

# Trizomi 18 ve 13 Olgularında Ultrasonografi Bulguları

## Sonographic Features in Cases with Trisomy 18 and 13

Yusuf OLGAC \*, Emel ASAR CANAZ \*\*, İbrahim POLAT \*\*\*, Ali İsmet TEKİRDAĞ \*\*\*

\* S.B. Viranşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\* S. B. Başakşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\* İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Trizomi 18 ve trizomi 13 tanısı almış fetüslere ait sonografik bulguları değerlendirmek.

**Yöntemler:** Mart 2002 ile Kasım 2011 arasında hastane-mizde saptanan 26 trizomi 18 ve 5 trizomi 13 olgusuna ait veriler ve tıbbi kayıtlar derlendi. Olgular 13-28. gebelik haftalarında prenatal ultrasonografik muayeneleri yapılan ve sonrasında trizomi 18 veya 13 olduğu kanıtlanmış gebe kadınlardan seçilmiştir. Kromozomal olarak trizomi 13 veya 18 olduğu kesinleşen bu olgulardaki ultrasonografi bulguları gözden geçirildi.

**Bulgular:** Tüm olguların en az iki patolojik ultrason görüntüsü vardı. Sık gözlenen bulgular koroid pleksus kisti, patolojik kafa şekli, kardiyak patolojiler, holoprozensefali ve ilişkili yüz anomalileri, anormal el ve/veya ayak şekli, polidaktili, pençe el ve omfalosel idi. Yapısal olmayan poli-hidroamnios ve gelişme geriliği gibi patolojik bulgular olguların üçte birinden daha az bir kısmında saptandı.

**Sonuç:** Trizomi 18 veya 13 olgularının hemen hemen tümünün gebeliğin ortalarında ortaya çıkan karakteristik anomaliler gösteren ultrason bulguları mevcuttu. Gebeliğin orta döneminde yapılacak ayrıntılı ultrasonografi, ileri genetik araştırma trizomi için 13 veya 18'li fetüslerin etkin bir şekilde taranmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** genetik ultrason, trizomi 18, trizomi 13

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the sonographic characteristics of fetuses with trisomy 18 and trisomy 13.

**Methods:** From March 2002 to November 2011, we reviewed the database and medical records of 26 cases with trisomy 18 (n=21) and trisomy 13 (n=5). The subjects were recruited from pregnant women undergoing prenatal sonographic examinations at 13-28 weeks of gestation and subsequently proven trisomy 18 or 13. The results of ultrasound findings were reviewed in these cases with chromosomes confirmed as trisomy 18 or 13.

**Results:** All cases had at least two abnormal sonographic finding. The common sonographic findings included choroid plexus cysts, abnormal head shape, cardiac anomalies, holoprosencephaly with associated facial anomalies, abnormal feet and/or hands, especially polydactyly, clenched hand and omphalocele. Non-structural abnormal findings such as polyhydroamnios or fetal growth restriction were seen in less than one third of the fetuses.

**Conclusions:** Nearly all fetuses with trisomy 18 or 13 had characteristic sonographic patterns of abnormalities demonstrated at midpregnancy. Detailed ultrasonography screening at midpregnancy is effective especially in fetuses with trisomy 18 or 13.

**Key words:** genetic ultrasound, trisomy 18, trisomy 13

### GİRİŞ

Trizomi 18 veya Edwards Sendromu ölümcül kromozomal bir hastalıktır. Down Sendromu'ndan sonra ikinci sıklıkta ortaya çıkan oto-

zomal trizomidir ve bildirilen sıklığı 1/3000 ile 1/8000 arasında değişmektedir <sup>(1,2)</sup>. İlk olarak 1960 yılında Edwards tarafından tanımlandı. İleri derece zekâ geriliği ve yenidoğanlarda yüksek ölüm oranları Trizomi 18 için özgün bulgu-

Alındığı tarih: 26.08.2012

Kabul tarihi: 28.08.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yusuf Olgaç, S.B. Viranşehir Devlet Hastanesi, Şanlıurfa

e-posta: drolgac18@hotmail.com

lardır. Durum uzun dönem sağkalım ile uyumlu değildir ve yaşayabilmeyi başaran az sayıdaki olgunun yaşam kalitesi ciddi şekilde düşüktür. Prenatal dönemde ölüm oranı yüksektir ve canlı doğan fetuslarda ölüm, yaşamın ilk dört haftasında gerçekleşir <sup>(3)</sup>. İkinci ve üçüncü trimesterdeki ultrasonografik bulguları iyi bilinmektedir <sup>(4)</sup>. Bu bulgular çilek şeklinde kafa yapısı, ventrikülomegali, posterior fossa kistleri, yüz yarıkları, mikrognati, nukal ödem, diafragma hernisi, kalp patolojileri, özafagial atrezi, böbrek patolojileri, ekstremitte anomalileri ve gelişme geriliğidir. İlk trimester sonografi bulguları daha az oranda bildirilmiştir; bunlar artmış ense saydamlığı ve kalp patolojileridir <sup>(5,6)</sup>.

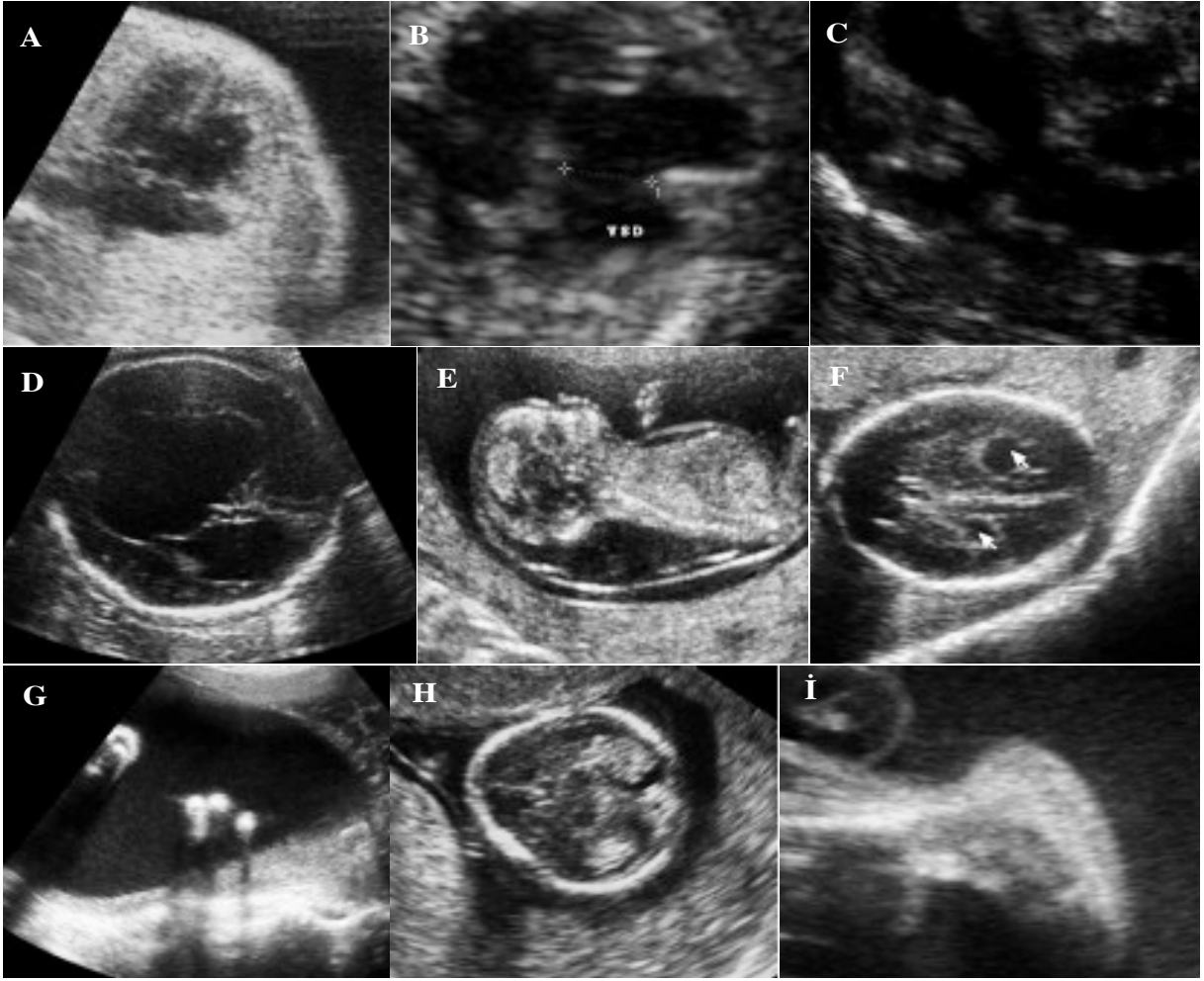
Patau Sendromu olarak bilinen Trizomi 13, 1960 yılında tanımlanmıştır <sup>(7)</sup>. Sıklığı 5000 canlı doğumda bir olup, üçüncü sıklıkta rastlanılan otozomal trizomidir <sup>(2)</sup>. Sendromun özgül bulguları, merkezi sinir sistemi patolojileri (özellikle holoprozensafali), yüz ve göz ile ilgili patolojiler, polidaktili, yumru ayak, kalp patolojileri, böbrek patolojileri ve tek umbilikal arterdir. Ortalama yaşam süresi 2,5 gündür. Trizomi 13 ile doğanların %82'si ilk ayda ölürken, yalnızca %5'i ilk 6 ay yaşayabilmektedir <sup>(2)</sup>. Sağ kalanlarda zekâ geriliği vardır ve sıklıkla nöbet geçirirler. Sendromun prognozu kötü olduğu için erken prenatal tanı önemlidir. Prenatal ultrasonografi-deki gelişmeler; konjenital anomalilerin erken saptanmasına, prenatal bakımın artmasına ve ölümcül bozuklukların olduğu olgularda gebeliğin sonlandırılması seçeneğinin sunulmasına olanak sağlamıştır <sup>(8,9)</sup>.

Bu çalışmada son 5 yıldaki Edwards ve Patau Sendromlu olgularımızın yönetiminden elde edilen ultrasonografik bulgular ile ilgili deneyimimizi paylaşmaktayız. Bu çalışmanın amacı, trizomi 18 ve trizomi 13 tanısı almış fetuslara ait sonografik bulguları değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu tanımlayıcı çalışma, İstanbul Bakırköy Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Perinataloji biriminde yapılmıştır. Normal olmayan ultrasonografik bulguları veya normal olmayan üçlü test sonucu olan gebelere genetik ultrasonografi ve kromozomal çalışma seçeneği sunuldu. Olgular, gebeliğinin orta döneminde (13-28 gebelik haftalarında) çeşitli endikasyonlarla prenatal sonografik çalışmalara tabi tutulan gebeler arasından seçildi. Dâhil edilme kriteri, normal olmayan ultrasonografik değerlendirmeden sonra, amniosentez, kordosentez veya koryon villus örnekleme ile Trizomi 13 ve 18 tanısının konması şeklindeydi.

Ultrasonografik incelemeler Mart 2002 ile Kasım 2011 tarihleri arasında kliniğimizde görevli maternal-fetal tıp uzmanlarınca konulmuş olup, Voluson 730 Expert ve Pro (TM, GE HealthcareMilwaukee, WI) ultrason cihazı kullanıldı. Tüm ultrasonografik bulgular, prospektif olarak, sitogenetik tanı konulmadan, ilk muayenede tanımlandı. Perinatoloj ünitemize yönlendirilme nedenleri, uterusun gebelik haftasından küçük olması (n=1), pozitif tarama testi (n=2), şüpheli ya da açıklanamayan ultrasonografik bulgular (n=22) şeklindeydi. Ultrasonografik görüntüleme, BPD (Biparietal Çap), HC (Baş Çevresi), AC (Karın Çevresi) ve FL (Femur Uzunluğu) gibi rutin biyometrik ölçümler ile serebral ventriküllerin, arka fossanın, omurganın, kalbin dört odacık görüntüsünün, midenin, böbreklerin ve mesanenin ACOG ve AIUM kriterlerine <sup>(10,11)</sup> uygun olarak anatomik değerlendirilmesini kapsamaktadır. Bu anatomik yapılarla ek olarak, nukal deri katlantısı bölgesi, serebellum, sağ ve sol ventriküler çıkış bölgeleri, renal pelvis ve ekstremiteleri de değerlendirmeyi amaçladık. Kalbin dört odacık görüntüsünde



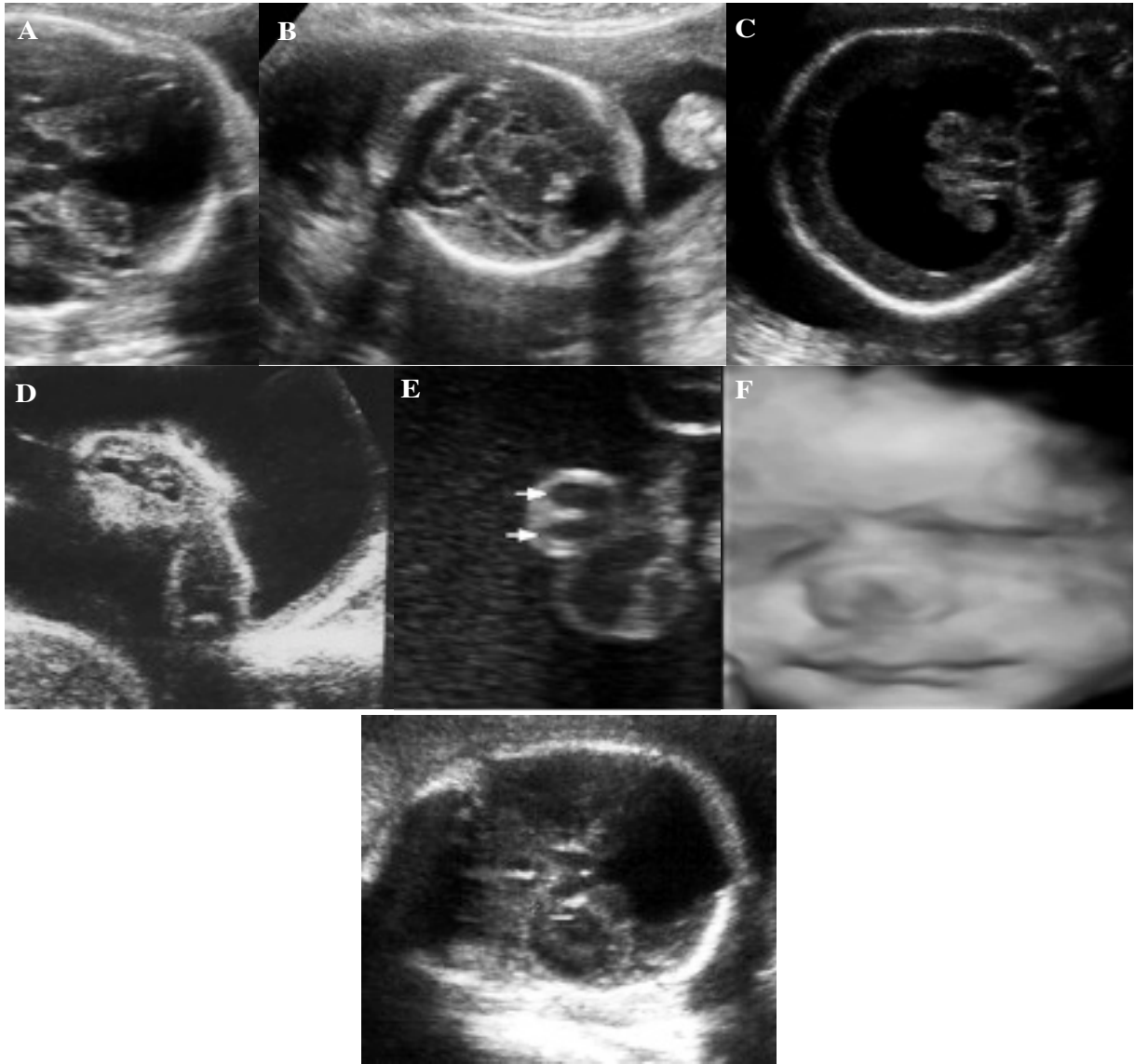
Şekil 1. Trizomi 18 olgularında farklı bulgular. A. Atrio-ventriküler septal defekt; B. Ventriküler septal defekt; C. Çift çıkışlı sağ ventrikül; D. Ventrikülomegali ile birlikte porenselalik kist; E. Septal kistik higroma; F. Bilateral koroid pleksus kisti; G. Oligodaktili; H. Çiçel kafa görünümlü kafa şekli; İ. “Rockerbottom” ayaklar.

veya sağ ve sol ventriküler çıkış bölgelerinde bir patolojiden şüphe edildiğinde fetal kalbin renkli doppler görüntülemesi kullanıldı.

Tüm 26 olguda trizomi 13 veya trizomi 18 tanısı amniosentez (n=18), kordosentez (n=4), koryon villus örnekleme (n=2) ve kardiosentez (n=1) ile doğrulandı. Hastane etik komitesi; ailenin bilgilendirilmesi ve onamı ile gebeliğin sonlandırılması kararlarını verdi. Tüm ailelere gebeliğin sonlandırılmasını takiben otopsi seçeneği sunuldu.

## BULGULAR

Bu çalışmada 2002 ile 2011 yılları arasında 13-28 gebelik haftalarında genetik karyotiplemeden önce, uygun ultrasonografi bulguları ve çoklu tarama testi belirteçleri olan 21 tane trizomi 18 ve 5 tane trizomi 13 olgusu tanımlanmıştır. Trizomi 18 için ortalama anne yaşı 32 (18-43) iken, bunlardan 14’ü 35 yaşın altındaydı. On altı kadın multipar ve 5 kadın nullipardı. Patolojik ultrasonografi bulguları olguların tamamında saptandı (%100). Anomalilerin saptandığı ortalama gebelik haftası 19’du (13-24 hafta aralığında). Gebelik sonlandırıldığında ortalama gebelik haftası 24.56’ idi (16-33 gebe-



Şekil 2. Trizomi 13'e eşlik eden ultrason bulguları. A. Vermis agenezisi; B. Semilobar holoprosensefali; C. Alobar holoprosencephaly; D. Yarık dudak; E. Tek umbilical arter. F. Tek nostril ve bilateral anoftalmili fetusun 3D görüntüsü.

lik haftaları).

Trizomi 13 için ortalama anne yaşı 25.6'ydı (21-32 yaş). Tamamı 35 yaş altındaydı. Ultrasonografik inceleme tüm 5 olguda da anormaldi (%100). Tanı sırasında ortalama gebelik haftası 23.05'ti (16-28. gebelik haftaları). Gebelik sonlandırılma haftası ortalama 24'tü (18-30. gebelik haftaları).

Tüm olgular karyotiplemeden önce sonografik olarak değerlendirildi. Tıbbi tahliye işlemi,

uygun bilgilendirme ve genetik danışmanlık sonrasında yapıldı. Tüm olgularda en az 2 patolojik sonografik bulgusu vardı.

Trizomi 18 için en sık bulgular: koroid pleksus kistleri, çilek şeklinde kafa, VSD ve ekstremitte anomalileriydi. Trizomi 13 için en sık bulgular ise: vermis hipoplazisi, holoprosensefali ve yüz yarıklarındı. Trizomi 13 ve Trizomi 18 olguları için sonografik bulgular ve uygun sonografik örnekler Tablo 1, Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Trizomi 18 ve 13 olgularında sonografik bulgular.

Bulgu	Trisomi 18 (%)	Trisomi
<b>A- Kafa Tası / Beyin</b>	Olguların 14/21'nde (66.6%)	Olguların tümünde 5/5
- Koroid Pleksus kisti	9 (42.8)	-
- Çilek şeklinde kafa	8 (38.1)	-
- Vermis hipoplazisi / agenezisi	4 (19.0)	2 (40.0)
- Ventrikülomegali	3 (14.3)	-
- Holoprozensefali	1 (4.8)	2 (40.0)
- Dandy-Walker malformasyonu	1 (4.8)	1 (20.0)
- Corpus callosum agenezisi	1 (4.8)	-
- Cisterna magna genişlemesi	-	1 (20.0)
<b>B- Yüz / Boyun</b>	Olguların 6/21'nde (28.6%)	Olguların tümünde 5/5
- Kistik higroma	4 (19.0)	-
- Yüzde yarık	2 (9.5)	2 (40.0)
- Mikrognati	2 (9.5)	-
- Siklops	-	1 (20.0)
- Nukal ödem	-	1 (20.0)
- Anoftalmi	-	1(40.0)
- Tek burun deliği	-	1 (20.0)
<b>C- Kalp</b>	In 15/21 (71.4%) of cases	In 2/4 (59%) of cases
- Ventriküler septal defekt (VSD)	9 (42.8)	1 (25.0)
- Atrioventriküler septal defekt (AVSD)	4 (19.0)	1 (25.0)
- Fallot tetralojisi	3 (14.3)	-
- Çift çıkışlı sağ ventrikül	2 (9.5)	-
- Pulmoner stenoz	2 (9.5)	-
- Tek AV kapak	3 (14.3)	-
- Hipoplastik sol ventrikül ve arkus aorta	1 (4.8)	-
<b>D- Göğüs / Batın</b>	In 7/21 (33.3%) of cases	Hiçbir olguda saptanmamıştır
- Hidronefroz	2 (9.5)	-
- Omfalosel	1 (4.8)	-
- Mide yokluğu	1 (4.8)	-
- Diyafragma hernisi	1 (4.8)	-
- Hidrotoraks	2 (9.5)	-
- Asit	1 (4.8)	-
<b>E- Diğer</b>		
- Normal olmayan el / ayaklar	7 (33.3)	-
- Tek umbilikal arter	4 (19.0)	1 (25.0)
- Polihidroamnios	2 (9.5)	-
- Fetal gelişme geriliği	2 (9.5)	1 (25.0)
- Umbilikal kordon kisti	1 (4.8)	-

## TARTIŞMA

Edwards sendromu 18. kromozomun fazladan bir kopyasının varlığından kaynaklanan kromozomal bir patolojidir. Trizomi 18'in etyolojisi, maternal mayotik ayrışmama (%90'dan fazlası), paternal mayotik ayrışmama (%5) ve paternal dislokasyondur. Trizomi 18'de her organ sistemi etkilenebilir. Fetusun gelişimi genellikle geridir; mikrosefali, oksipital çıkıntı, düşük kulak, mikrognati ve küçük ağızdan oluşan yüz patolojileri mevcuttur. Ayrıca parmak anomalilerini, sindaktiliyi, rocker-bottom deformitesini içeren iskelet

anomalileri de vardır. Kalp ve böbrek patolojileri de sıklıkla (2).

Trizomi 13'ün diğer sendromların özgün bulguları ile ortak sonografik belirteçleri vardır. Trizomi 13'ün sık görülen sonografik bulguları; yüzde yarıklar, mikrosefali, gelişme geriliği, kalp patolojileri, nöral tüp defektleri, omfalosel, polikistik böbrek, polidaktilidir. Kafaiçi anomaliler, arka fossa patolojileri, korpus kallozum agenezisi ve ventrikülomegalidir. Genel olarak alobar holoprozensefali sık bir bulgudur ve büyük bir oranda ciddi orta hat defektleri, hipop-

telorizm, siklopi, mikroftalmi ve burun yokluğu ile ilişkilidir <sup>(12,13)</sup>. Yapılan en kapsamlı çalışmaya göre <sup>(13)</sup>, Trizomi 13'lü fetuslara ait sonografik bulgular, holoprozensefali, yüz anomalileri, böbrek anomalileri, kalp defektleri, gelişim geriliği, ekojenik kalp odağı, ventrikülomegali, geniş sisterna manga, kistik higroma ve polidaktili, radial aplaziyi içeren ekstremite anomalileridir. Dudak yarıkları olguların %60-80'inde görülebile de holoprozensefali en duyarlı belirteçtir <sup>(14)</sup>. Nukal ödem, ekojenik bağırsak, hidronefroz gibi ikinci trimesterde sıklıkla trizomi 21'e eşlik eden belirteçler; trizomi 13'te de nadiren gözlenir. Bu küçük çalışma da, Trizomi 13'ün kendine özgü ancak diğer sendromlar ile ortak olabilen sonografik belirteçleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca gebeliğin orta döneminde yapılacak ayrıntılı ultrasonografinin; genetik taramanın gerekliliğini etkin bir şekilde ortaya koyabileceğini ön görmektedir.

Kromozomal anomalilerin prenatal taraması için yapılmış çoğu çalışma Down Sendromu hedeflenerek geliştirilmiştir. Bazı çalışmalara göre ultrasonografik bulgulara dayanan skorlama indeksinin kullanımı, Down sendromu olgularının %81'ini, %4,4 yanlış pozitiflik oranı ile ortaya koyabilmektedir <sup>(15,16,17)</sup>.

Alfa-fetoprotein, konjuge olmayan estriol ve insan koryonik gonadotropinden oluşan 3 biyokimyasal değer ve anne yaşı Down Sendromu riskini belirlemek için kullanılmıştır ve 35 yaş altında Down Sendromu riskini %69 gibi yüksek bir duyarlılık ile belirlemiştir <sup>(18)</sup>. Buna göre Trizomi 18 için tam bir tarama yöntemi belirlenmemiştir, ancak yukarıda belirtilen 3 biyokimyasal belirteç normalden daha düşük sonuçlar vermektedir <sup>(19-21)</sup>. Analitlerin düzeyleri normal gebeliklerde MoM (multiple of medians) olarak belirlenir. Bu belirteçleri kullanarak Trizomi 18'in %60 oranında ve %0,4 yalancı

pozitiflik ile tanımlanabileceği bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızda, yalnızca 4 olguda (%17) 3 biyokimyasal belirtecin tamamı düşüktü. İlk ve ikinci trimesterde fetusların incelenmesi için ultrasonografinin kullanılmaya başlanması, fetal anöploidiler ile uyumlu belli sonografik belirteçlerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır <sup>(22)</sup>. Ultrasonografik belirteçler, ileri anne yaşı ve üçlü serum belirteçlerindeki anormalliklere kıyasla daha yüksek pozitif öngörme oranına sahiptir <sup>(23)</sup>. İkinci trimesterde (13-24 gebelik haftalarında) Trizomi 18 için üçlü serum belirteçleri ve ultrasonografiyi karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, Trizomi 18'li fetuslarda ultrasonografinin (%70) biyokimyasal testlere (%43) oranla daha çok anormallik gösterdiği bildirilmiştir <sup>(24)</sup>. Çalışmamızda, olguların 23'ünde (%100) ultrasonografik belirteç vardı. Ancak yalnızca 4'ünde (%19) biyokimyasal tarama testi pozitifti. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde AVSD, çilek şeklinde kafa, koroid pleksus kistleri, kistik higroma, vermiş agenezisi/hipoplazisi, plevral efüzyon, tek umbilikal arter, yüz yarıkları, polihidramnios, ekstremite anomalileri gibi bulgulara sıklıkla rastlandı. Koroid pleksus kisti ile Trizomi 18 arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konulmuştur <sup>(25)</sup>. Çalışmamızda olguların %42'sinde koroid pleksus kisti saptandı. Diğer çalışmalarda kardiyak patoloji oranı %90 iken, çalışmamızda bu oran %71,4'tü. Çalışmamızda saptanan patolojik bulgular ve oranları Tablo 1'de verilmiştir. Kalp kapakçıklarındaki hemodinamik patolojiler ve büyük damarlarda hipoplazi nedeni ile trizomik fetuslarda ense saydamlığında artış olduğu hipotezi kurulmuştur <sup>(26)</sup>. Nukal ödem, hidronefroz gibi bulgularda Trizomi 21 ve bazen Trizomi 18 olgularında saptanabilmektedir. Sözü edilen bulgulardan birine rastlanıldığında, Trizomi 18 riski akılda tutulmalıdır ve ayrıntılı sonografi ile ek bulgular aranmalıdır. Bu bilgiler göstermektedir ki çoğu fetusta birden fazla sonografik bulgu

vardır ve ciddiyeti yüksek oranda değişkendir. Bu tarz dar kapsamlı çalışmalarda tek bir bulguyu en iyi belirteç olarak göstermek zordur, ancak denilenilir ki, sonografik bulguların sayısı arttıkça tanının doğruluğu artmaktadır. Güncel bir çalışmada 38 fetusa ait sonografik anomaliler Trizomi 18 olarak tanımlanmış ve sonografik anomalilerin duyarlılığı yayınlanmıştır. Trizomi 18 olgularında 4 ya da daha fazla sayıda sonografik anomali saptandığı ve bunların Trizomi 18'li fetusların taranmasında duyarlılığının %100 olduğu bildirilmiştir<sup>(27)</sup>. Devore, ekokardiyogramın da eklenmesi ile tarama başarısını %99 olarak açıkladı<sup>(28)</sup>. Çalışmamızda, Trizomi 18 olgularında en az 2 patolojik bulgu saptanmıştır.

On bir - 14 gebelik haftalarında erken kardiyak tarama, nörosonografiyi içeren ense saydamlığı ölçümü ve karyotipleme için bir gerekçe olan kistik higromanın dışlanması yararlı olabilir. Literatürde, ilk trimester taramanın bu dönemdeki anöploidilerin %80'ini saptayacağını bildiren az sayıda yayın vardır<sup>(29,30,31,32)</sup>. Sonuç olarak, bu ölümcül sendromların erken prenatal tanısı anne morbiditesini azaltabilir ve aileye gebelik sonlandırılması ile ilgili bir seçenek sağlar. Çalışmamıza göre, Trizomi 13 ve 18'li olgularının çoğunda sonografi ile saptanabilen en az iki yapısal anomali olması nedeni ile prenatal tarama için ultrasonografik tarama dışında tek başına yeterli olacak bir test bulunmamaktadır. Öyleyse prenatal tarama, ilk olarak 11-14. gebelik haftalarında ve daha sonra 18-22. gebelik haftalarında her gebeye önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Edwards MT, Smith WL, Hanson J et al.** A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-789. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)90675-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(60)90675-9)
2. **Jones KL.** Smith's Recognizable Patterns of human Malformation, 5th edition. Philadelphia: WB. Saunders, 1997;14-15.
3. **Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q et al.** Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-784. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.4.777> PMID:12671111
4. **Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM et al.** Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-707. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92240-G](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)92240-G)
5. **Sherod C, Sebire NJ, Soares W et al.** Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:387-390. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.10060387.x> PMID:9476321
6. **Gembruch U, Baschat AA, Knöpfle G, Hansmann M.** Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second-trimester echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:391-396. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.10060391.x> PMID:9476322
7. **Patau K.** Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960;1:790-795. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)90676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(60)90676-0)
8. **Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al.** Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:967-969. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.304.6831.867> Mid:1392745 PMCid:1882788
9. **DeVore GR.** Second trimester ultrasonography may identify 77-95% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-576. PMID:10944043
10. American College of Obstetrics and Gynecology: Ultrasonography in pregnancy. ACOG 1994; Technical Bulletin 187:1.
11. American Institute of Ultrasound in Medicine: Antepartum obstetrical guidelines. *J Ultrasound Med* 1986;5:241. PMID:3517368
12. **Lehman CD, Nyberg DA, Winter III TC et al.** Trisomy 13 syndrome: Prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology* 1995;194:217-222.

- PMid:7997556
13. **Greene MF, Benacerraf BR, Frigoletto Jr FD.** Reliable criteria for the prenatal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1987;56:687-689.
  14. **Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B.** Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of sonographic scoring index. *Radiology* 1994;193:135-140. PMid:8090881
  15. **Benacerraf BR, Nyberg D, Bromley B, Frigoletto FD.** Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992;11:449-458. PMid:1283415
  16. **Bafler I.** Fetal anöploidi olgularında 2. trimester ultrasonografinin etkinliği ve yeri. *T Klin Jinekolo Obstet* 2002;12:364-370.
  17. **Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK.** Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimester. *N Engl J Med* 1999;341:461-467. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199908123410701> PMid:10441601
  18. **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;148:886-894. PMid:6201071
  19. **Bogart MH, Pandian MR, Jones OW.** Abnormal maternal serum chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-630. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970070904> PMid:2447576
  20. **Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE et al.** Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1988;195:330-333.
  21. **Pandya P, Snijders R, Johnson S et al.** Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:957-962. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10902.x>
  22. **Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U et al.** Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003;101:463-468. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)03078-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)03078-8)
  23. **Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH et al.** An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high-risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003;22:33-38. PMid:12523608
  24. **Brumfield CG, Wenstrom KD, Owen J, Davis RO.** Ultrasound findings and multiple marker screening in trisomy 18. *Obstet Gynecol* 2000; 95:51-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00461-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00461-5)
  25. **Walkinshaw S, Pilling D, Spriggs A.** Isolated choroid plexus cyst-the need for routine offer of karyotyping. *Prenat Diagn* 1994;14:663.
  26. **Hyett JA, Moscoso G, Nicolaidis KH.** Cardiac defects in 1st trimester fetuses with trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:381-386. <http://dx.doi.org/10.1159/000264262> PMid:8579776
  27. **Yeo Lami, Guzman ER, Day-Salvatore D et al.** Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med* 2003;22:581-590. PMid:12807074
  28. **DeVore G.** OC125: Genetic ultrasound: 99% detection rate for trisomy 13, 18 and 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:405. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.4231>
  29. **Geipel A, Daiss T, Katalinic A et al.** Changing attitudes towards noninvasive aneuploidy screening at advanced maternal age in a German tertiary care center. *Ultraschall Med* 2007;28:67-70. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858573> PMid:16596512
  30. **Spencer K, Nicolaidis KH.** A first trimester trisomy 13 / trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002;22:877-879. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.420> PMid:12378569
  31. **Sen C.** The use of first trimester ultrasound in routine practice. *J Perinat Med* 2001;29:212-221. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2001.030> PMid:11447925
  32. **Hyett JA, Moscoso G, Nicolaidis KH.** Cardiac defects in 1st-trimester fetuses with trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:381-386. <http://dx.doi.org/10.1159/000264262> PMid:8579776