

11-13⁺⁶ Gebelik Haftasındaki Fetüslerde Nazal Kemik Uzunluk Nomogramı

Derya Sivri, Cem Dane, Banu Dane, Ahmet Çetin, Murat Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Prognozu bilinen gebeliklerde 11-13⁺⁶ gebelik haftalarında fetüsün nazal kemik nomogramının elde edilmesi.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada 11-13⁺⁶ gebelik haftasında kromozomal ve yapısal olarak normal 394 fetusa ait nazal kemik ölçümü transvajinal ultrasonografi ile yapıldı. Ayrıca fetusun baş popo uzunluğu (CRL), biparietal çapı (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL) ölçümleri yapıldı. Fetusa ait nazal kemik uzunluğu ile diğer biyometrik parametreler arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayıları hesaplandı ve regresyon denklemleri yapıldı. CRL 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Bulgular: Fetusun nazal kemik uzunluğu ile diğer biyometrik parametreleri arasında lineer tipte ilişki olduğu gözlemlendi. Nazal kemik ile CRL ($y=0.7561+0.0197 \times \text{CRL}$, $R=0.489$, $p<0.001$), BPD ($y=0.7843+0.0566 \times \text{BPD}$, $R=0.4701$, $p<0.001$), HC ($y=0.5973+0.0177 \times \text{HC}$, $R=0.5141$, $p<0.001$), AC ($y=0.6802+0.0214 \times \text{AC}$, $R=0.4919$, $p<0.001$) ve FL ($y=1.4028+0.0758 \times \text{FL}$, $R=0.4763$, $p<0.001$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. CRL 45-54 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapması: 1.75 ± 0.30 , CRL 55-64 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapması: 1.94 ± 0.29 , CRL 65-74 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapması: 2.11 ± 0.35 , CRL 75-84 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapması: 2.27 ± 0.29 olarak bulundu.

Sonuç: Gebeliğin 11-13⁺⁶ haftalarında fetal nazal kemik uzunluğu fetusun biyometrik parametreleri ve gebelik haftası ile birlikte lineer olarak artış göstermektedir. Kendi popülasyonumuzda, düşük risk grubundan elde edilen nazal kemik nomogramı, trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilerin erken tanısı için sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Nazal kemik, 11-13⁺⁶ hafta, transvajinal ultrasonografi, nomogram.

Nomogram of fetal nasal bone length at 11-13⁺⁶ gestational weeks

Objective: To obtain nomogram of fetal nasal bone length at 11-13⁺⁶ weeks gestation with known prognosis pregnancies.

Methods: Nasal bone length of 394 chromosomal and structural normal fetuses at 11-13⁺⁶ weeks gestation were measured by transvaginal ultrasonography, prospectively. Crown-rump length (CRL), biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL) were obtained in the meanwhile. The correlation between nasal bone and other biometric parameters was assessed by regression analysis and average $\pm$ SD of nasal bone lengths were measured at CRL 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 mm.

Results: A linear growth pattern was observed between nasal bone and fetal biometric parameters. The significant correlation were found between the nasal bone and biparietal diameter (BPD) ($y=0.7843+0.0566 \times \text{BPD}$, $R=0.4701$, $p<0.001$), head circumference (HC) ($y=0.5973+0.0177 \times \text{HC}$, $r=0.5141$, $p<0.001$), femoral bone length (FBL) ($y=1.4028+0.0758 \times \text{FL}$, $r=0.4763$, $p<0.001$), abdominal circumference (AC) ($y=0.6802+0.0214 \times \text{AC}$, $r=0.4919$, $p<0.001$) and crown-rump length (CRL) ($y=0.7561+0.0197 \times \text{CRL}$, $r=0.489$, $p<0.001$). Nasal bone length increased significantly with CRL from respective means of 1.75 ± 0.30 , 1.94 ± 0.29 , 2.11 ± 0.35 and 2.27 ± 0.29 mm at 45-54, 55-64, 65-74 and 75-85 mm.

Conclusion: Measurement of the nasal bone length at 11-13⁺⁶ weeks gestation shows a linear growth pattern according to other biometric parameters of fetuses. Nomogram of nasal bone length was performed for early detection of trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at low risk population.

Key words: Nasal bone, 11-13⁺⁶ weeks, transvaginal ultrasonography, nomogram.

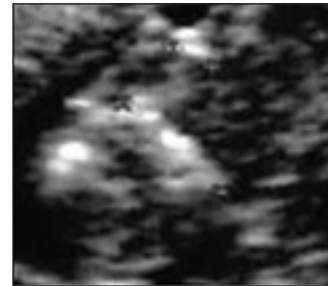
Giriş

Gebeliğin 9-24 haftaları arasında radyografik ve histolojik olarak yapılan araştırmada ilk kemikleşme noktaları CRL 42 mm iken görüldüğü belirlenmiştir.¹ Vomer kemikleri fonksiyonel matriksten gelişerek, önceleri U şeklinde görülürken, daha sonra gebelik ilerledikçe birleşmekte ve V şekline dönüşmektedir. 11-13⁺⁶ haftalarda nazal kemik yokluğu ya da hipoplazisi; trizomi 21 ve diğer trizomiler için riski artmış fetüsleri yüksek etkinlik ile tanır. İlk olarak 2001 yılında trizomi 21'li fetüslerin %60-70'inde nazal kemiğin 11-13⁺⁶ haftalardaki ultrasonografi muayenesinde görülmediği bildirilmiştir.² Hipoplazik nazal kemiklerin saptanması için normal uzunluklarının bilinmesi gerekir. Bu çalışmada normal olarak devam etmiş ve sonuçlanmış gebeliklerde fetüs nazal kemik uzunluğunun gebelik haftasına ve standart kemik ölçümlerine göre transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve 11-13⁺⁶ gebelik haftaları için büyüme nomogramının elde edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu çalışma prospektif şekilde düzenlenmiş olup, 26 Ekim 2004 - 29 Ekim 2005 tarihleri arasında, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 403 gebede yapıldı. Çalışmaya CRL ölçümü 45-84 mm arasında olan 403 fetüs dahil edildi. Her hasta 11-14. hafta tarama sertifikası almış aynı Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından Logic 400 Pro series

(General Electric, A.B.D.) ultrasonografi cihazında, 7 mmHz vaginal transdüser ile muayene edildi. Fetüsün biyometrik değerlendirilmesi; CRL, BPD, HC, AC, FL ölçümleri ile yapıldı. Burun kemikleri, fetüsün yüz profilinde çene ve dudakların görüntülediği orta hat ve sagittal planda, maksilla ve frontal kemiğin sınırladığı alan içinde yaklaşık 45 derece açı ile, düşük parlaklık ayarında görüntülendi. Ultrasonografi ayarları her kalibrasyon hareketinde ölçüm 0.1 mm olacak şekilde ayarlandı. Ultrasonografi aletinin ayarı sayesinde geriye dönüş yapılarak uygun ölçüm için gerekli görüntü sağlandı. Ultrasonografi probu, fetüsün nötral pozisyonundayken burun kemiği ile paralel konumda üç farklı hiperekojen çizgi izlendi. Ultrasonografi ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimal dağıtacak şekilde ayarlandı. Kemiğin üst sınırı frontal kemikten bariz bir şekilde ayrı olarak görülebildi. Üstteki çizgi deri, alttaki daha hiperekojen çizgi kemik, burun ucundaki çizgi ise derinin devamı olarak izlendi (Resim 1). Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi. Nazal kemik iki kez ölçüldü ve ayrı ayrı kaydedildi. Veriler bilgisayarda toplandı. S.P.S.S. 11.5 programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek r katsayıları hesaplandı. Nazal kemik ile diğer biyometrik parametreler arasında lineer regresyon analizi yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak alındı. CRL 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 mm iken nazal kemik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.



Resim 1. Nazal kemik ölçümü.

Bulgular

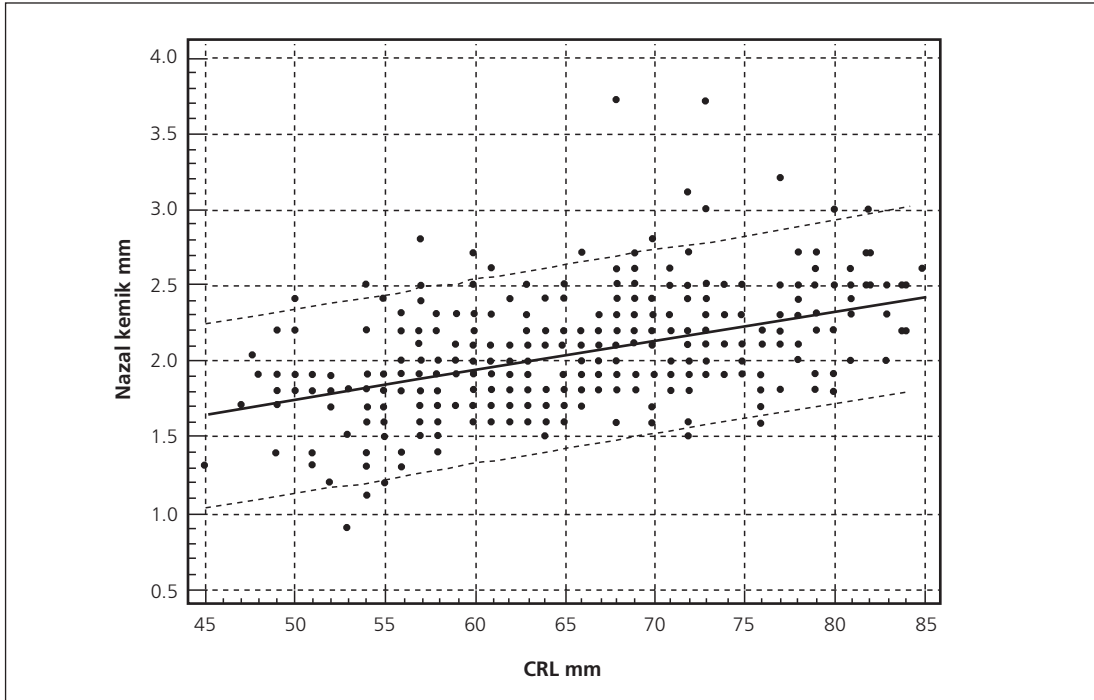
Çalışma süresince araştırma kriterlerine uyan 394 gebe tespit edildi. Ortalama gebelik haftası: 12.40 ± 1.06 bulundu. Anne yaş ortalaması 27.58 ± 5.69 olup yaş aralığı 17 ile 44 arasında değişmekteydi. Dört yüz üç fetüsün 3'ü trizomi 21, 1'i trizomi 18, 1'i 12. haftada abortus, 1'i kifoskolyoz, 1'i asimetrik inrauterin büyüme kısıtlaması nedeniyle 26. haftada erken doğum nedeniyle ölüm, 1'i kar-yotip olarak normal ancak fetal anomali nedeniyle, 1'i anensefali nedeniyle tıbbi tahliye yapılan olgular ve bu 9 olgu nomogram oluşturulurken çalışmaya dahil edilmedi. Kromozomal ve yapısal olarak normal 394 fetüsün 21'inde (%5.3) gerekli po-

zisyon sağlanamadığı için ölçüm yapılamadı. CRL'ye göre burun kemik ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Normal olguların nazal kemik uzunluğu CRL artışı ile birlikte lineer olarak arttı; nazal kemik uzunluğu ile CRL arasında anlamlı korelasyon saptandı. Nazal kemik ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi: $y=0.7561 + 0.0197 \times \text{CRL}$, $r=0.489$, $p<0.001$, (Grafik 1) olarak bulundu. Ayrıca nazal kemik uzunluğu ile BPD, FL, AC ve HC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Nazal kemik ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=0.7843 + 0.0566 \times \text{BPD}$, $r=0.4701$, $p<0.001$ (Grafik 2), nazal

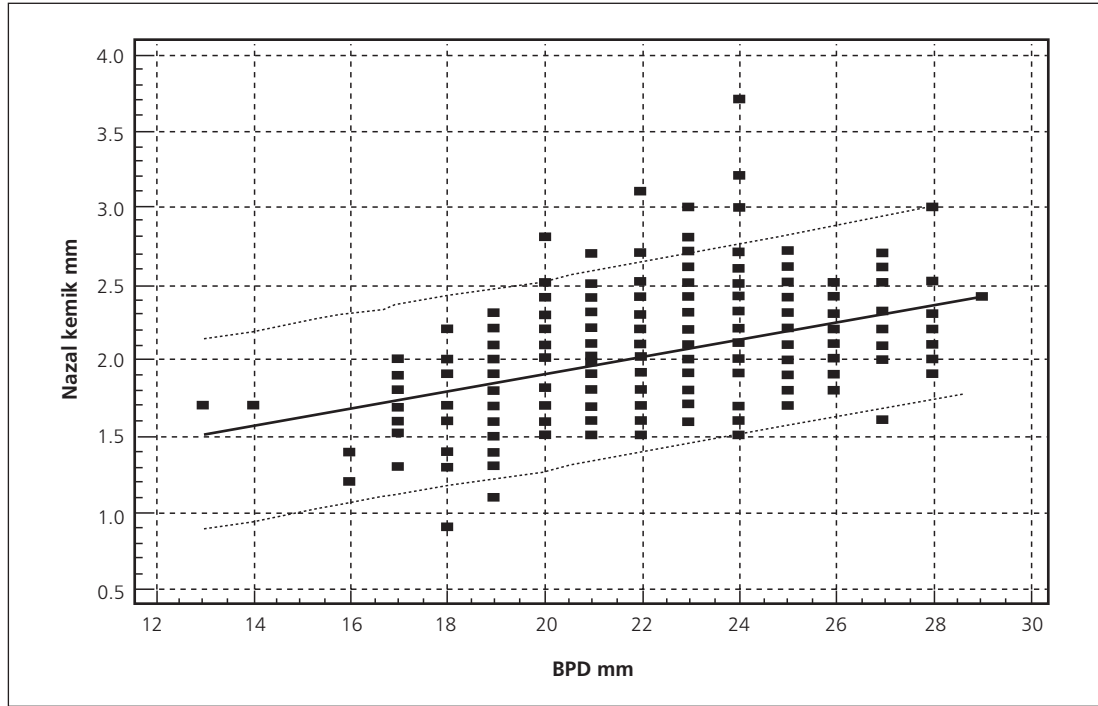
Tablo 1. Normal olgularda CRL'ye göre nazal kemik uzunluğu.

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

SS: Standart sapma



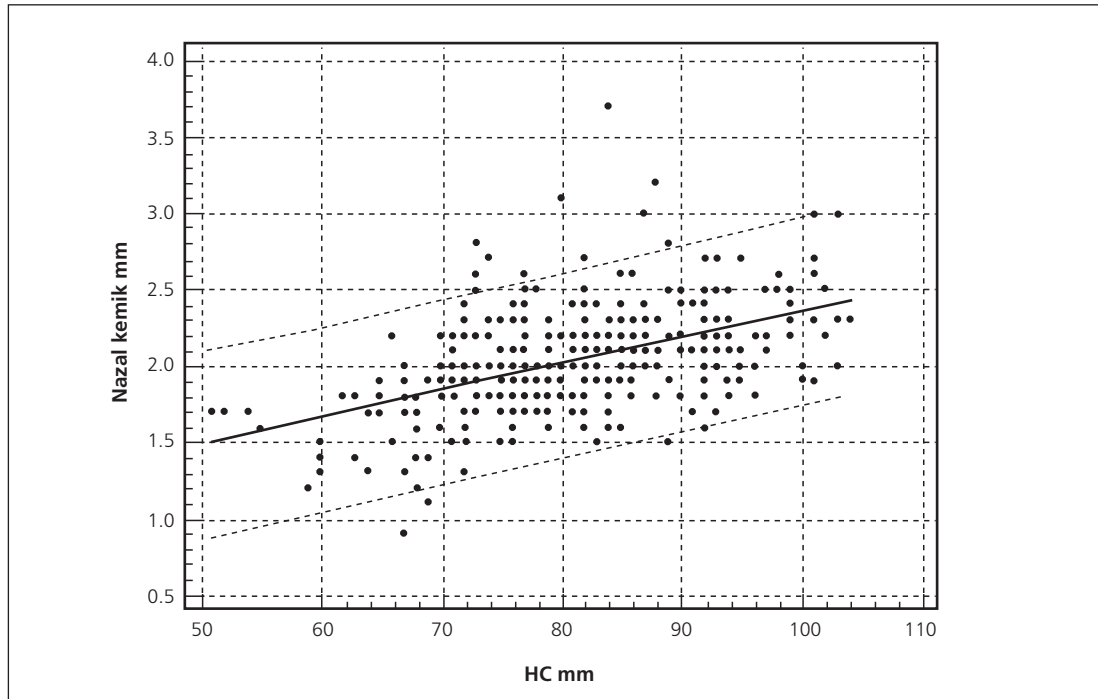
Grafik 1. CRL'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.



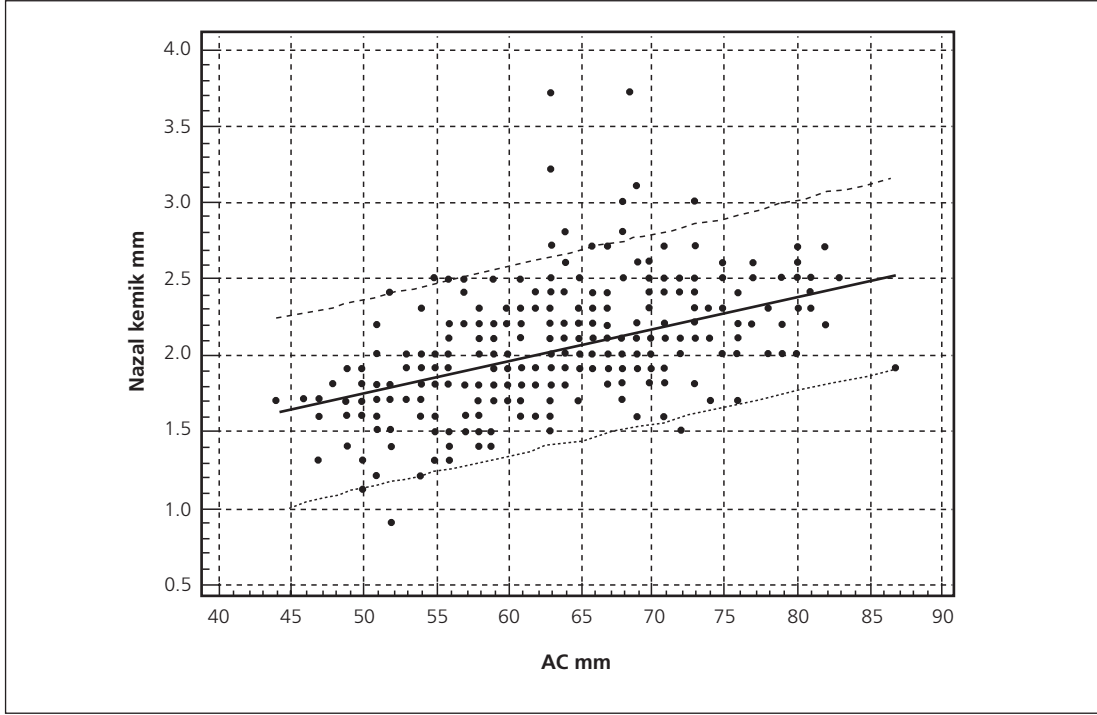
Grafik 2. BPD'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.

kemik ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=0.5973 + 0.0177 \times HC$, $r= 0.5141$, $p<0.001$ (Gra-

fik 3), nazal kemik ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=0.6802 + 0.0214 \times AC$, $r= 0.4919$,

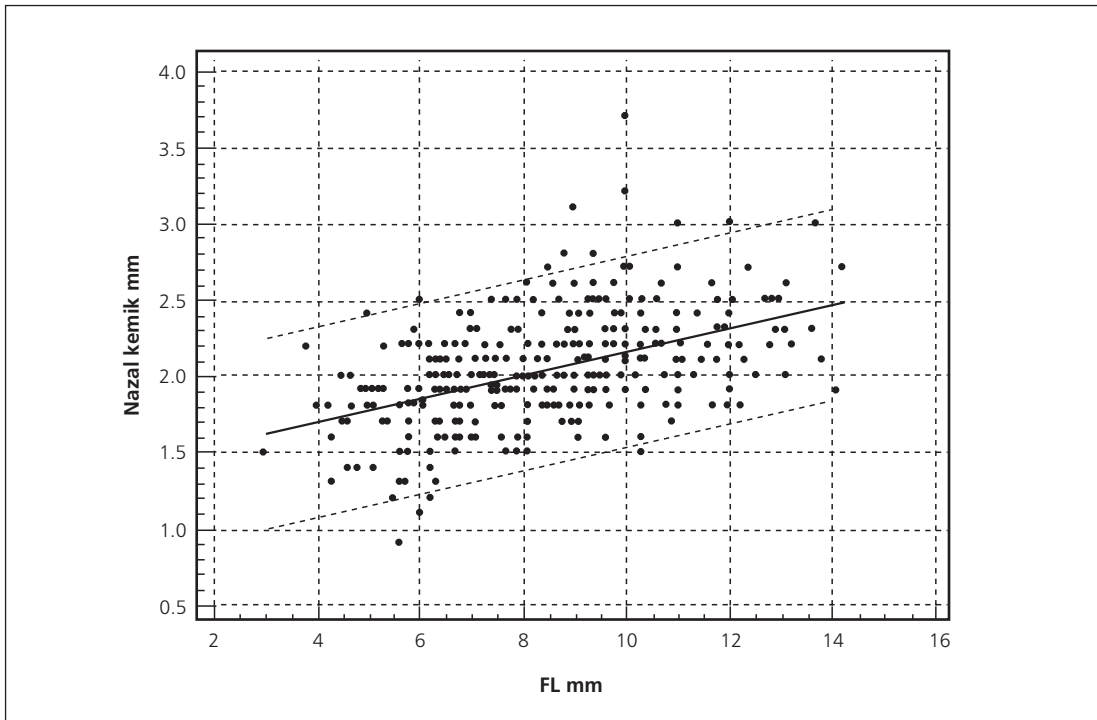


Grafik 3. HC'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.



Grafik 4. AC'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.

$p < 0.001$ (Grafik 4), nazal kemik ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y = 1.4028 + 0.0758 \times FL$, $r = 0.4763$, $p < 0.001$ (Grafik 5) olarak saptandı.



Grafik 5. FL'ye göre nazal kemik uzunluğu değişimi.

Tartışma

Trizomili fetüslerde burun kemiklerindeki kemikleşme gecikmektedir.^{3,4} Güncel çalışmalar Down sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin gebeliğin ilk trimesterinde taranması gerekliliğini savunmakta ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.⁵ Burun kemiği hipoplazisinin tanınması için öncelikle ultrasonografinin zamanında ve iyi kullanımı, çalışılan topluluğun özelliklerinin ve evrensel normallerden sapma olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle yapılacak incelemelerden önce o konuda temel eğitimin alınması, normal gruplarda gerekli ölçümlerin yapılması, bunların geriye dönük değerlendirilmesi ve sürekli olarak denetlenmesi esastır.⁶ Bu noktadan hareket ederek hastanemizde yapılan 11-13⁶ hafta taraması sırasında kendi topluluğumuza ait verilerin ve nomogramların oluşturulması amacı ile mevcut çalışma planlanmış ve bir yıl boyunca sürdürülmüştür. Son yıllarda dünya literatüründe ele alınan 11-13⁶ haftalarda nazal kemik ölçümleri ile kendi toplumumuza ait verilerle nomogram oluşturulmuştur. Literatürde eğitilmiş ultrasonografistlerle başarılı ölçüm yapma oranı nazal kemik için %90-99 arasında olup bizim çalışmamızda da %94 olarak literatürle benzer bulunmuştur.^{3,4} Abortus sonrası yapılan incelemelerin içinde burun kemiklerinin görülebildiği en erken fetüs büyüklük ölçümü CRL 42 mm olarak bildirilmiştir.¹ Bu kemiklerin gebeliğin 10. haftasında, 0.8 mm.den itibaren ölçülebilecekleri ileri sürülmüştür.⁷ Çalışmamızda en düşük ölçüm değerimiz gebeliğin 11. haftasında 1.0 mm idi. Bizim çalışmamızda 11-13⁶ haftalarda nazal kemik uzunluk ortalaması, Sonek ve arkadaşları ile Orlandi ve arkadaşlarının bildirdiğinden daha düşüktü.^{4,8} Cicero ve arkadaşları ile Cusick ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında ortalama nazal kemik uzunluğu benzer olarak saptandı.^{9,10} Farklı ölçümlerin muhtemel açıklaması teknik farklılıklar nedeni ile olabilir. Tecrübeli ellerde dahi 11-13⁶ haftalarda nazal kemik değerlendirilmesi oldukça zordur. Ek olarak az deneyimli ultrasonografistlerce fetüs burnunun üzerindeki derinin nazal kemik ile karıştırılması nadir değildir, yeterli eğitim ve deneyim gerektirir. Burun kemiği gebeliğin 10. haftasından sonra ultrasonografi ile görüntülenebilen ve aslında iki ayrı kemikten oluşan bir yapıdır.¹¹ Uygun planda incelenmez ise normalden daha kısa veya uzun ölçümleri alınabilir hatta mevcut olmadığı zannedilebilir.¹²⁻¹⁴ Cihaz kalitesi, uygulayıcının tecrübesi, oligohidramniyos, obezite, fetüs pozisyonu ve gebelik haftası da değerlendirme başarısını

etkileyebilir.¹⁵ Azalmış ultrasonografi çözünürlüğü dağılımı artırır ve ölçüm daha büyük olur. Çalışmamızın transvajinal olarak yapılması büyük oranda kemik dağılımını önleyerek daha net bir görüntü elde etmemizi ve daha doğru bir ölçüm yapmamızı sağladı.

Sonuç

11-13⁶ haftalarda nazal kemik yokluğu ya da hipoplazisi trizomi 21 ve diğer trizomiler için artmış riskli fetüsleri yüksek etkinlik ile tanıır. Bu haftalarda deneyimli ellerde nazal kemik ölçümünün vakaların tamamına yakınında ölçülebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla birinci trimesterde kendi toplumumuzda kromozomal ve morfolojik olarak normal fetüslara ait nazal kemik nomogramı oluşturduk ve nazal kemik hipoplazisinin saptanması amacı ile sunduk.

Kaynaklar

1. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The Prenatal Development of the Human Nasal and Vomer Bone. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-34.
2. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
3. 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.
4. Sonek D, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 152-5.
5. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
6. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bone throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 304-7.
7. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME. FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1222-8.
8. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36-9.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bone throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 304-7.
13. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 19-24.
14. 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.
15. Yayla M, Uysal E, Bayhan G, Yalınkaya A. Gebelikte nazal kemik gelişimi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 2003; 7: 20-4.

4TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON DIABETES AND PREGNANCY

Istanbul, Turkey
March 29 – 31, 2007



4th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
DIABETES AND PREGNANCY

Dear Colleague,

The 4th International Symposium on Diabetes and Pregnancy will take place in Istanbul, Turkey, March 29-31, 2007. The past Symposia in this series met with great success and gave hundreds of our colleagues the chance to exchange ideas in a very complex and controversial field - diabetes in pregnancy. The Symposium will be geared to specialists in diabetes, endocrinology, gynecology and obstetrics, perinatology, neonatology, basic sciences, pediatrics, midwives, nurses, nutritionists and dietitians.

Prof. Moshe Hod | Prof. Cihat Sen | Prof. Gian Carlo Di Renzo
Prof. Massimo Masi Benedetti | Prof. Hasan İlkova