçük olduğu tespit edilmiştir (16, 21-24). Zenci ve beyaz Amerikalıların, İspanyolların ve Asyalı fetüslerin birlikte değerlendirildiği başka bir çalışmada her ırk için BPD'ye göre hesaplanan gestasyonel haftalarda NKU'nun farklılık gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (25). Bu durum gösteriyor ki, NKU'nun anöploidilerin tanısı için belirteç olarak kullanılması amacıyla her toplum kendi popülasyonu için nomogram belirlemelidir. Ülkemizde nazal kemik nomogramı için yapılan çalışma sayısı azdır. Yayla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 16-22. haftalarda NKU ortalama 3.8-6.3 mm olarak bulunmuştur. (24-26). Başka bir çalışmada ise Kaya ve arkadaşları 16-22. haftalardaki NKU'nun ortalama değerini 4.1-6.6 mm aralığında bulmuşlardır (26). Biz de çalışmamızda bu iki çalışmanın değerleri ile benzer değerler elde ettik, böylece popülasyonumuz için yaklaşık normal değerlerin belirlendiği kanısındayız. Tablo 3'de çalışmamızın diğer iki çalışma sonuçları ile karşılaştırılması sunulmuştur.

Gebelik haftası	Çalışmamız		Kaya ve ark.		Yayla ve ark.	
	Olgu sayısı	Ort.nazal kemik uzunluğu(mm)	Olgu sayısı	Ort.nazal kemik uzunluğu(mm)	Olgu sayısı	Ort.nazal kemik uzunluğu(mm)
16	9	3,84	38	4,14	21	3,81
17	27	4,44	70	4,59	48	4,82
18	46	4,90	68	5,00		
19	53	5,46	40	5,37	44	5,62
20	49	5,66	23	5,86		
21	45	6,12	33	6,41	35	6,39
22	21	6,46	30	6,63		

Biz ayrıca çalışmamızda HC değerlerine göre de gebelik haftalarını belirledik ve nazal kemik ortalamalarını hesapladık. Baş şeklindeki değişikliklerden ve yine başa olan basılar nedeniyle BPD ölçümü gebelik haftasından büyük ya da küçük değer elde etmemize neden olabilmektedir. HC ölçümü ise baş şeklinden ve basıdan etkilenmeden gebelik haftasını daha doğru belirlememizi sağlar. İstatistiksel çalışmalarda gebelik haftalarına göre normal değer aralıkları belirlenirken HC ölçümüne göre olan hesaplamalarda daha doğru sonuçlar alacağımızı düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da HC'ye göre elde edilen gebelik haftaları ile NKU dağılımının BPD'ye göre olan dağılımdan daha homojen olduğunu görmekteyiz.

Sonuç

Yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuş ki; nazal kemik ile DS arasında bir ilişki mevcut olup, 1. trimesterde daha çok nazal kemiğin yokluğu dikkati çekerken 2. trimesterde hipoplazisi önem kazanmaktadır. Her toplumun yüz yapısı etnik ve ırka bağlı faktörler dolayısıyla farklı olduğu için nazal kemiğin fetal dönemdeki ölçüm aralıkları da farklı olmaktadır. Bu nedenle her toplum için nomogramların oluşturulması gerekmektedir. Biz çalışmamızda ülkemizin

hemen her bölgesinden gebe hastaların kabul edildiği heterojen bir grupta ölçümlerimizi gerçekleştirdik ve ülkemizde yapılan diğer iki çalışmayla benzer sonuçlar elde ettik. Ancak yapılacak çok merkezli çalışmalarla daha fazla sayıda fetüsün değerlendirilmesi gerektiğini ve normal fetüslerin aynı popülasyondaki DS'lu fetüslerle karşılaştırılmasının daha doğru ve güvenilir sonuçlar ortaya çıkaracağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Hagen SL. Textbook of diagnostic ultrasonography. Mosby. USA. Tanısal ultrasonografi. 5. Baskı, Çeviri editörü: Akhan O. Güneş Kitabevi, 2. Cilt. 2005; 590–625.
2. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet.* 1997; 11: 68: 466–471.
3. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, et al. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 682–688.
4. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001; 17: 358: 1665–1667.
5. Sonek JD, Nicolaidis KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 139–141.
6. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1229–1233.
7. Guis F, Ville Y, Vincent Y, et al. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 304–307.
8. Yayla M, Göynüner G, Uysal Ö. Fetal burun kemiği uzunluğu nomogramı. *Perinatoloji Dergisi.* 2006; 14: 77–82.
9. Sonek JD, Mckenna D, Webb D, et al. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 152–155.
10. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al. Measurement of nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 36–39.
11. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, et al. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi.

Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji . 2003; 7: 20–24.

12. Bromley B, Benacerraf BR. The genetic sonogram scoring index. *Semin Perinatol.* 2003; 27: 124–129.
13. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002; 21: 1387–1394.
14. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, et al. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study, *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 1327–1333.
15. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, et al. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 805–810.
16. Bunduki V, Ruano J, Miguez J, et al. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for Trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 156–160.
17. Gamez F, Ferreira P, Salmean J.M. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low risk population at 19–22 gestational weeks, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 152–153.
18. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone, *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1107–1111.
19. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, et al. Likelihood ratio for Trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 218–223.
20. Viora E, Errante G, Sciarrone A, et al. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 511–515.
21. Sutthibenjaku S, Suntharasaj T, Suwanrath C, et al. A Thai reference for normal fetal nasal bone length at 15 to 23 weeks gestation. *J Ultrasound Med.* 2009; 28: 49–53.
22. Hung JH, Fu CY, Chen CY, et al. Fetal nasal bone length and Down syndrome during the second trimester in a Chinese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34: 518–523.
23. Shin JS, Yang JH, Chung JH, et al. The relation between fetal nasal bone length and biparietal diameter in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 321–323.
24. Kanagawa T, Fukuda H, Kinugasa Y, et al. Mid-second

trimester measurement of fetal nasal bone length in the Japanese population. J Obstet Gynecol Res. 2006; 32: 403–407.

25. Zelop CM, Milewski E, Brault K, et al. Variation of fetal nasal bone in second-trimester fetuses according to race and

ethnicity. J Ultrasound Med. 2005; 24: 1487–1489.

26. Yalınkaya A, Güzel Aİ, Uysal E, et al. Gebelik haftalarına göre fetal nazal kemik uzunluğu nomogramı. Perinatoloji Der. 2009; 17: 100–103.