



Ense kalınlığı ölçümü: Kim doğru, kim yanlış?

Engin Korkmaz¹, Emine Arslan², Özgür Akkurt³, Muzaffer Temur¹, Tayfur Çift¹

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

²Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çorum

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Amaç: İlk trimesterde fetal ense kalınlığı (NT) ölçümü, fetal anöploidi ve kardiyak anomaliler için kestirim olanağı sunmaktadır. Bir tarama belirteci olarak NT ölçümünün yapılması çalışmalarda tutarlı sonuçlar vermemektedir. NT ölçümü, yüksek gözlemler arası ve gözlemler içi değişkenliğe sahiptir. Radyologlar, doğum ve perinatoloji uzmanları NT'yi ölçmektedir. NT ölçümünü kimin yapması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada, ortalama kalınlık ve NT'nin dağılımına bağlı olarak üç grupta NT ölçümünün korelasyonunu karşılaştırdık.

Yöntem: Çalışmaya toplam 929 katılımcı dahil edildi. Yedi radyolog, 8 doğum uzmanı ve 1 perinatoloji uzmanı NT'yi ölçtü. Her grup için tepe-makat uzunluğu (CRL), ortalama NT ve NT dağılımı hesaplandı.

Bulgular: Perinatoloji uzmanının ortalama NT ölçümü, radyologların ve doğum uzmanlarının ölçümünden anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca perinatoloji uzmanı ölçümleri diğer gruplardan anlamlı şekilde daha farklı bir dağılıma sahipti ($p<0.05$). CRL değerleri bakımından gruplar arasında hiçbir anlamlı farklılık yoktu. CRL ve NT için %95 güven aralığıyla gözlemler arası güvenilirlik katsayıları sırasıyla 0.967 (0.910–0.987, $p<0.001$) ve 0.596 (0.455–0.845, $p<0.001$) idi.

Sonuç: Üç grupta ortalama NT değeri ve dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Perinatoloji uzmanı ölçümleri daha yüksek ortalama kalınlık ve dağılıma sahiptir. NT ölçümünde bir standart oluşturma ihtiyacı olduğu açıktır ve bu üç grubun perinatal sonuçları değerlendirmesi ve iki grubun en doğru sonuç grubuna yaklaşması önemlidir.

Anahtar sözcükler: Ense kalınlığı, perinatoloji, doğum uzmanı, radyolog.

Abstract: Nuchal translucency measurement: who is right, who is not?

Objective: Fetal nuchal translucency (NT) measurement at first trimester provides prediction for fetal aneuploidy and cardiac anomalies. Performance of NT as a screening marker has not been consistent in studies. Measurement of NT has high intra- and interobserver variability. Radiologists, obstetricians and perinatology experts measure the NT. There is no consensus about who should perform the NT measurement. In this study we compared the correlation of NT measurement in three groups depend on mean thickness and distribution of NT.

Methods: A total of 929 participants were recruited for this study. 7 radiologists, 8 obstetricians and 1 perinatology expert measured NT. Crown-rump length (CRL), mean NT and NT distribution were calculated for each group.

Results: Perinatology expert's mean NT measurement was significantly higher than that of radiologists and obstetricians ($p<0.05$). Measurements of the perinatal expert also had significantly different distribution than other groups ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of CRL values. Interobserver reliability coefficients with 95% confidence intervals for CRL and NT were 0.967 (0.910–0.987, $p<0.001$) and 0.596 (0.455–0.845, $p<0.001$), respectively.

Conclusion: There are statistically significant differences for mean NT value and distribution in three groups. Measurements of the perinatal expert has higher mean thickness and distribution. It is obvious that there is a need for standardization in NT measurement and it is necessary to evaluate the perinatal outcomes of these three groups and to approximate the two groups with the most accurate result group.

Keywords: Nuchal translucency, perinatoloji, obstetrician, radiologist.

Yazışma adresi: Dr. Engin Korkmaz, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.
e-posta: ekorkmaz@yahoo.com

Geliş tarihi: 20 Mart 2018; **Kabul tarihi:** 13 Mayıs 2018

Bu yazının atf künyesi: Korkmaz E, Arslan E, Akkurt Ö, Temur M, Çift T. Nuchal translucency measurement: who is right, who is not? Perinatal Journal 2018;26(2):64–68.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180262002
doi:10.2399/prn.18.0262002
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Giriş

Ense kalınlığı (NT), ilk trimesterde fetüs boynunun arkasındaki sonolusent bölgedir ve ilk kez Nicolaides ve ark. tarafından tanımlanmıştır.^[1] 11–13+6 haftada NT ölçümü, Down sendromu taramasının ana noktalarından biridir. Tek başına artmış NT, Down sendromu ile %70 oranında ilişkilendirilmektedir.^[2] Gebeliğin 11–14. haftasında maternal yaş, fetal NT ve maternal serum biyokimyasını dikkate alarak yapılan risk hesaplaması, yaklaşık %5'lik bir yalancı pozitiflik oranıyla %85'e kadar yükselen bir duyarlılığa sahiptir.^[3] Üstelik artmış NT, diğer kromozomal anomaliler, genetik sendromlar ve yapısal anomaliler ile ilişkilendirilmektedir.^[4] NT ölçümü çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Diğer faktörlerin yanı sıra düzgün görüntü elde etme zorluğu da testin başarısını etkilemektedir. Çapölçerin yerleştirilmesindeki küçük farklılıklar, her bir hastanın hesaplanan risk tahminini önemli ölçüde değiştirme olasılığına sahip olmanın yanı sıra yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçların oranını da artırarak tarama testinin kümülatif performansını da azaltabilmektedir.^[5] NT ölçümünün tekrarlanabilirliği çeşitli çalışmalarda farklı bulunmuştur.^[6]

Fetal Tıp Derneği (Fetal Medicine Foundation, FMF) ve diğer dernekler, düzgün bir NT ölçümü elde etmek için standartlaştırılmış bir ölçüm tekniğini teşvik etmek amacıyla kılavuzlar yayınlamıştır. NT ölçümünü kimin yapması gerektiğine dair fikir birliği bulunmamaktadır. Ülkemizde ilk trimester anöploidi taramasını radyologlar, doğum uzmanları ve perinatoloji uzmanları gerçekleştirmektedir. Yine ülkemizde NT ölçümü, özel klinikler, hastaneler ve üniversite hastaneleri tarafından gerçekleştirilmektedir. NT ölçümü üç gruptaki uzmanlara öğretilmiş olsa da, takip eden dönemde kontrol edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, bu üç grubun aynı popülasyon üzerindeki NT ölçümü performansını karşılaştırmaktır.

Yöntem

Bu prospektif çalışmaya, ilk trimester anöploidi taraması geçirmiş 929 tekil gebe olgusu dahil edildi. Tekil gebelik ve kadınların bu çalışmaya katılmayı kabul etmesi, çalışmaya dahil olma kriterleri olarak belirlendi. Ölçümler Haziran 2017 ile Eylül 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Her bir gebelik, fetüs sayısı, tepe-makat uzunluğu (CRL) ve NT ölçümü yönünden değerlendirildi. Yedi radyolog, 8 doğum uzmanı ve 1 perinatoloji uzmanı ense kalınlığı ölçtü. Sadece en az 3 ay boyunca

100'den fazla ölçüm yapan radyologların, doğum uzmanlarının ve perinatoloji uzmanlarının ölçümleri analize dahil edildi. Sadece perinatoloji uzmanının NT ölçümü için FMF sertifikası vardı. Radyologlar ve doğum uzmanları Sağlık Bakanlığı sertifikasına sahipti. Tüm uzmanlar, birbirlerinin sonuçlarını öğrenmeksizin fetal ense kalınlığını arka arkaya ve bağımsız olarak değerlendirdi ve ölçtü. Ayrıca her bir uzman tepe-makat uzunluğunu taradı.

Demografik özellikler, gebelik haftası ile CRL ve NT değerleri kaydedildi. NT taramaları, 45–84 mm arasındaki CRL ile 11 ile 13+6 gebelik haftası arasında gerçekleştirildi. Tüm gruplar için GE Voluson S6 (General Electric Healthcare, Chicago, IL, ABD) ultrason cihazı kullanıldı. Tüm kadınlarda transabdominal ultrasonografi, konveks 2–5 MHz prob (4C-RS; General Electric Healthcare, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. CRL ve NT, her olgu için Nicolaides ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde üç kere ölçüldü.^[1] NT değeri, ondalık kesirli milimetre olarak ifade edildi. Üç görüntü 30 dakika içinde elde edilemediğinde, (5–7.5 MHz prob kullanılarak) transvajinal ultrasonografi gerçekleştirildi ve süre daha önceki taramalara eklendi. Üç ölçümün ortalaması NT değeri olarak kabul edildi. CRL, ortalama NT değerleri, NT değerlerinin dağılım genişliği ve NT değerlerinin standart sapması üç grup (radyologlar, doğum uzmanı, perinatoloji uzmanı) için karşılaştırıldı.

SPSS versiyon 21.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Grupların NT ve CRL değerleri arasındaki farklılıklar, bağımsız değişken t testi ile test edildi. Üç uzmanın ölçüm sonuçları anlamlı farklılık ve varyasyonlar için analiz edildi. Gözlemciler arası karşılaştırmalar, güvenilirlik testleri (Cronbach alfa korelasyon katsayıları) ile test edildi. Kişi etkilerinin rastgele ve ölçülen etkilerin karma olduğu durumlarda (mutlak uyum) iki yönlü karma etkiler modeli kullanıldı; istatistik analiz, Friedman testi, ki kare testi ve ölçüm varyasyonlarına yönelik çok değişkenli analiz kullanılarak gerçekleştirildi. p<0.05 olasılık değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

Bulgular

Çalışmaya tekil gebeliği olan 929 kadın dahil edildi. Tarama esnasında ortalama maternal yaş 28.3±5.5 (aralık: 16–47) ve ortalama gebelik yaşı 12 (aralık: 11–13+6) hafta idi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin %14'ü 35 yaş üzerindediydi ve tüm hastalar beyaz ırk mensubuydu.

CRL değerleri bakımından gruplar arasında hiçbir anlamlı farklılık yoktu. Tüm grupların non-spesifik ortanca NT ortalaması 1.46 ± 0.55 idi. CRL ve NT için %95 güven aralığıyla gözlemciler arası güvenilirlik katsayıları sırasıyla 0.967 (0.910–0.987, $p < 0.001$) ve 0.596 (0.455–0.845, $p < 0.001$) idi. Tüm gruplar için ortanca NT değerleri, standart sapma ve aralıkları **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Perinatoloji uzmanı, radyolog ve doğum uzmanı için ortalama NT değerleri sırasıyla 1.66, 1.41 ve 1.25 idi. Perinatoloji uzmanı, radyolog ve doğum uzmanı için standart sapma değerleri sırasıyla 0.75, 0.38 ve 0.34 bulundu. Ortalama NT değerleri ve dağılım genişliği, perinatoloji grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0.05$) (**Şekil 1**). Radyoloji grubunda ortalama NT değeri ve NT aralığı, doğum uzmanı grubundan daha yüksekti (**Tablo 2**).

Tartışma

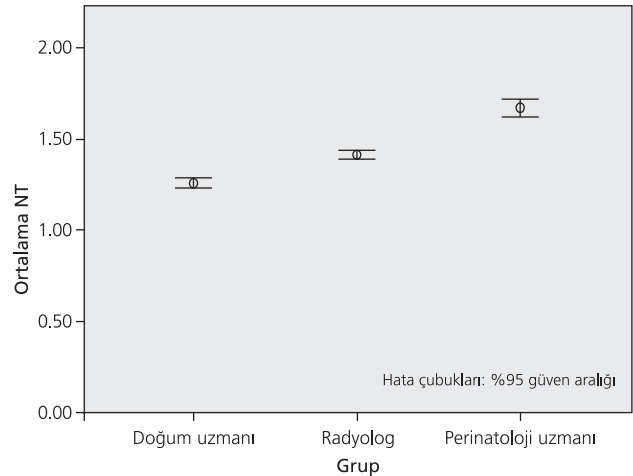
Bu çalışmada, farklı deneyim seviyelerine sahip ultrasonografi uzmanları tarafından gerçekleştirilen CRL ve NT ölçümlerinin operatörler arası güvenilirliğini karşılaştırdık. Çalışmamız, literatürde üç grubu karşılaştıran en büyük çalışmadır. CRL ve NT ölçümleri, Down sendromu için prenatal taramada ana parametrelerdir. Artmış NT değeri, trizomi 21'e yönelik tahmini risk üzerinde ve bu nedenle hastanın invazif testi onaylama veya reddetme kararı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. NT'yi incelerken karşılaşılan güçlükler, ağırlıklı olarak fetüs pozisyonu, artmış maternal vücut kitle indeksi, nukal kord, maternal abdominal duvar kalınlığı, ultrason cihazının kalitesi ve deneyimsiz sonografi uzmanlarının doğru şekilde tarama yapamaması ve NT'yi inceleyememesi ile ilişkilidir. Ölçümdeki varyasyonlar, deneyimli inceleycilere kıyasla azalmaktadır.

Tatmin edici olmayan NT ölçümü kalitesi, kolay bir şekilde Down sendromu riskinin fazla veya az tahmin edilmesine yol açabilir. Ölçümdeki küçük farklılıklar,

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.

	n=929
Yaş	28.3±6
Parite	0.7±1.1
Hafta	12.2±0.6
CRL	62.5±8.4
NT	1.46±0.55

hastanın anöploidi riski tahminini anlamlı şekilde değiştirme olasılığına sahiptir ve yalancı pozitif veya yalancı negatif tanı olasılığını artırmaktadır. Karyotip normal olduğunda ve NT büyüdüğünde bile fetüs kardiyak anomali ve konjenital fetal anomali riski altındadır.^[7] Ancak NT taraması, daha büyük değişkenlik göstermektedir ve bu önemli bir şekilde operatöre bağlıdır. Kagan ve ark., CRL'nin düşük veya fazla tahmin edilmesinin büyük bir etkiye sahip olduğunu ve bu risklerin önemli bir şekilde düşük veya fazla tahmin edilmesiyle sonuçlandığını göstermiştir.^[8] NT ölçümüne ilişkin yapılan bir çalışma, tekrarlanabilir sonuçlar alabilmenin eğitimle geliştiğini ve



Şekil 1. Her bir grup için NT değerlerinin dağılımı.

Tablo 2. Her bir grup için NT ölçümü sonuçları (n=929).

	Doğum uzmanı	Radyolog	Perinatoloji	p değeri
CRL (mm)	62.5±8.4	61.7±9.7	62.1±8.7	Anlamsız
Ortalama NT (mm)	1.25	1.41	1.66	<0.05
Standart sapma (mm)	0.34	0.38	0.75	<0.05
NT aralığı (mm)	0.7–6.1	0.7–5.7	0.8–7	

80 taramanın ardından iyi sonuçların alındığını ortaya koymuştur.^[9] Testin kalitesini tekrarlanabilirliğini artırmak için, sadece en az 100 NT ölçümü gerçekleştirmiş uzmanların ölçümlerini çalışmamıza dahil ettik.

Birçok çalışma, uzmanların gerçekleştirdiği NT ölçümlerini değerlendirmiştir.^[5,10] Mevcut kesitsel çalışma, aynı popülasyon üzerinde gerçekleştirilen NT ölçümünü analiz etmektedir. Ortalama NT değerleri, üç grupta istatistiksel olarak farklıydı. Perinatoloji uzmanı grubu en yüksek ortalama NT değerine ve standart sapmaya sahipti. Perinatoloji uzmanının ölçümlerini altın standart olarak kabul edersek, radyolog ve doğum uzmanı gruplarının düşük ortalama NT ölçümleri ilk trimester anöploidi riskinin yalancı düşük hesaplanması ile sonuçlanacaktır. Aksoy ve ark., çalışmalarında sadece doğum uzmanları ve radyologları karşılaştırmış ve NT ölçümü için düşük gözlemciler arası güvenilirlik bulmuştur.^[11]

NT ölçümü performansı sonografi uzmanına bağlıdır. Sonuçlarımız arasında daha önce perinatoloji eğitimi alan kişilerin ortanca NT değeri ve NT dağılımı daha yüksekti, bu da deneyimin önemli olmadığını göstermektedir. Deneyimsiz sonografi uzmanı tarafından ölçülen NT değerindeki bu varyasyonlar, tam mid-sagittal görünümü elde etmekte başarısız olmakla veya elde edememekle açıklanabilir.^[12] Ülkemizde NT ölçümü için herhangi bir kalite takip programı bulunmamaktadır. Çalışmamızda, obstetrisyenlerin ve radyologların hiçbiri NT ölçümü için FMF sertifikasına sahip değildi. Malone ve ark., FASTER çalışmasında NT ölçümlerinin %7.4'ünün hatalı gerçekleştirildiğini göstermiştir.^[13] Dalton ve ark. da çalışmalarında bu verileri doğrulamıştır.^[14] CRL ve NT için %95 güven aralığıyla gözlemciler arası güvenilirlik katsayıları sırasıyla 0.967 (0.910–0.987, $p<0.001$) ve 0.596 (0.455–0.845, $p<0.001$) idi. Bu sonuç, gözlemciler arası güvenilirliğin ve tekrarlanabilirliğin CRL ölçümünde yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak NT değerlendirmesi için güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik görece düşüktür.

Çalışmamızda, CRL ölçümü bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark yoktu. Literatürde de, CRL ölçümü bakımından gözlemciler arası değişkenliğin düşük olduğu ve güvenilirliğin yüksek olduğu görülmektedir. Bu konudaki en büyük çalışmayı gerçekleştiren Souka ve ark., CRL ölçümünün güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu göstermiştir.^[15-17] Salomon ve ark., Down sendromu için sı-

ralı birleşik tarama olgularında CRL ölçümlerindeki hata etkisini değerlendirmek amacıyla simülasyon modeli kullanan bir simülasyon çalışması gerçekleştirmiştir. Simüle edilen 3200'den fazla olgunun analiz edilmesinden sonra yazarlar, Down sendromu taramasının CRL ölçümlerindeki hatalara karşı oldukça hassas olabileceğini bildirmiştir.^[18]

Çalışmamızda sadece bir perinatolog olması ve perinatal sonuçların değerlendirilmemesi, çalışmamızın zayıf yönleridir. Ancak çalışmamız, bu konuda 929 olguluk büyük bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilen literatürdeki ilk çalışmadır.

Sonuç

Fetal NT ve CRL'nin doğru bir şekilde ölçülmesi, optimal birleşik ilk trimester tarama performansı ve prenatal bakım için önemlidir. Bulgularımız, NT ölçümlerinin kesinliğinin, dayanıklılık ve doğruluk bakımından hala büyük oranda sonografi uzmanının kişisel yaklaşımına bağlı olduğunu göstermektedir. CRL ölçümünde gözlemciler arası güvenilirlik yüksektir. İlk kez 25 yıl önce tanımlanmasına rağmen NT ölçümünün hala standart hale getirilmediği görülmektedir. NT ölçümünü standart hale getirecek ve yıllar boyunca kalite kontrol gerçekleştirilecek bir sisteme ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
2. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
3. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
4. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, Baer RJ, Flessel MC, Goldman S, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:518.e1-10.
5. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, Bromley B, Fuchs K, Abuhamad A, et al.; Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Nuchal

- Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:199–204.
6. Pajkrt E, Mol BW, Boer K, Drogtróp AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:297–301.
 7. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:11–8.
 8. Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:135–9.
 9. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:192–5.
 10. Hermann M, Fries N, Mangione R, Boukobza P, Ville Y, Salomon LJ. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related? *Prenat Diagn* 2013;33:770–4.
 11. Aksoy H, Ozyurt S, Aksoy U, Mutlu E, Tutus S, Babayigit MA, et al. A prospective study to assess the clinical impact of interobserver reliability of sonographic measurements of fetal nuchal translucency and crown-rump length on combined first-trimester screening. *North Clin Istanb* 2015;2:92–100.
 12. Staboulidou I, Wüstemann M, Vaske B, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Interobserver variability of the measurement of fetal nasal bone length between 11+0 and 13+6 gestation weeks among experienced and inexperienced sonographers. *Ultraschall Med* 2009;30:42–6.
 13. Malone FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol* 2005; 29:272–6.
 14. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:142–6.
 15. Pexsters A, Luts J, Van Schoubroeck D, Bottomley C, Van Calster B, Van Huffel S, et al. Clinical implications of intra- and interobserver reproducibility of transvaginal sonographic measurement of gestational sac and crown-rump length at 6–9 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:510–5.
 16. Verburg BO, Mulder PG, Hofman A, Jaddoe VW, Witteman JC, Steegers EA. Intra- and interobserver reproducibility study of early fetal growth parameters. *Prenat Diagn* 2008;28:323–31.
 17. Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Salamalekis G, Kassanos D. Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. *Prenat Diagn* 2012;32:1158–65.
 18. Salomon LJ, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:506–11.