

Anöploidi olgularının prenatal ultrasonografik belirteçlerinin değerlendirilmesi

Orkun Çetin, Fatma Ferda Verit Atmaca, Ayşegül Deregözü, Ali Galip Zebitay, Oğuz Yücel

Süleymaniye Doğumevi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı; kliniğimizde anöploidi saptanan olgularda majör yapısal anomalilerin ve minör ultrasonografik belirteçlerin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Ocak 2008 - Temmuz 2012 tarihleri arasında genetik amniosentez incelemesi yapılan 1517 olgu incelendi. Fetüslere ait sitogenetik kayıtlardan anöploidi saptanan 53 olgu değerlendirilme-ye alındı. Anöploidisi olan fetüslerin 18-22 gebelik haftalarında yapılan fetal anomali taramasında saptanan ultrasonografik bulguları gözden geçirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 53 anöploidik fetüsün 35'i trizomi 21, 7'si trizomi 18, 2'si trizomi 13, 6'sı 47,XXY Klinefelter sendromu, 3'ü 45,X Turner sendromu olarak rapor edilen olgulardı. Trizomi 21 olgularında en sık izlenen minör ultrasonografik belirteç artmış ense kalınlığıydı. Trizomi 18 olgularında en sık majör yapısal anomali hidrops fetalis olarak karşımıza çıktı. Trizomi 13 olgularında en sık kalpte hiperekjen odak izlendi.

Sonuç: Kromozom anomalili fetüslerin tanısında ultrasonografi-nin kullanımı giderek artmaktadır. Fetusta ciddi yapısal anomali varlığında veya birden fazla ultrasonografik bulgu varlığında aile-ye invaziv prenatal test önerilmelidir.

Anahtar sözcükler: Anöploidi, fetal ultrasonografi, majör yapısal anomali.

Evaluation of prenatal ultrasonographic markers in aneuploidy cases

Objective: The aim of our study is to evaluate the major structural anomalies and minor ultrasonographic markers in aneuploidy cases of our clinic.

Methods: Between the January 2008 and July 2012, 1517 cases that had genetic amniocentesis were analyzed. Fifty-three cases with proven aneuploidy were evaluated from cytogenetic records of fetuses. The ultrasonographic findings of aneuploidic fetuses found during fetal anomaly screening at 18-22 weeks of gestation were analyzed.

Results: Thirty-five of 53 aneuploidic fetuses which were included in the study were trisomy 21, 7 of them were trisomy 18, 2 of them were trisomy 13, 6 of them were 47,XXY (Klinefelter syndrome), and 3 of them were 45,X (Turner syndrome). The most frequently observed minor ultrasonographic marker in trisomy 21 cases was increased nuchal thickness. Most commonly seen major structural anomaly in trisomy 18 cases was hydrops fetalis while it was hyperechogenic intracardiac focus in trisomy 13 cases.

Conclusion: Ultrasonography usage in the diagnosis of fetuses with chromosomal anomaly gradually increases. Invasive prenatal test should be suggested to the family in the presence of serious structural anomalies or in the existence of several ultrasonographic findings.

Key words: Aneuploidy, fetal ultrasonography, major structural anomaly.

Giriş

Kromozom anomalileri fetal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden birisidir. Fetal anöploidi tanısında girişimsel prenatal tanı işlemleri kullanılmaktadır. Bu tanı yöntemleri %1-2 yüksek düşükle sonuç-

lanan gebelik oranları ile seyredebileceğinden ancak kromozomal anomali taşıma riski yüksek gebelere önerilir.^[1] Yüksek risk grubundaki gebelerin belirlenmesinde bir yöntem de ikinci trimester ultrasonografik değerlendirmedir. Bu değerlendirme öploid fetüsleri, anöploid fetüslerden ayırabilecek gerek majör yapısal



anomalileri gerekse minör (ılımlı) belirteçleri içeren anormal ultrasonografik bulguları araştırır nitelikte olmalıdır.^[2] Kromozom anomalilerine ait ultrasonografi bulguları; ventrikülomegali, holoprozensefali, koroid pleksus kisti, Dandy-Walker kompleksi, yarı damak-dudak, mikrognati, nazal hipoplazi, ense ödemi, kistik higroma, diafragmatik herni, kardiyak defektler, dudunal atrezi, kısa ekstremiteler, klinodaktili, polidaktili, sindaktili şeklinde sıralanabilir.^[3]

Çalışmamızın amacı; kliniğimizde anöploidi saptanan olgularda majör yapısal anomalilerin ve minör ultrasonografik belirteçlerin değerlendirilmesidir.

Yöntem

Ocak 2008 - Temmuz 2012 tarihleri arasında genetik amniyosentez incelemesi yapılan 1517 olgu incelendi. Fetüslere ait sitogenetik kayıtlardan anöploidi saptanan 53 olgu değerlendirmeye alındı. Amniyosentez endikasyonlarını; ailede kromozom bozukluğu hikayesi, ileri maternal yaş, tarama testlerinde yüksek risk, ultrasonografik incelemelerde saptanan bazı belirteçler ve yapısal anomaliler oluşturdu. Anöploidisi olan fetüslerin 18-22 gebelik haftalarında yapılan fetal anomali taramasında saptanan ultrasonografik bulguları gözden geçirildi. Erken dönemde kaybedilen bebekler, karyotip incelemesi yapılmayanlar çalışma kapsamına alınmadı. Ultrasonografik incelemeler Voluson 730 Expert ultrason cihazı ve 3.5 MHz prob ile kliniğimiz uzmanları tarafından yapıldı. Amniyosentez işlemi 22 G spinal iğne ile batın iki kez oktenidin hidroklorür ile silindikten sonra ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirildi. En az 5 kültürde 20 metafaz evresi beklendi. İki farklı hücre kültüründe ikiden fazla hücrede aynı kromozomal defektin saptanması mozaizizm olarak değerlendirildi. Ultrasonografik değerlendirme esnasında fetüste; baş, yüz, boyun, toraks (kalbin dört odacık görüntüsü ve büyük damar çıkışlar), abdominal boşluk, ekstremiteler (eller ve ayaklar), spinal kord, uzun kemikler, genital bölge değerlendirildi. Her bir organa ait anormallikler kaydedildi. Ultrasonografik belirteç tanımları olarak; ense deri kalınlığının 6 mm veya daha fazla olması, serebral ventriküllerdeki herhangi bir sayı ve büyüklükteki koroid pleksus kistlerinin varlığı, kardiyak ventrikülde ekojenite artışı, renal pelvisin çapının 4 mm'yi geçmesi halinde renal pelvikaliektazi, femur ve humerus uzunluğunun beklenen uzunluğun 0.85'inden kısa olması durumunda kısa femur ve humerus kabul edildi. Majör yapısal anomaliler santral sinir sistemi

anomalileri, kardiyak defektler, abdominal anomaliler, renal anomaliler, ekstremiteler anomalileri, kistik higroma, fetal hidrops ve yüz anomalileri olarak belirlendi.

Bulgular

Ultrasonografik değerlendirme yapılan 53 hastanın ortalama yaşları 32.5 (dağılım: 17-44) yıl, ortalama gestasyonel haftası ise 19.9 (dağılım: 18-23) hafta idi. Çalışmaya dahil edilen 53 anöploidik fetüsün 35'i (%66.03) trizomi 21, 7'si (%13.2) trizomi 18, 2'si (%3.77) trizomi 13, 6'sı (%11.32) 47,XXY Klinefelter sendromu, 3'ü (%5.66) 45,X Turner sendromu olarak rapor edilen olgular (Tablo 1).

Toplam 35 trizomi 21 olgusu tespit edildi. Bu olguların 15 tanesinde (%42.85) ultrasonografik olarak herhangi bir anomali saptanmadı. Yirmi olguda (%57.14) ise bir ve birden fazla majör ve/veya minör ultrasonografik anomali saptandı. Bunların 9'u majör yapısal anomali, 28'i minör ultrasonografik belirteçlerdir. Üç olguda ise majör yapısal anomaliler ile minör ultrasonografik belirteçler birlikte izlendi. Beş olguda tespit edilen kardiyovasküler sistem anomali %14.28 oranı ile en sık rastlanan majör yapısal anomaliydi. Beş olgunun 4 tanesinde (%11.42) ventriküler septal defekt tespit edildi. İkinci sıklıkta 4 olguda (%11.42) santral sinir sistem anomali izlendi. Trizomi 21 olgularında en sık izlenen minör ultrasonografik belirteç, %20 oranı ile (7/35) artmış ense kalınlığıydı. Ardından 6 olguda (%17.14) kısa femur ve kısa humerus, 5 olguda (%14.28) nazal hipoplazi, 4 olguda (%11.42) pelvikaliektazi gelmekteydi (Tablo 2).

Çalışmamızda 7 trizomi 18 olgusu mevcuttu. Olguların hepsinde ultrasonografik bulguya rastlandı. Belirlenen en sık majör yapısal anomali hidrops fetalis (%42.85) olarak karşımıza çıktı. Bunu %28.27 oranı ile kardiyovasküler sistem anomalileri ve santral sinir sistemi anomalileri izledi. Kardiyovasküler sistem anomalileri arasında 1 olguda (%14.28) ventriküler septal defekt,

Tablo 1. Anöploidi olgularının dağılımı.

Anomali	Olgu sayısı
Trizomi 21	35 (%66.03)
Trizomi 18	7 (%13.2)
Trizomi 13	2 (%3.77)
45, X	3 (%5.66)
47, XXY	6 (%11.32)

1 olguda %14.28 aort koarktasyonu tespit edildi. Santral sinir sistemi anomalisi olarak ise 2 olguda (%28.57) ventrikülomegali saptandı. Koroid pleksus kistleri 2 olguda (%28.57) ve pelvikaliektazi 2 olguda (%28.57) en sık karşımıza çıkan minör bulgularlardı (**Tablo 2**).

Çalışmamızda 2 olguda trizomi 13 tespit edildi. Bu olguların hepsinde ultrasonografik bulgulara rastlandı. Bütün olgularda kalpte hiperekoben odak mevcuttu. Bir olguda bu anomaliye yüz anomalisi (yarık dudak) ve diğer olguda ise hiperekoben barsak eşlik etti (**Tablo 2**).

Çalışmamızda 3 olguda Turner sendromu tespit edildi. Olguların tamamında ultrasonografik anomaliye rastlandı. Bütün olgularda kistik higroma izlendi. Bir olguda da kistik higromaya ek olarak hiperekoben barsak tespit edildi (**Tablo 2**).

Çalışmamızda 6 olguda Klinefelter sendromu tespit edildi. Bu olgulardan bir tanesinde (%16.66) majör yapısal anomali ve 5 tanesinde (%83.33) minör ultrasonografik bulgulara rastlandı. Sadece 1 olguda herhangi bir ultrasonografik bulguya rastlanmadı. Majör yapısal anomali olarak 1 olguda (%16.66) ventriküler septal defekt saptandı. Minör ultrasonografik bulgularlardan en çok karşımıza çıkan 3 olgu ile (%66.66) pes ekinovarus-tu. Bunu ikişer olgu sayısı ile (%33.33) kalpte hiperekoben odak, hiperekoben barsak ve pelvikaliektazi izlendi (**Tablo 2**).

Tartışma

Kromozomal anomaliler %0.1 ile %0.2 canlı doğumda bir görülmektedir.^[4,5] Çalışmamızda farklı endikasyonlarla yapılan 1517 amniyosentez sonrasında 53

anöploidi olgusunu (%3.49) inceledik. Elli üç anöploidi olgusunun 37'sinde (%69.81) anormal ultrason bulgusu izlendi.

Trizomi 13'lü fetuslarda yaygınlığı en yüksek yapısal anomaliler yüz orta hat defektleridir.^[6] Bizim çalışmamızda da, olgu sayısı yeterli olmamakla birlikte (toplam 2 trizomi 13 olgusu), %50 olguda yarık dudak tespit edildi. Nyberg ve Souter'ın yaptıkları çalışmada trizomi 13 olgularında en sık majör yapısal anomali santral sinir sistemi anomalileri ve en sık minör ultrasonografik bulgu ise kardiyak hiperekoben odak olarak belirtilmiştir.^[7] Çalışmamızda da trizomi 13 olgularının hepsinde de kardiyak hiperekoben odak tespit edildi. Taslimi ve ark.'nın çalışmasında, ikinci trimesterde 18. gebelik haftasından sonra ultrasonografik bir bulgunun tespit edilme olasılığının %22.2 arttığını (%43.7'den %64.5'e yükselmektedir) bildirmişlerdir.^[8] Çalışmamızda ultrasonografik değerlendirmenin yapıldığı ortalama gebelik haftası 19.9 idi. Ultrasonografik bulgu yakalama açısından şansın yüksek olduğu bir hafta olmakla birlikte, bu gebelik haftasının tıbbi tahliye gereken durumlarda ileri bir gebelik haftası olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda trizomi 18 olgularının tamamında majör veya minör ultrasonografik anomali tespit edildi. DeVore'nin, sadece trizomi 18 olgularının ikinci trimester ultrasonografi bulgularının incelendiği çalışmasında kardiyak olmayan anomaliler %77 oranı ile kardiyak anomalilere göre daha sık izlenmiştir.^[9] Çalışmamızda da; hidrops fetalis trizomi 18 olgularında en sık saptanan majör yapısal anomali olarak karşımıza çıkmaktadır. Kardiyovasküler sistem ve santral sinir siste-

Tablo 2. Anöploidik olgularda ultrasonografik bulguların görülme sıklığı.

Anomali	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	47,XXY	45,X
Koroid pleksus kisti	3 (%8.57)	2 (%28.57)	-	-	-
Ventrikülomegali	2 (%5.71)	2 (%28.57)	-	-	-
Ventriküler septal defekt	4 (%11.42)	2 (% 28.57)	-	1 (%16.66)	-
Kalpte hiperekoben odak	3 (%8.57)	-	2 (%100)	2 (%33.33)	-
Artmış ense kalınlığı	7 (%20)	-	-	-	-
Hiperekoben barsak	-	1 (%14.28)	1 (%50)	2 (%33.33)	1 (%33.33)
Kısa femur- humerus	6 (%17.14)	2 (%28.57)	-	-	-
Pelvikaliektazi	4 (%11.42)	1 (%14.28)	-	2 (%33.33)	-
Nazal hipoplazi	5 (%14.28)	-	-	-	-
Hidrops fetalis	-	3 (%42.85)	-	-	-
Pes ekinovarus	-	-	-	3 (%50)	-
Tek umbilikal arter	-	-	-	1 (%16.66)	-
Kistik higroma	-	-	-	-	3 (%100)

mi anomalileri bunu takip etmektedirler. Minör ultrasonografik belirteçler göz önüne alındığında, koroid pleksus kistleri trizomi 18 olgularında en sık izlenen ultrason bulgusuydu. Bütün trizomi 18 olgularında koroid pleksus kistlerine pelvikalektazi eşlik etmekteydi. Yoder ve ark.'nın meta analizinde ikinci trimester ultrasonografisinde izole koroid pleksus kisti gözlenen fetuslarda trizomi 18 riskinin 13.8 kat arttığı tespit edilmiştir.^[10] Ayrıca izole koroid pleksus kisti belirlenen hastalara ancak anne yaşı 36'dan ileri olması, fetal tarama testlerinde trizomi 18 riskinin yüksek saptanması (1/3000'den yüksek risk) gibi durumlarda amniyosentez önerilmiştir.^[8]

Çalışmamızda Turner sendromlu olguların tamamında ultrasonografik incelemede anormallik saptanmıştır. Bu yüksek oranın nedeni, Turner sendromlu olguları fenotipik bulgularının ilk ve erken ikinci trimesterde ultrasonografik olarak belirlenebilecek kadar ağır olmasındandır.^[11] Turner sendromu olgularında en sık izlenen majör yapısal anomali, çalışmamızda da görüldüğü gibi kistik higromadır.

Down sendromu (trizomi 21) 1000 canlı doğumda 1.41 görülme olasılığı ile perinatologların dikkatle araştırdığı kromozom anomalilerinin başında gelmektedir.^[12] Farklı çalışmalarda değişik oranlar bildirilse de Down sendromlu fetusların yaklaşık %30'unda ikinci trimester ultrasonografi incelemesinde yapısal anomaliler görüldüğü bildirilmiştir.^[13-15]

Smith-Bindman ve ark.'nın meta analiz sonuçlarına göre artmış ense kalınlığı Down sendromu ve Down sendromlu olmayan fetusları ayırmada en değerli ultrasonografik belirteçtir.^[16] Artmış ense kalınlığının trizomi 21 riskini 17 kat arttırdığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda da; trizomi 21 olgularında %20 oranında saptanan artmış ense kalınlığı en sık izlenen minör ultrasonografik belirteçtir. Majör yapısal anomalilere bakıldığında; trizomi 21 olan fetusların 9 tanesinde (%25.71) majör yapısal anomali belirlendi. DeVore ve Romero'nun çalışmasında bu oran %20 ile %87 arasında bulunmuş, bizim çalışmamıza göre nispeten yüksek bir oran rapor edilmiştir.^[17] Bunun nedenini DeVore ve Romero'nun çalışmasında, kardiyovasküler sistem anomalilerinin bizim sonuçlarımıza nazaran daha yüksek oranda tespit edilmiş olması ile açıkladık. Papp ve ark.'nın çalışmasında, majör yapısal anomali oranı %28.5 ve en sık majör yapısal anomali kardiyovasküler sistem anomalileri olarak rapor edilmiştir.^[18] Bu çalışma, çalışmamız ile gerek majör yapısal anomali sıklığı, gerek

en sık anomali bakımından en benzer çalışma olarak karşımıza çıkmıştır. Kallen ve ark. Down sendromlu fetuslar üzerinde yaptıkları geniş postnatal seride ventriküler septal defekt oranını %28 gibi yüksek bir oranda bildirmiştir.^[19] Çalışmamızda ise ventriküler septal defekt oranımız 4 olgu ile %11.42 olarak belirlenmiştir.

Down sendromlu fetuslarda nazal kemiğin hipoplazisi veya yokluğu da sık karşılaşılan bir belirteçtir. Bromley ve ark. bu oranı %43 olarak bildirmişlerdir.^[20] Türkiye'de yapılan bir çalışmada Taner ve ark.'nın oranı ise %10.52 olarak karşımıza çıkmaktadır.^[21] Çalışmamızda ise, %14.28 oranında nazal kemik hipoplazisi veya yokluğu tespit edilmiştir. Bu oran Taner ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Klinefelter sendromu (47,XXY), prenatal tanı serilerinde %0.15 sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.^[22] Klinefelter sendromuna spesifik prenatal malformasyonların olmaması, prenatal tanının rastlantısal olarak konulmasına sebep olmaktadır.^[23] Gruncky ve ark.'nın çalışmasında; mozaik olmayan 47,XXY olgularında en sık olarak oligohidroamnios, bilateral renal agenezi ve konjenital kalp anomalilerine rastlamışlardır.^[24] Çalışmamızdaki vaka sayısı yeterli olmamakla birlikte (6 olgu Klinefelter sendromu); en sıklıkla karşımıza çıkan malformasyon pes ekinovarus anomalisiydi. Diğer malformasyonlar incelendiğinde; majör yapısal anomali olarak ventriküler septal defekt, minör anomaliler olarak da aynı oranda kalpte hiperektojen odak, pelvikalektazi ve hiperektojen barsak saptandı. Prenatal tespit edilen anomalilerin çeşitlilik göstermesi literatür verileri ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızın; retrospektif olarak planlanması, anöploidisi olan olgu sayısının düşük olması, ultrasonografik muayenenin sürekli aynı hekim tarafından yapılmaması dezavantajları arasında sayılabilir. 11 ve 13. gebelik haftasında ultrason muayenesi ve maternal serum belirteçleri, kromozom anomalileri açısından %95 oranında tanıya yardımcıdır.^[25] Her bir karyotip anomalisi için belli belirteçlerin frekansının belirlenmesi anöploidi taramasında daha faydalı olacaktır.

Trizomi 13 ve 18 çok yüksek oranda sonografik bulgu veren anöploidilerdir. Bu nedenle trizomi 13 ve 18 olgularının yakalanmasında ikinci trimester obstetrik ultrasonografi faydalı görünmektedir. Trizomi 21 olgularının ise önemli bir kısmında sonografik belirteç tespit edilememektedir. Bu yüzden sonografik bulgular ile birlikte birinci ve ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinin birlikte kullanımı yapısal kromozomal anomalilerin tespit edilebilme şansını arttıracaktır.

Sonuç

Kromozom anomalili fetusların tanısında ultrasonografinin kullanımı giderek artmaktadır. Fetusta ciddi yapısal anomali varlığında veya birden fazla ultrasonografik bulgu varlığında aileye invaziv prenatal test önerilmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Scott F, Peters H, Boogert T, Robertson R, Anderson J, McLennan A, et al. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:55-8.
2. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal aneuploidy. *Clin Perinatol* 2000;27:761-89.
3. Nikolaidis KH, Sebire NJ, Snijders RJM. 11-14 Week Scan Diagnosis of Fetal Abnormalities. New York: Parthenon; 1999.
4. Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oakley GP. Down's syndrome. Recent trends in the United States. *JAMA* 1981;246:758-60.
5. The California Expanded AFP Screening Program: Prenatal Care Provider Handbook. Berkeley, CA: The California Expanded AFP Screening Program; 1997.
6. McGahan JP, Nyberg DA, Mack LA. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:143-8.
7. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med* 2001;20:655-74.
8. Taslimi MM, Acosta R, Chueh J, Hudgins L, Hunter K, Druzin ML, et al. Detection of sonographic markers of fetal aneuploidy depends on maternal and fetal characteristics. *J Ultrasound Med* 2005;24:811-5.
9. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-76.
10. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 2):869-72.
11. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med* 1998;17:327-31.
12. Wright DE, Bray I. Estimating birth prevalence of Down's syndrome. *J Epidemiol Biostat* 2000;5:89-97.
13. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben-Rafael Z, et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:1001-9.
14. Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:837-44.
15. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 1):370-7.
16. 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.
17. DeVore GR, Romero R. Combined use of genetic sonography and maternal serum triple-marker screening: an effective method for increasing the detection of trisomy 21 in women younger than 35 years. *J Ultrasound Med* 2001;20:645-54.
18. Papp C, Szigeti Z, Tóth-Pál E, Hajdú J, Joó JG, Papp Z. Ultrasonographic findings of fetal aneuploidies in the second trimester--our experiences. *Fetal Diagn Ther* 2008;23:105-13.
19. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996;65:160-6.
20. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1387-94.
21. Taner CE, Aygören MO, Kayar İ, Derin G. Down sendromlu olgularda ultrasonografik bulgular. *Perinatoloji Dergisi* 2009;17:65-9.
22. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364(9430):273-83.
23. Marteau TM, Nippert I, Hall S, Limbert C, Reid M, Bobrow M, et al.; DADA Study Group. Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals. *Prenat Diagn* 2002;22:562-6.
24. Gruchy N, Vialard F, Decamp M, Choiset A, Rossi A, Le Meur N, et al. Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2011;26:2570-5.
25. Biggio JR Jr. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidy and middle cerebral artery Doppler assessment for fetal alloimmunization. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:713-9.