

Birinci Trimester Down Sendromu Taraması Sırasında Elde Edilen Fetal Maksilla Kemik Ölçüm Nomogramı

Derya SIVRİ, Murat APİ, Ahmet ÇETİN

Haseki Research and Training Hospital, Department of Obstetrics And Gynecology, Istanbul, Turkey

Received 25 January 2007; received in revised form 16 March 2007; accepted 30 March 2007;
published online 30 November 2007

Abstract

Nomogram for the Measurements of the Fetal Maxillary Bone During the First Trimester Screening for Down Syndrome

Objective: To define a nomogram of fetal maxillary bone length for a Turkish population between 11 and 13⁺⁶ weeks' gestation.

Materials and Methods: This was a prospective observational and cross-sectional study over 12 months examining Turkish women with a singleton pregnancy who attended the first-trimester screening program for Down syndrome. Consecutive routine biometric measurements and fetal organ scans were obtained from patients. Special attention was paid to the profile view of the fetal face, and the maxillary bone was identified and measured.

Results: Four hundred and three fetuses between 11 and 13⁺⁶ weeks' gestation were scanned. The maxillary bone is seen as a rodlike structure; it is a part of the facial skeleton that allows the opening and closing of the pharynx. A linear growth function was observed across gestational age, and good correlation was found to exist between crown-rump length (CRL) and the maxillary bone ($r=0.662$; $p<0.0001$; $y=2.328+0.068 \times \text{CRL}$). Significant correlation was also found between the maxillary bone and biparietal diameter (BPD) ($r=0.693$; $p<0.0001$; $y=1.703+0.226 \times \text{BPD}$), head circumference (HC) ($r=0.704$; $p<0.0001$; $y=1.380+0.066 \times \text{HC}$), femoral bone length (FL) ($r=0.678$; $p<0.0001$; $y=4.303+0.287 \times \text{FL}$), and abdominal circumference (AC) ($r=0.705$; $p<0.0001$; $y=1.552+0.081 \times \text{AC}$).

Discussion: Normative data for sonographic measurements of the fetal maxillary bone between 11 and 13⁺⁶ weeks' gestation are provided. These data potentially allow the prenatal diagnosis of abnormal maxillary bone length.

Keywords: fetus, maxillary bone, prenatal diagnosis, ultrasonography

Özet

Amaç: Türk toplumunda 11-13⁺⁶. gebelik haftaları arasında fetal maksilla kemiği uzunluğu için nomogram oluşturmak.

Materyal ve Metot: Prospektif gözlemsel ve kesitsel çalışma yöntemi ile 12 ay boyunca Down sendromu için ilk trimester tarama programına alınan tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi. Rutin biyometrik fetal ölçümler ve organ taramaları yapılan olguların özellikle fetal yüz profili dikkate alınarak fetal maksiller kemik ölçümleri yapıldı.

Sonuçlar: On bir hafta ile 13 hafta 6 gün arasında 403 fetus üzerinde sonografik ölçümler yapıldı. Fetal yüzün farenks açılış ve kapanışları arasında maksiller kemik çubuk şeklindeki görünümü ile ölçüldü. Doğrusal büyüme foksyonu fetal gelişim belirteçlerinden baş-popo mesafesi (CRL) ve maksiller uzunluk arasında iyi düzeyde korelasyon gösterdi ($r=0.662$; $p<0.0001$; $y=2.328+0.068 \times \text{CRL}$). Ayrıca maksiller kemik ile biparietal uzunluk (BPD) arasında ($r=0.662$; $p<0.0001$; $y=1.703+0.226 \times \text{BPD}$), baş çevresi (HC) arasında ($r=0.704$; $p<0.0001$; $y=1.380+0.066 \times \text{HC}$), femur boyu (FL) arasında ($r=0.678$; $p<0.0001$; $y=4.303+0.287 \times \text{FL}$) ve abdominal çevre (AC) arasında ($r=0.705$; $p<0.0001$; $y=1.552+0.081 \times \text{AC}$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi.

Tartışma: Çalışmamızda 11 ve 13⁺⁶ gebelik haftaları arasında ölçülen fetal maksilla kemik uzunluğu ile ilgili nomogram bilgisi elde edildi. Bu bulgular, prenatal tanı sırasında fetal maksilla anormallikleri ile ilgili ölçümlerde kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: fetus, maksiller kemik, prenatal tanı, ultrasonografi

Corresponding Author: Dr. Murat Api
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Haseki 81000, İstanbul, Türkiye
GSM : +90 542 424 18 07
E-mail : muratapi@hotmail.com

Giriş

Langdon Down, 1886 yılında trizomi 21'li bireylerin yüzlerini basık yüz olarak tanımlamıştır. Trizomi 21'li bireylerin yüzlerinin basık olmasına maksilla gelişiminin tamamlanmamasının neden olabileceği yapılan antropometrik ve radyolojik çalışmalarda olguların %50'sinde maksillanın yeteri kadar gelişmediği saptanmıştır (1). Fetal yüzün ultrasonografi ile değerlendirilmesi günümüzde rutin anatomik incelemenin bir parçası olmuştur. İlk olarak 2004 yılında, 11-13⁺⁶. haftaları arasında sonografi fetal maksillanın kolayca görülüp ölçülebildiği yayımlanmış ve trizomi 21'li fetuslarda medyan maksilla uzunluğunun kromozomal olarak normal olgulardan belirgin şekilde kısa olduğu saptanmıştır (2). Trizomi 21'li fetusların %25'inde kısa maksiller kemik olduğu belirlenmiştir (3).

Maksillanın büyümesindeki sapmalar, fetus yüzündeki herhangi bir malformasyon ve/veya bazen doğumdan sonraki beslenme problemleri ile ilişkili olabileceği için önemlidir. Maksilla hipoplazisinin etyolojisinde koanal atrezi gibi bazı iyi bilinen yapısal anomaliler ve Marfan sendromu gibi genetik sendromlar bulunabilir. Diyabetli anne fetuslarında kraniyofasiyal defekt diyabetli olmayanlara göre 3-5 kat daha sık görülür. Bu kraniyofasiyal defektler arasında en sık görülen defekt, azalmış maksilla ve mandibula uzunluğudur (4). Gebeliğin özellikle 6.-9. haftalarında varfarin kullanımı fetusta maksilla hipoplazisine neden olur (5).

Çift maksiller kemikler yüzün en büyük kemikleri olup birbiriyle ve orbital, nazal ve palatin kemikler ile ilişkilidir. Maksilla kemikleşmesinin erken gelişimi damak bölgesinden desteklenir. Maksilla kemikleşme merkezi kırkıncı günde görülür, bu merkez laterale doğru ilerleyerek nazal kapsül kırıkdağına uzanır ve köpek dişlerinin gelişimi üzerinde sınırlanır. Sonraki iki haftada fasiyal kemik bölgelerine doğru ilerleyerek kemik bağlantıları oluşur. Maksiller kemikleşme merkezi, premaksiller merkezle birleşmek üzere öne doğru yayılır ve premaksiller merkezin üzerine doğru büyür. Maksiller kemikleşme merkezinden göz ile burun arasından yukarıya doğru ince frontonazal çıkıntılar uzanır. Maksiller kemikleşme orbitadan zigomatik kemiğe posterolateral olarak ve palatin ve pterigoid kemik ile ilişkili olarak posteromedial şekilde yayılır. Bundan dolayı palatin ve zigomatik kemikler arasında geniş bir posterior alan oluşur ve bu alan maksiller büyüme için önemli bir yer oluşturur. Maksiller kemik yüz iskeletinin önemli bir parçasıdır ve yüz yapısını oluşturmada önemli rol oynar. Kafatası tabanı ve mandibüler ark arasındaki orijinal ağız açıklığı lateral olarak maksiller çıkıntı vasıtası ile yakınlaşır ve kapanır (6).

Maksiller kemiğin hipoplazisi rastlantısal bir bulgu olabilir. Maksiller kemik hipoplazisi iyi dokümanite edilmemiştir (6). Araştırmalara göre, maksiller kemiğin hipoplazisi ile ilişkili olabilecek 74 muhtemel sendrom mevcuttur (7). Lomholt ve arkadaşları, 70 Down sendromlu gebede üçüncü molar agenezi insidansını normal popülasyona göre 4 kat daha fazla saptamışlar ve bu agenezii mandibuladan çok maksillada

daha sık gözlemlenmişlerdir (8). Shapira ve arkadaşları, Down sendromlu bireylerin %74'ünde üçüncü molar agenezi saptamışlar ve bu sendromdaki hücrelerin yavaş gelişmesinin; üst çenenin, diş gelişiminin yetersiz olmasının sebebi olabileceği düşünülmüştür (9). Mestrovic ve arkadaşları, Down sendromlu 112 hastanın %39'unda hipodonti tespit etmişlerdir (10). Kumasaka ve arkadaşları, Down sendromlu 98 hastayı araştırmışlar ve %63'ünde oligodonti ve %53'ünde iki veya daha fazla diş kaybı tespit etmişlerdir (11). Russell ve arkadaşları, Down sendromlu 100 hastada diş agenezi insidansını normal popülasyona göre 10 kat daha fazla bulmuşlardır (12). Allanson ve arkadaşları, Trizomi 21'li 199 hastayı 6 aylıktan 61 yaşına kadar takip etmişler ve sonuçta maksiller gelişimi mandibüler gelişime göre daha geride bulmuşlardır (13).

Gebelik süresince maksilla kemiği büyümesinin ultrasonografik karakteristikleri hakkında geniş bir bilgi birikimi yoktur (6). Fetal maksilla 11-13⁺⁶. hafta arasında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (2).

Trizomi 21'li fetuslarda mediyan maksilla uzunluğu, kromozomal olarak normal fetuslardan belirgin şekilde kısa olup aradaki fark yaklaşık 0.7 mm olarak saptanmıştır (2).

Çalışmada fetal ense saydamlığı (NT) kalınlığı ve maksilla uzunluğu arasında belirgin bir ilişki saptanmış ayrıca nazal kemiği olmayanların maksilla uzunluğu, olanlarına göre daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sonuç olarak trizomi 21'li fetuslarda 11-13⁺⁶. haftalarda maksilla uzunluğu, normal kromozomlu fetusların maksilla uzunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak saptanmıştır. Maksilla uzunluğunun trizomi 21 taraması üzerindeki bağımsız etkisi tam olarak belirlenememiştir. Diğer kromozomal bozukluklarda ise maksilla uzunluğunda belirgin bir değişiklik yoktur (2).

Bu çalışmadan yola çıkarak Goldstein ve arkadaşları, düşük riskli gebelerde 327 fetusta maksilla uzunluğunu ölçmüşlerdir. Çalışma 13-40. gebelik haftaları arasında yapılmış ve sonucunda maksilla kemiğinin uzunluk nomogramı, maksiller kemik hipoplazisinin tanısında baz oluşturarak kullanmak amacı ile sunulmuştur (6).

Leung ve arkadaşlarının yaptıkları 607 fetusu içeren prospektif çalışmada, ilk trimester taraması yapılan gebelerde baş-popo mesafesi (CRL) ve gebelik yaşı ile maksilla uzunluğu arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak, birinci trimesterde fetal CRL ölçümü ve anne serumu gebelikte artan plazma proteini-A (PAPP-A) düzeyinin fetus maksilla uzunluk ölçümü için bağımsız göstergeler olduğu bulunmuştur. Anne serumu PAPP-A düzeyi ile fetus maksilla uzunluk ölçümü arasındaki pozitif ilişkinin, PAPP-A'nın kemik büyümesi üzerindeki bilinen biyolojik fonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (14).

Fetus maksillası 11-13⁺⁶. gebelik haftalarında ultrasonografi ile kolayca görülüp ölçülebilir (2). Fetus maksillası ölçümü

için ilk olarak orta sagittal kesitte fetal profil elde edilir. Daha sonra maksilla ve mandibüler kemiğin ramus ve kondilleri ayırt etmek için prob hafifçe dışarıya doğru açlandırılır. Maksiller kemik çubuk şeklinde hiperekojen yapı olarak izlenir. Mandibüler kemiğin ramus ve kondilleri ayırt edilmelidir (Resim 1). İzlenen bu hiperekojen çubuk dıştan dışa olacak şekilde ölçülmeli, mandibüler kemiğin ramusu ölçüme alınmamalıdır (2,6,14).

Materyal ve Metot

Bu çalışma, prospektif gözlemsel ve kesitsel şekilde düzenlenmiş olup, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 26 Ekim 2004 ile 29 Ekim 2005 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 403 fetus dahil edildi. Her hasta 11-14. hafta tarama sertifikası almış aynı uzman tarafından Lociq 400 Pro-series (General Electric, ABD) ultrasonografi cihazında, 7 mHz vajinal transduser ile muayene edildi. Fetusun biyometrik değerlendirilmesi; CRL, biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur boyu (FL) ölçümleri ile yapıldı. CRL nötral pozisyonda, sagittal düzlemde baş ile popo arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı.

CRL iki kez ölçüldü ve ölçümlerin ortalaması alındı. BPD ölçümü; kavum septum pellucidum ile arka çukur tabanının aynı planda olmasına özen gösterilerek, talamus seviyesinden, kaliperler öndeki parietal kemiğin dış kenarından, arkadaki parietal kemiğin iç kenarına konularak yapıldı. HC; BPD ile aynı planda, en uzun ön-arka planı kullanarak ölçüldü. AC, transver kesitte mide ve karaciğerin görüldüğü, kalp tabanını içermeyen alanda, dış sınırlar çevrelenecek şekilde ölçüldü. FL, femur diafizinin proksimal ucundan distaline kadar ölçüldü. Ölçümlerle birlikte detaylı fetal yapısal değerlendirme de yapıldı.

Burun kemiği, fetus nötral pozisyondayken, bu kemik ile paralel konumda üç farklı hiperekojen çizgi izlendiğinde ölçüldü. Ultrason ayarları kemik kenarlarının görüntüsünü minimum dağıtacak şekilde yapıldı. Kemiğin üst sınırı frontal kemikten bariz bir şekilde ayrı olarak görülebildi. Üstteki çizgi deri, alttaki daha hiperekojen çizgi kemik, burnun ucundaki

çizgi ise derinin devamı olarak izlendi. Nazal kemiğin burnun ekojenik deri çizgisi ile karışmamasına özellikle önem verildi ve nazal kemik ölçümü yapıldı. Daha sonra prob hafifçe dışarıya doğru açlandırıldı. Maksilla çubuk şeklinde izlendi, mandibüler kemiğin ramus ve kondilleri ayırt edildi, hiperekojen yapı dıştan dışa olacak şekilde iki kez ölçüldü ve ortalaması alındı (Resim 1a-b).

Bulgular, not edildikten sonra hastalar aynı gün içinde hastanenin biyokimya laboratuvarına anne venöz kanı alınmak üzere gönderildi. Burada PRISCA programı ile nukal test biyokimyasal parametreler ölçülerek tamamlandı.

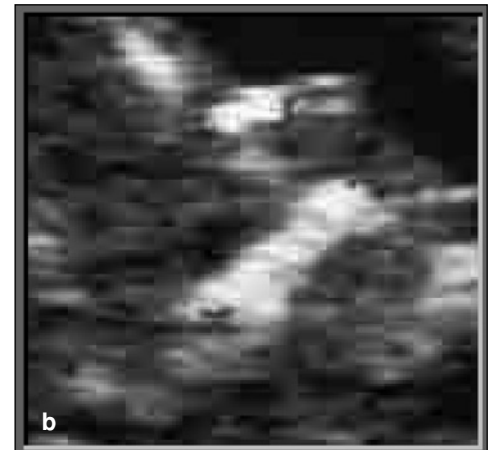
Veriler bilgisayarda toplandı. SPSS 13 programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Veriler, Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek r katsayıları hesaplandı. Maksilla ile diğer biyometrik parametreler arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı r hesaplandı ve regresyon denklemleri çıkarıldı, nomogram tabloları oluşturuldu. CRL'ye göre maksilla uzunluğu için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Aynı seansta iki kez ölçüm yapılan CRL ve maksilla kemik ölçümleri arasında gözlemci içi (intraobzerver) değişkenlik hesaplandı. CRL 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 mm iken maksiller kemik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

Sonuçlar

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve 11-13⁺⁶ hafta "Nukal Tarama Programına" alınan toplam 403 olgunun 55'i 11. haftada, 222'si 12. haftada ve 126'sı 13. haftada tarandı. Ortalama gebelik haftası 12.40±1.06 olarak bulundu. Anne yaş ortalaması 27.58±5.69 olup yaş aralığı 17 ile 44 arasında değişmekteydi.

Maksilla ölçülememesinin nedeni, uygun pozisyonun sağlanamamasıydı.

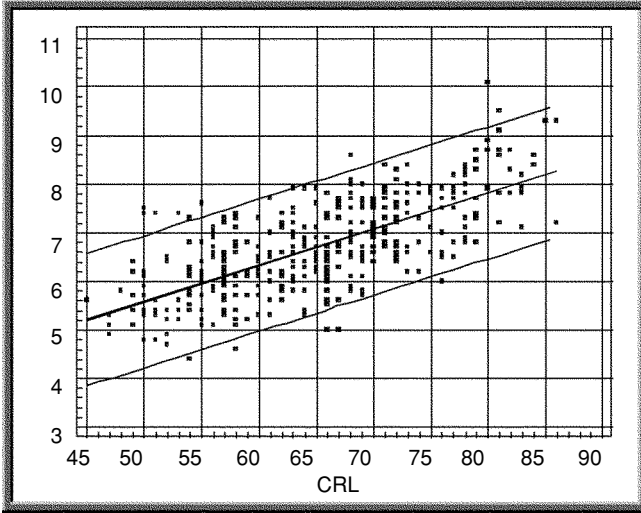
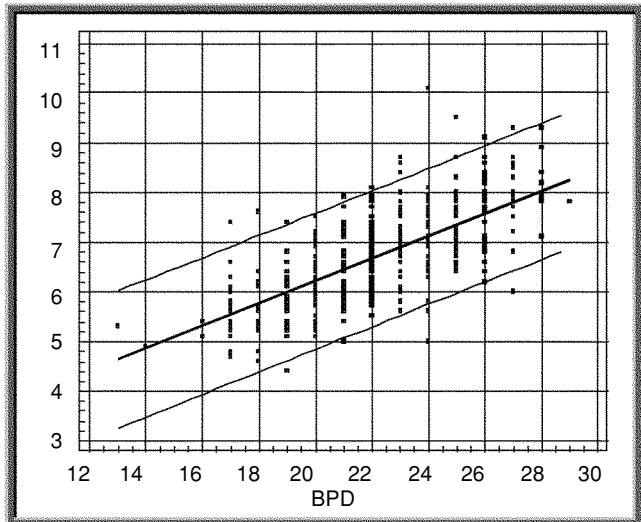
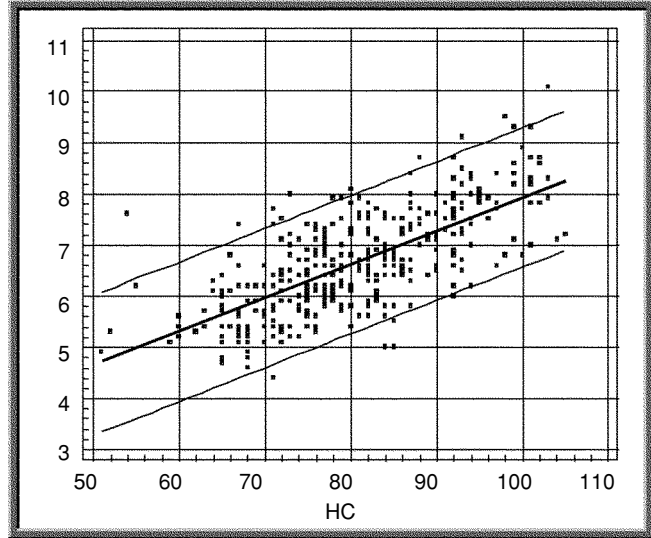
Dört yüz üç fetusun 3'ü trizomi 21, 1'i trizomi 18, 1'i 12. haftada abortus, 1'i kifoskolyoz, 1'i asimetrik intrauterin büyüme kısıtlaması nedeniyle 26. haftada erken doğum nedeniyle ölüm, 1'i karyotip olarak normal ancak fetal anomali



Resim 1. Maksilla ölçümü.

Tablo 1. Olgularda çalışılması planlanan ölçümlerin gerçekleştirilme oranı

n=403	Ölçülebilen	%
CRL	403	100.00
Maksilla	395	98.01

Şekil 1. CRL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi**Şekil 2.** BPD'ye göre maksilla uzunluğu değişimi**Şekil 3.** HC'ye göre maksilla uzunluğu değişimi

nedeniyle, 1'i anensefali nedeniyle tıbbi tahliye yapılan olgular ve bu 9 olgu nomogram oluştururken çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 1).

Normal olguların maksiller kemik uzunluğu CRL artışı ile birlikte lineer olarak arttı; maksiller kemik uzunluğu ile CRL arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 2).

Maksilla ile CRL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=2.328+0.068x\text{CRL}$, $r=0.662$, $p<0.001$ (Şekil 1) olarak bulundu ve CRL ve maksilla uzunluğu arasında birinci derece korelasyon saptandı.

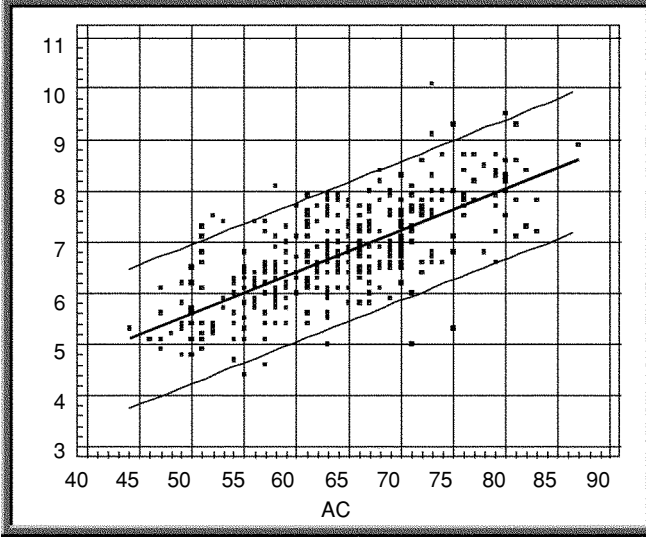
Ayrıca maksilla ve nazal kemik uzunluğu ile BPD, FL, AC ve HC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Maksilla ile BPD arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=1.703+0.226xBPD$, $r=0.693$, $p<0.001$ (Şekil 2); maksilla ile HC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=1.380+0.066xHC$, $r=0.704$, $p<0.001$ (Şekil 3); maksilla ile AC arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi: $y=1.552+0.081xAC$, $r=0.705$, $p<0.001$ (Şekil 4); maksilla ile FL arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında bulunan regresyon denklemi:

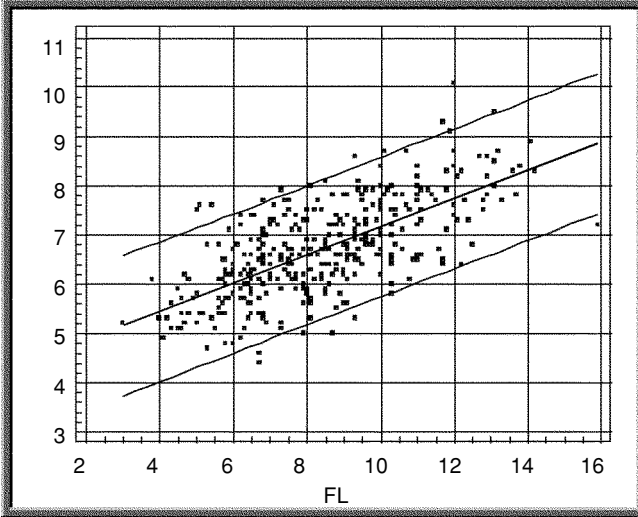
Tablo 2. Normal olgularda CRL'ye göre maksilla uzunluğu

CRL (mm)	n=394	Ölçülebilen	Anne yaş ortalaması	Maksilla	
				Ortalama \pm SS	Aralık (mm)
45-54	55	50	28.20 \pm 5.56	5.57 \pm 0.75	4.4-7.6
55-64	137	133	27.47 \pm 5.65	6.29 \pm 0.66	4.6-7.9
65-74	137	137	27.71 \pm 5.53	6.95 \pm 0.70	5.1-8.6
75-84	65	64	26.18 \pm 5.37	7.88 \pm 0.78	6.5-10.2

Şekil 4. AC'ye göre maksilla uzunluğu değişimi



Şekil 5. FL'ye göre maksilla uzunluğu değişimi



$y=4.303+0.287xFL$, $r=0.678$, $p<0.001$ (Şekil 5) olarak saptandı.

Ayrıca, 30 vakada aynı uzman tarafından CRL ve maksiller kemiğe ait intraobzerver variabilite araştırıldı. Kappa katsayısı hesaplandı; CRL için Kappa katsayısı 0.836, maksilla için Kappa katsayısı 0.755 olarak bulundu, ölçümler arasında ileri derecede uyum olduğu gözlemlendi.

Tartışma

Güncel çalışmalar, Down sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin gebeliğin ilk trimesterinde taranması gerekliliğini savunmakta ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ancak ideal tarama yönteminin her laboratuvar veya hekim tarafından uygulanabilmesi mümkün değildir (15).

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 (2). Bu noktadan hareket ederek, hastanemizde yapılan 11-13⁺⁶. hafta taraması sırasında kendi topluluğumuza ait verilerin ve nomogramların oluşturulması amacı ile mevcut çalışma planlanmış ve bir yıl boyunca sürdürülmüştür.

Bu çalışmada, son yıllarda dünya literatüründe ele alınan 11-13⁺⁶. haftalarda maksiller kemik ölçümleri ile kendi toplumuza ait verilerle nomogram oluşturulmuştur.

Literatürde eğitimli uzmanların başarılı ölçüm yapma oranı maksiller kemik için %90-99 arasında olup çalışmamızda da %98 oranında literatürle benzer bulunmuştur.

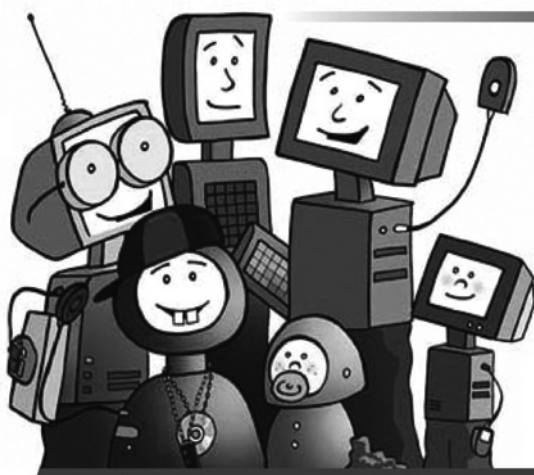
Konu ile ilgili yayımlanmış yayınlar irdelendiğinde, gebelik süresince maksilla kemiği büyümesinin ultrasonografik karakteristikleri hakkında geniş bir bilgi birikimi yoktur (6). Cicero ve arkadaşlarının, 2004 yılında 970 yüksek riskli gebeye yaptıkları çalışmalarında, kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu doğrusal olarak artmıştır. Trizomi 21'li fetuslarda ortalama maksilla uzunluğu anlamlı derecede kısa saptanmıştır (2). Çalışmamızda da, kromozomal olarak normal fetuslarda maksilla uzunluğu gebelik yaşı ile birlikte doğrusal olarak arttı. Kromozomal olarak anormal fetusların sayısal azlığı nedeniyle, çalışmamız bu fetusların karşılaştırılması için uygun değildi. Saptanan 3 trizomi 21'li fetusun hepsi 5-95 persantil arasında ve 1 trizomi 18'li fetus 95 persantilin üzerinde idi. Goldstein ve arkadaşları, normal popülasyonda 13-40. haftaları arasında 327 gebede maksilla uzunluğunu ölçmüşler; ancak, 17 gibi az sayıda fetus ile nomogram oluşturmuşlardır. Aynı çalışmada maksilla uzunluğunun gebelik boyunca arttığı ve bu artışın fetusun diğer biyometrik parametreleri ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda, 395 kromozomal ve morfolojik olarak normal fetusta 11-13⁺⁶. haftalarda maksilla uzunluk nomogramı oluşturduk. Çalışmamızda da maksilla uzunluğu gebelik boyunca arttı ve bu artışın fetusun diğer biyometrik parametreleri ile paralellik gösterdi. Oluşturduğumuz nomogram, Cicero ve arkadaşlarının yaptığı nomogramla benzerdi (2).

Sonuç olarak, birinci trimester maksiller kemik nomogramını oluşturduk ve bunun maksiller kemik hipoplazisi ya da belli hastalıkların tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Down sendromu taramasının rutin kullanıma girebilmesi için geniş çaplı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: anthropometric proportion indices in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:519-24.
2. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G et al. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.
3. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, Souka AP. The 11-14 weeks scan, <http://www.fetalmedicine.com/11-14book/chap2/chap02-02.htm>.

4. Hrubec TC, Prater MR, Toops KA, Holladay SD. Reduction in diabetes-induced craniofacial defects by maternal immune stimulation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005;77:1-9.
5. Howe AM, Hawkins JK, Webster WS. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development. Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. *Aust Dent J* 2004;49:171-6.
6. Goldstein I, Reiss A, Rajamim BS, Tamir A. Nomogram of maxillary bone length in normal pregnancies. *J Ultrasound Med* 2005;24:1229-33.
7. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.
8. Lomholt JF, Russell BG, Stoltze K, Kjaer I. Third molar agenesis in Down syndrome. *Acta Odontol Scand* 2002;60(3):151-4.
9. Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. *Angle Orthod* 2000;70(4):290-6.
10. Mestrovic SR, Rajic Z, Papic JS. Hypodontia in patients with Down's syndrome. *Coll Antropol* 1998;22 Suppl:69-72.
11. Kumasaka S, Miyagi A, Sakai N et al. Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects. *Spec Care Dentist* 1997;17(4):137-41.
12. Russell BG, Kjaer I. Tooth agenesis in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1995;13;55(4):466-71.
13. Allanson JE, O'Hara P, Farkas LG, Nair RC. Anthropometric craniofacial pattern profiles in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993;1;47(5):748-52.
14. Leung TY, Chan LW, Leung TN et al. First-trimester maternal serum level of pregnancy-associated plasma protein-A is an independent predictor of fetal maxillary bone length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:9-12.
15. Malone FD, Canick JA, Ball RH et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2068-70.



www.journalagent.com

**Online manuscript
submissions
and peer review
(JournalAgent)**

Available at
J Turkish German Gynecol Assoc
www.jtgga.org