



**Konu Yazarı**

Prof. Dr. Sebahat Atar GÜREL

**Yazışma adresi**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

BOLU

**KROMOZOM ANOMALİLİ  
FETUSLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE  
ULTRASONOGRAFİ ve  
TANIDA KULLANILAN  
İNVAZİV TESTLER**

**C**anlı doğumda kromozom anomalisi sıklığı %0.1- %0.2 (1,2) olup klinikte en önemli olanı trizomi 21'dir. Trizomi 21, sık görülmesi, canlı doğum oranının yüksek olması, kliniğinde zeka geriliği ve çeşitli yapısal anomaliler ile birlikte olması nedeniyle doğum öncesi tanısı için en çok çalışılan kromozom anomalisidir.

Başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalilerinin kesin tanısı amniyosentez (AS), koryon villüs örnekleme (CVS) gibi invaziv girişimler ile alınan fetal doku örneğinden kromozom analizi yapılarak mümkündür. Ancak invaziv girişimlere bağlı belli oranda sağlıklı fetusu kaybetme riskinin bulunması, yüksek maliyet ve genetik analiz imkanlarının kısıtlı olması nedeniyle her gebeden rutin olarak bu tetkiklerin yapılması günümüzde mümkün değildir. Bu nedenle çeşitli tarama yöntemleri ile kromozom anomali riski yüksek olan gebelikler saptanılarak bu gebelere invaziv test yapılmaktadır.

Başlangıçta sadece anne yaşı ile tarama yapmak mümkün iken 1984 yılından itibaren serum tarama testleri de bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır<sup>(3)</sup>.

Kromozom anomalisi olan fetusların önemli bir kısmında çeşitli yapısal anomaliler bulunur ve bu anomalilerin doğum öncesi dönemde yapılan ultrasonografik inceleme ile değişik oranlarda saptanması mümkündür<sup>(4-6)</sup>. Ultrasonografi günümüzde kromozom anomalili fetusların değerlendirilmesinde yüksek riskli olgularda riskin modifiye edilerek invaziv girişimlerin etkinliğinin artırılması ve düşük risk grubunda etkilenmiş fetusların yakalanması amacıyla kullanılmaktadır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak görüntü kalitesinin giderek artması, renkli Doppler, üç boyutlu ultrasonografi gibi gelişmeler ile bu konudaki bilgi birikimi nedeniyle kromozom anomalili fetusların doğum öncesi dönemde tanısında ultrasonografinin yeri ve önemi giderek artmaktadır.

### **Birinci trimestirde ultrasonografik değerlendirme**

Fetusta holoprosensefali, fizyolojikten daha büyük omfolosel gibi ciddi yapısal anomalilerin varlığı artmış kromozom anomali riski ile birlikte olup bu olgularda karyotipleme yapılmalıdır. Ciddi yapısal anomalilerin yanında normal fetuslarda da görülebilen, minör bulgu veya belirteç olarak tanımlanan bazı ultrasonografi (usg) bulgularının da kromozom anomalili fetuslarda görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Ciddi yapısal anomali saptandığında karyotipleme yapılması konusunda tartışma bulunmamakla birlikte normal fetuslarda da görülebilen minör bulgular tek başına saptanıldığında karyotipleme

yapılıp yapılmayacağı veya hangi durumlarda yapılacağı konusu çoğu belirteç için tartışmalı olup bu konudaki bilgi birikimi arttıkça netlik kazanacak gibi durmaktadır.

### **Nukal translusensi (Ense saydamlığı, ECK)**

Fetusun ense ciltaltında izlenen sonolusent alan olup 10-14. haftalarda 2.5-3 mm veya 95. persentilin üzerinde olması genellikle patolojik kabul edilir<sup>(7-10)</sup>. ECK ölçüm başarısını gebelik haftası etkilemekte olup ölçüm için en uygun zamanın 13. hafta olduğu bildirilmiştir. Ölçüm yeterli büyültme altında yapılmalı ve yakın komşulukta hatalı ölçüme neden olabilecek amniyon zarı, umbilikal kord, amniyotik bant gibi yapıların bulunmadığından emin olunmalıdır.

Çok sayıda çalışma ile ECK ölçümünün, başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalili fetusların doğum öncesi dönemde yakalanmasında etkili bir ultrasonografi bulgusu olduğu gösterilmiştir. Ense ciltaltı kalınlığı arttıkça anöploidi riski de artmaktadır<sup>(9,11)</sup>.

Pandya ve ark, ECK ölçümünün 3,4,5 ve 6 mm üzerinde olmasının otozomal trizomi riskinde anne yaşına göre beklenen risk ile karşılaştırıldığında sırası ile 3, 18, 28 ve 36 misli artış ile birlikte olduğunu bildirmiştir<sup>(12)</sup>.

Artmış ECK ölçümü olan fetusların çoğunluğunda bu bulgu zamanla gerilemekle birlikte bu olgularda da aileye karyotipleme önerilmelidir<sup>(13,14)</sup>.

ECK artışı olup karyotipi normal gelen fetuslarda kalp anomalileri, hidrops, kistik higroma, omfolosel, obstrüktif üropati, iskelet displazileri ve çeşitli genetik sendromlar gibi patolojilerin görülme sıklığının arttığı bilinmektedir<sup>(15-17)</sup>. Ayrıca bu fetuslarda kendiliğinden düşük yapma, perinatal ölüm sıklığının arttığı da bildirilmiştir<sup>(16,18)</sup>.

### **Birinci trimestirde diğer ultrasonografi bulguları**

Birinci trimestirde kromozom anomalili fetuslarda görülme sıklığı attığı bildiriler diğer usg belirteçlerinden başlıcaları şunlardır: sıkı amnion (amnionun fetusu sıkıca sarması), umbilikal kordun iki damarlı olması, umbilikal kord kistleri, plasentada İsviçre peyniri görünümü, şekilsiz embriyo ile fetal kalp atım hızının normalden hızlı veya yavaş olması<sup>(19,22)</sup>.

### **İkinci trimestirde ultrasonografik değerlendirme Koroid pleksus kisti**

Normal gebeliklerin yaklaşık %1-2'sinde, trizomi 18 olan fetusların ise üçte birinde koroid pleksus kisti bulunur<sup>(23)</sup>. Son çalışmalar trizomi 21'li fetuslarda koroid

pleksus görülme sıklığının normal fetuslardan farklı olmadığını göstermektedir<sup>(24,25)</sup>. İzole koroid pleksus kisti varlığında amniyosentezin gerekli olup olmadığı tartışmalı olup son görüşler gerekmediği şeklindedir<sup>(26,27)</sup>.

### **Ventrikülomegali**

Normal atrium uzunluğu 10 mm'nin altındadır. Atrium ölçümünün 10-15 mm arasında olması ventrikülomegali olarak tanımlanır. Ventrikülomegali, 5-25/10.000 canlı doğum sıklığında görülür ve olguların yaklaşık %15'inde anöploidi bulunur. Bu nedenle ventrikülomegali saptandığında karyotipleme yapılması genellikle önerilir. Atrium ölçümünün 15 mm'nin üstünde olması hidrosefaliyi gösterir. İzole hidrosefali olgularında anöploidi sıklığı %2 olup hidrosefaliye eşlik eden başka bulguların varlığında %17'ye çıkar. Bu nedenle özellikle hidrosefaliye eşlik eden başka bulguların varlığında aileye karyotipleme önerilir.

Kromozom anomalili fetuslarda görülme sıklığı arttığı bilinen diğer merkezi sinir sistemi ile ilgili usg belirteçleri brakisefali ve kafanın çilek şeklinde olmasıdır<sup>(28)</sup>. Ayrıca merkezi sinir sistemini ilgilendiren korpus kallozum disgenezi, Dandy-Walker malformasyonu, holoprosensefali, mikrosefali gibi ciddi yapısal anomalilerde de anöploidi riski artmış olup karyotipleme yapılması gerekir.

### **Ense yumuşak doku kalınlığı (nuchal fold)**

İkinci trimesterde, trizomi 21 taramasında kullanılan ön önemli usg belirteçlerinden birisidir. Ense yumuşak doku ölçümü genellikle 14-21. haftalar arasında yapılmakta olup<sup>(29,30)</sup>, 6 mm ve üzerinde olması anormal kabul edilmektedir. Ölçüm, transvers kesitte oksiput dış kenarı ile cilt dış kenarı arasından yapılır<sup>(31)</sup>. Ense yumuşak doku ölçümünün trizomi 21'li fetusları yakalama oranı %0.1-%2 yalancı pozitiflik düzeyinde %77.8 ile %33 arasında verilmiş<sup>(32,33)</sup> olup yararlı bir ölçüm olmadığını ileri süren görüşler de bulunmaktadır<sup>(34,35)</sup>. Ense yumuşak doku kalınlık artışı genellikle gebeliğin seyri esnasında geriler ancak gerilesin veya sebat etsin aileye karyotipleme önerilir.

Fetusta baş ve boyun bölgesini ilgilendiren ve kromozom anomalili fetuslarda görülme sıklığı arttığı bilinen diğer usg belirteçleri şunlardır: kulak anomalileri, mikroftalmi, hipotelorizm, katarakt varlığı, burun kemerinin düşük olması, yarık damak/dudak, küçük çene (mikrognati), büyük dil (makroglossi).

### **Kalp içinde ekojenik odak varlığı**

Kalpte papiller adelede kalsifikasyon görülme sıklığı normal fetuslarda %2, trizomi 21 olgularında %16, trizomi 13 olgularında ise %39 olarak verilmiştir<sup>(36)</sup>. Düşük riskli olgularda kalp içinde ekojenik odak varlığının kalp anomalileri ile ilişkili olmadığı<sup>(37,38)</sup> ve izole olgularda amniyosentezin genellikle gerekmediği kabul edilmektedir. Yaklaşık %90 olguda kalp içindeki ekojenik odak sol ventrikülde bulunur. Ekojenik odağın sağ ventrikülde bulunması veya iki taraflı olması halinde kromozom anomalili riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(39)</sup>.

Kromozom anomalisi bulunan fetuslarda genel olarak kalp anomalisi görülme oranı yüksek olup izole kalp anomalisi varlığında anöploidi sıklığı %16 iken kalp anomalisine eşlik eden diğer anomaliler de bulunduğu bu oran %66'ya çıkar. Yüksek anöploidi riski nedeniyle kalp anomalisi saptanan gebelere kromozom analizi önerilmelidir.

### **Hiperekojenik barsak**

Sık görülen bir bulgu olup ikinci trimester fetusların %0.6'sında görülür<sup>(40)</sup>. Fetusta hiperekojenik barsak varlığı normal fetuslarda<sup>(41)</sup> görülebileceği gibi kromozom anomalileri, kistik fibrozis, gelişme geriliği, intraamniotik kanama gibi patolojiler ile de ilişkili olabilir<sup>(40,42,43)</sup>. Nyberg ve ark<sup>(42)</sup>, barsak ekojenitesini karaciğerin ekosu ile karşılaştırarak hafif, orta ve belirgin ekojenite olmak üzere derecelendirdiler.

Bu gruplandırmada barsak ekojenitesinin kemiğe yakın olması "belirgin ekojenik" olarak tanımlandı ve olumsuz fetal sonuç saptanılan gebeliklerin çoğunluğunun orta ve belirgin ekojenik gruba dahil olduğu görüldü. Bu nedenle barsak ekojenitesi kemik ekojenitesine yakın olup tüm kesitlerde bu görüntü elde ediliyor ise patolojik olarak değerlendirilmesi en uygundur<sup>(44)</sup>. Barsakta artmış ekojenite saptanan fetusların %50-%75'inin normal olduğu, %16-%27'sinde kromozom anomalisi gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>(40,45)</sup>. İzole olgularda karyotipleme yapılmasını öneren araştırmacıların<sup>(46)</sup> yanında karşı olanlar da bulunmaktadır<sup>(47,48)</sup>.

Fetal gastrointestinal sistem ile ilgili omfalosel, duodenum atrezisi, ötefagus atrezisi, trakeo-özofageal fistül gibi yapısal anomaliler anöploidi riskinde artış ile birlikte olup aileye invaziv test önerilir. Ancak izole diyafren hernisi olgularında anöploidi riski düşük olduğundan karyotipleme genellikle önerilmez.

### Piyelektazi

Renal pelvis ön-arka uzunluğunun 15-20. haftalarda 4 mm, 20-30. haftalarda 5 mm, 30. hf sonrasında 7 mm ve üzerinde olması piyelektazi olarak tanımlanır.

Trizomi 21'li fetusların %17-%25'inde piyelektazi bulunduğu<sup>(49,50)</sup> ve izole piyelektazi varlığının trizomi 21 riskini 3.9 misli arttırdığı bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Buna karşılık izole piyelektazinin trizomi 21 riskinde artış ile birlikte olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>(52)</sup>. Piyelektazi olgularında trizomi 21 görülme sıklığı bir miktar artmış olmakla birlikte izole piyelektazi varlığında amniyosentez muhtemelen gerekli değildir<sup>(53)</sup>.

### Kısa femur/kısa humerus

Trizomi 21 olgularında kısa femur ve kısa humerusun daha sık görüldüğünü bildiren çalışmaların<sup>(54,55)</sup> yanında normal fetuslardan farklı olmadığını bildirenler de bulunmaktadır<sup>(56,57)</sup>. Hem femur hem de humerusu kısa olan fetuslarda yaşa göre risk ile karşılaştırıldığında trizomi 21 riskinin 11 kat yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(58)</sup>.

Bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına dayanarak trizomi 21 olgularında femur uzunluğu beklenenden daha kısa olmakla birlikte bu farkın az olması ve farklı çalışmalarda farklı sonuçların verilmesi nedeniyle klinik takipte bu ölçümün yeterli olamayabileceği bildirilmiştir<sup>(44)</sup>.

### El beşinci parmak orta falanksında hipoplazi ve klinodaktili

Trizomi 21'li fetusların %60'ında el beşinci parmak orta falanksında hipoplazi ve klinodaktili vardır. Klinodaktili, 5. parmak orta falanksındaki hipoplazi ve deformite nedeniyle 5. parmak ucunun ele doğru bükük durmasıdır. Beşinci parmak orta falanks uzunluğunun dördüncü parmak orta falanks uzunluğuna oranı normal fetuslarda ortalama 0.85, trizomi 21'li fetuslarda ise ortalama 0.59 bulunmuştur<sup>(59)</sup>.

Artmış kromozom anomali riski ile birlikte olan, iskelet sistemi ile ilgili diğer ultrasonografik belirteçler şunlardır: clubfoot, radius aplazisi, avuç içinde simian çizgisi, sandal gap (ayak baş parmağının diğer parmaklardan ayrı durması), klavikula hipoplazisi, elin yumruk şeklinde sıkılı durması (clenched fist), iliak kanat açısının normalden geniş olması, klavikula hipoplazisi, on bir çift kosta varlığı.

### Skorlama sistemi

Birden fazla ultrasonografik bulgunun varlığı

kromozom anomali riskinde artış ile birlikte dir. Bir veya daha fazla bulgu varlığında risk durumunu daha objektif olarak değerlendirebilmek amacıyla çeşitli skorlama indeksleri geliştirilmiştir<sup>(60,61)</sup>. Benacerraf ve ark geliştirdikleri skorlama sisteminde major anomaliler ile ense yumuşak doku kalınlığının 6 mm ve üzerinde olmasına iki puan, kısa femur, kısa humerus ve piyelektazi varlığına bir puan verdiler. Bu değerlendirme ile skorun iki ve üzerinde olması ile %4.4 yalancı pozitiflik düzeyinde trizomi 21 olgularının %81'inin saptanması mümkün oldu<sup>(62)</sup>.

## İNVAZİV TANI TESTLERİ

### Amniyosentez

Prenatal tanı amaçlı 35 yıldan uzun süredir kullanılmakta olup günümüzde bu amaçla en sık kullanılan testtir. AS'den önce detaylı ultrasonografi yapılmalı, gebelik haftası, fetus sayısı, canlı olduğu, plasenta yerleşimi, önemli bir anomali olmadığı, yeterli amnion mayisinin bulunduğu gösterilmelidir. İşlemden önce cilt antiseptikler ile silinir, lokal anestezi kullanımı tercihe bağlıdır. İşlem ultrasonografi eşliğinde ve steril koşullar altında yapılır. İşlem için 22 numara spinal iğne kullanılır. Daha önce usg ile belirlenmiş cebe mümkün olduğunca plasentadan geçmemeye çalışılarak, usg eşliğinde girilir. İlk alınan birkaç ml amniyon sıvısı anne hücrelerinden bulaşma riski nedeniyle atılır, daha sonra yaklaşık 20 cc amniyon sıvısı alınır. AS'den sonra fetal kalp atımlarının olduğu, plasenta veya göbük kordonundan görülür bir kanamanın olmadığı usg ile gösterilmelidir. Gebeye işlemi takip eden günler içinde amnion mayi sızıntısı, vajinal lekelenme, kanama, uterin kramp veya ateş olabileceği konusunda bilgi verilir ve 1-2 gün süreyle zorlayıcı hareketlerde bulunmaması istenir.

Günümüzde AS'e bağlı ilave fetal kayıp oranının %0.5 olduğu kabul edilmektedir<sup>(63)</sup>. AS'i takiben gelişebilecek diğer komplikasyonlar: amnion mayi sızıntısı, vajinal kanama, fetal zedelenme, nadiren koriyoamnionitis, yenidoğanda solunum güçlüğü ve postural ortopedik deformite gelişmesidir<sup>(64-66)</sup>.

### Erken amniyosentez

Erken AS 15. gebelik haftasından önce yapılır ve 1980'li yılların sonlarına doğru prenatal tanıyı daha erken yapabilmek için CVS'e alternatif olarak gündeme gelmiştir. Teknik aynı olup daha az amniyon sıvısı alınır.

İğne ile giriş yerindeki amniyon ve koriyon arasında kaynaşma olmamış olabilir. Bu durum iğne ile giriş esnasında membranda çadırlaşmaya ve sonuçta bazı sorunlara neden olabilir. İkinci trimester AS ile karşılaştırıldığında erken AS olgularında fetal kayıp ve talipes sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(67)</sup>.

### Koryon villüs örneklemesi (CVS)

CVS genellikle 10-12. haftalarda yapılır ve daha erken yapıldığında fetusta ekstremitte deformitelerinin geliştiğine dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır<sup>(68)</sup>. İşlem karın veya serviks yoluyla yapılabilir; AS'de olduğu gibi usg eşliğinde yapılır ve işlemden önce usg ile detaylı inceleme yapılmalıdır. Karın ve serviks yoluyla yapılan CVS'ler arasında örnekleme başarısı, gebelik kaybı, doğum ve yenidoğan ile ilgili sonuçlar açısından bir fark bulunmamıştır<sup>(69,70)</sup>. Tecrübeli merkezlerde yapıldığında CVS ile AS arasında fetal kayıp açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir<sup>(71,72)</sup>. Buna karşılık CVS sonrası fetal kayıp oranını AS'den daha fazla olarak bildiren geniş seriler de bulunmaktadır<sup>(73)</sup>. CVS sonrası sık izlenen yakınmalar kramp tarzında ağrı, leke gelmesi ve vajinal kanamadır. AS veya CVS'i takiben Rh duyarlılığının olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak çoğu merkezde AS ve CVS'i takiben gebeye Rh-immün globulin yapılmaktadır.

Kromozomal mozaisizm sıklığı CVS'de AS'den daha yüksek oranda görülür<sup>(74)</sup>. Mozaisizm saptanan olgularda, takiben yapılacak AS ile tanı doğrulanmalıdır

### Fetal kan örneklemesi (FKÖ)

En önemli endikasyonlarından birisi hızlı karyotiplemedir. FKÖ'ni takiben 2-3 gün içinde sonuç almak mümkün iken AS sonrası fetal hücrelerin kültür süreci nedeniyle bu süre 2-3 haftaya kadar uzamaktadır. Diğer önemli bir endikasyon ise usg'de fetal anomali saptanmasıdır. Anöploidi riski izole anomali varlığında %10.6 iken birden fazla anomali varlığında %35.6'ya çıkmaktadır<sup>(75)</sup>. Bu nedenle özellikle ciddi anomali veya birden fazla anomali varlığında karyotipleme gerekmektedir.

Hem annenin rahatlaması hem de fetus hareketlerini azaltmak amacıyla anneye parenteral sedasyon uygulanır. Gebenin batını steril hazırlanır, ciltten iğne ile giriş yerine lokal anestezi uygulanır. Lokal anestezi uygulanırken iğnenin giriş açısı da kontrol edilebilir. Takiben 22 veya 25 numara spinal iğne ile kordonun plasentaya giriş yerinden, usg eşliğinde, heparinli tüpe

fetal kan alınır.

FKÖ takiben fetal kayıp oranı %1<sup>(76)</sup> olup gelişme gerilikli fetuslar ile yapısal anomalisi olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(77)</sup>. Umbilikal korda iğne ile giriş yerinden ciddi kanama fetusta hemofili, trombositopeni gibi patolojik durumlar bulunmamak kaydıyla nadir görülür.

### Sonuç

Kromozom anomalili fetusların tanısında ultrasonografinin kullanımı ve önemi giderek artmaktadır.

Fetusta ciddi yapısal anomali varlığında veya birden fazla ultrasonografik bulgu varlığında aileye invaziv test önerilir. Ancak koroid pleksus kisti, piyelektazi, kalpte ekojenik odak varlığı gibi minör bulguların tek başına bulunduğu durumdaki yaklaşım genellikle tartışmalı olup yeni klinik veriler ve deneyimlere ihtiyaç bulunmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 1983;249:2034-38.
2. Norton ME: Biochemical and ultrasound screening for chromosomal abnormalities: Semin Perinatol 1994;18:256-65.
3. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-94.
4. Nicolaidis K, Shawwa L, Brizot M, Snijders R: Ultrasonographic findings of fetal chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993;3:56-59.
5. Halliday J, Lumley J, Bankier A: Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on ultrasound before 20 weeks' gestational age. Prenat Diagn 1994;14:689-97.
6. Carlson DE, Platt LD: Ultrasound detection of genetic anomalies. J Reprod Med 1992;37:419-26.
7. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K: Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. Br Med J 1992;304:867-9.
8. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaidis KH: First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. Obstet Gynecol 1994;84:420-3.
9. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaidis KH: First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:216-26.

10. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JMM, Mol BW, Bleker OP: Nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1995;86:994-7.
11. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.
12. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
13. Bromley B, Benacerraf BR: The resolving nuchal fold in second trimester fetuses: Not necessarily reassuring. *J Ultrasound Med* 1995;14:253-55. (nukal fold gerilemesi ile ilgili orada kullan).
14. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson S, Nicolaides KH: Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:381-3.
15. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH: Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
16. Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR: First trimester isolated fetal nuchal lucency: Significance and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16:101-5.
17. Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW: Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn* 1996;16:537-41.
18. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP: Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-6.
19. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaides KH: Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:239-44.
20. Saller DN Jr, Keene CL, Sun CC, Schwartz S: The association of single umbilical artery with cytogenetically abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:922-925.
21. Chen CP, Jan SW, Liu FF, et al: Prenatal diagnosis of omphalocele associated with umbilical cord cyst. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:832-835.
22. Jauniaux E, Gavrill P, Khun P, Kurdi W, Hyett J, Nicolaides KH: Fetal heart rate and umbilico-placental Doppler flow velocity waveforms in early pregnancies with a chromosomal abnormality and/or an increased nuchal translucency thickness. *Hum Reprod* 1996;11:435-9.
23. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr: Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1001-6.
24. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR: Choroid plexus cyst: Not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:232-5.
25. Gonen R, Dar H, Degani S: The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:153-5.
26. Jeanty P, Clavelli WA, Romaris SS: Ultrasound detection of chromosomal anomalies. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill: 2001:583-613.
27. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
28. Schmidt-Sidor B, Wisniewski K, Shepard TH, Sersen EA: Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 181-90.
29. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, Laboda LA, Frigoletto FD Jr: Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses. *Radiology* 1989;173:377-80.
30. Watson WJ, Miller RC, Menard MK et al: Ultrasonographic measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:583-86.
31. Benacerraf BR, Frigoletto Jr FD: Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: Standards for normal measurements compared to the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1146-9.
32. Crane JP, Gray DL: Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: Results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol* 1991;77:533-6.
33. Borrell A, Costa D, Martinez JM, et al: Early midtrimester fetal nuchal thickness: Effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:45-9.
34. Toi A, Simpson GF, Filly RA: Ultrasonically evident fetal nuchal skin thickening: Is it specific for Down syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:150-3.
35. Donnenfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD: Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84:844-47.
36. Roberts DJ, Genest D: Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23:1130-40.
37. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR: Echogenic intracardiac focus: A sonographic sign for Down syndrome? *Obstet Gynecol* 1995;86:998-1001.
38. Achiron R, Liptiz S, Gabbay U, Yagel S: Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: No correlation with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89:945-8.
39. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR: Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17:

- 127-31.
40. Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR: Is fetal hyperechoic bowel on second trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol* 1994; 83:647-51.
  41. Fakhry J, Reiser M, Shapiro LR, Schechter A, Pait LP, Glennon A: Increased echogenicity in the lower fetal abdomen: a common normal variant in the second trimester. *J Ultrasound Med* 1986; 5:489-92.
  42. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG et al: Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology* 1993;188:5.27-31.
  43. Sepulveda W, Hollingsworth J, Bower S et al: Fetal hyperechogenic bowel following intra-amniotic bleeding. *Obstet Gynecol* 1994; 83:947-50.
  44. Babcook CJ: Triple Marker Screening Test Positive for Down Syndrome. In: Benson CB, Arger PH, Bluth EI (eds). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology A Practical Approach*. New York: Thieme: 2000:178-187.
  45. Dicke JM, Crane JP: Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: Significance and implications for pregnancy management. *Obstet Gynecol* 1992;80:778-82.
  46. Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE, Cahil TC, Axelrod FT, Leopold GR: Second-trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:889-94.
  47. Bahado-Singh R, Morotti R, Copel JA, Mahoney MJ: Hyperechoic fetal bowel: The perinatal consequences. *Prenat Diagn* 1994;14: 981-87.
  48. Sipes SL, Weiner CP, Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS, Mueller GM: Fetal echogenic bowel on ultrasound: Is there clinical significance? *Fetal Diagn Ther* 1994;9:38-43.
  49. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr: Fetal pyelectasis: A possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76:58-60.
  50. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP: Fetal pyelectasis and Down syndrome: Is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol* 1992;79:770-2.
  51. Wickstrom EA, Thangavelu M, Parilla BV, Tamura RK, Sabbagha RE: A prospective study of the association between isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormality. *Obstet Gynecol* 1996; 88:379-82.
  52. Vintzileos AM, Egan JFX: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:837-44.
  53. Benacerraf BR: *Ultrasound Evaluation of Chromosomal Abnormalities*. In: Callen PW (ed) *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: W.B. Saunders: 2000:38-67.
  54. Lockwood C, Benacerraf BR, Krinsky A et al: A sonographic screening method for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:803-8.
  55. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto F: Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1371-6.
  56. LaFollette L, Filly RA, Anderson R, Golbus MS: Fetal femur length to detect trisomy 21: a reappraisal. *J Ultrasound Med* 1989;8:657-60.
  57. Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL: Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible? *Obstet Gynecol* 1989;73:267-70.
  58. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA: Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:534-8.
  59. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr: Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: A feature of the second trimester fetus with Down syndrome. *J ultrasound Med* 1990;9:389-94.
  60. Benacerraf BR, Laboda LA, Frigoletto FD Jr: Thickened nuchal fold in fetuses not at risk for aneuploidy. *Radiology* 1992;184: 239-42.
  61. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B: Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994;193:135-40.
  62. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD Jr: Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992;11:449-58.
  63. ACOG Technical Bulletin. Antenatal Diagnosis of Genetic Disorders (number 108). Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists.1987.
  64. The NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *J Am Med Assoc* 1976;236:1471-6.
  65. Medical Research Council Working Party on Amniocentesis. An assessment of the hazards of amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:1-41.
  66. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
  67. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis: The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998;351:242-7.
  68. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM: Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;1:762-3.
  69. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al: A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. *N Engl J Med* 1992;327:594-8.
  70. Brambati B, Terzian E, Tognoni G. Randomized clinical trial of

- transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991;11:285-93.
71. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group  
Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. *Lancet* 1989;1:1-6.
72. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989;320:609-17.
73. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling, MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-99.
74. Goldberg JD, Wohlferd MM: Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1349-53.
75. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn* 1990; 10:17-23.
76. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F: Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153: 655-60.
77. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:892-7.