



## 16–23 gebelik haftaları arasında fetal prenatal kalınlık ve ilişkili oranları

Resul Arısoy<sup>1</sup>, Murat Yayla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Memorial Ataşehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>International Hospital Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Fetüste prenatal kalınlık (PT), bipariyetal çap/prenasal kalınlık (BPD/PT) ve prenatal kalınlık/nazal kemik uzunluğu (PT/NBL) oranlarının gebelik haftası (GH) ile ilişkileri ve dağılımlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 16–23 gebelik haftaları arasında tekil sağlıklı gebelikler çalışmaya dahil edildi. Fetüsün biyometrik değerlendirilmesi ile birlikte fetal yapılar ayrıntılı olarak incelendi. Prenasal kalınlık ve burun kemiği ölçüldü ve her olguda BPD/PT ve PT/NBL oranları hesaplandı. PT'nin gebelik haftası ile ilişkisi regresyon analizi ile değerlendirildi. Gebelik haftalarına göre PT persentilleri hesaplandı. BPD/PT ve PT/NBL oranlarının gebelik haftası ile ilişkileri araştırıldı ve persentil değerleri bulundu.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 393 gebe dahil edildi. PT'nin gebelik haftası ile anlamlı olarak arttığı bulundu ve regresyon denklemi  $PT = GH \times 0.24 - 0.87$ ;  $R=0.65$ ;  $p<0.01$  olarak hesaplandı. Ortalama PT  $3.9 \pm 0.7$  mm ve 95. persentil değerleri 16–18 gebelik haftalarında 4 mm, 19. gebelik haftasında 4.7 mm, 20–21 gebelik haftalarında 5 mm ve 22–23 gebelik haftalarında 6.0 mm olarak saptandı. PT'nin BPD ile korelasyonu araştırıldığında lineer olarak arttığı ( $R=0.64$ ;  $p<0.01$ ) bulundu. Fakat BPD/PT oranları ile gebelik haftası arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0.29$ ). Ortalama BPD/PT  $12.3 \pm 1.6$  ve 5. persentil değeri de 10 bulundu. PT ile NBL arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $R=0.63$ ;  $p<0.01$ ). Regresyon analizinde PT/NBL oranı ile GH arasında negatif korelasyon saptandı ( $PT/NBL = -GH \times 0.016 + 1.02$ ;  $R=0.25$ ;  $p<0.01$ ). Ortalama PT/NBL oranı  $0.7 \pm 0.1$  olup; 95. persentil değerleri 16–23 gebelik haftalarında 1.1–0.9 olarak saptandı.

**Sonuç:** 16–23 gebelik haftaları arasında PT ve PT/NBL oranı gebelik haftası ile değişmekte iken BPD/PT oranı sabit kalmaktadır. Bundan dolayı taramalarda BPD/PT  $<10$  (5. persentil) değerinin kullanılmasının daha kullanışlı ve pratik olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Bipariyetal çap, nazal kemik, prenatal kalınlık, gebelik haftası.

### Abstract: Fetal prenatal thickness and its correlated ratios between 16 and 23 weeks of gestation

**Objective:** The aim is to investigate the correlations and distributions of ratios of fetal prenatal thickness (PT), biparietal diameter/prenasal thickness (BPD/PT) and prenatal thickness/nasal bone length (PT/NBL) to the weeks of gestation (WG).

**Methods:** Women with healthy singleton pregnancies between 16 and 23 weeks of gestation were included in the study. With the biometric evaluations of fetuses, the fetal structures were examined in details. Prenasal thickness and nasal bone were measured and BPD/PT and PT/NBL ratios were calculated in each case. The correlation between PT and the week of gestation was evaluated by regression analysis. PT percentiles according to the weeks of gestation were calculated. The correlations between BPD/PT and PT/NBL ratios and the weeks of gestation were investigated and their percentile values were calculated.

**Results:** We included a total of 393 pregnant women in our study. It was found that PT increased significantly together with the week of gestation, and regression equation was calculated as  $PT = WG \times 0.24 - 0.87$ ;  $R=0.65$ ;  $p<0.01$ . Mean PT was  $3.9 \pm 0.7$  mm and 95th percentile values were 4 mm at 16–18 weeks of gestation, 4.7 mm at 19 weeks of gestation, 5 mm at 20–21 weeks of gestation, and 6.0 mm at 22–23 weeks of gestation. When the correlation between PT and BPD was investigated, it was seen that there was a linear increase ( $R=0.64$ ;  $p<0.01$ ). However, there was no significant correlation between BPD/PT ratios and the week of gestation ( $p=0.29$ ). Mean BPD/PT ratio was  $12.3 \pm 1.6$  and 5th percentile value was 10. A significant correlation was found between PT and NBL ( $R=0.63$ ;  $p<0.01$ ). According to the regression analysis, there was a negative correlation between PT/NBL ratio and WG ( $PT/NBL = -WG \times 0.016 + 1.02$ ;  $R=0.25$ ;  $p<0.01$ ). Mean PT/NBL ratio was  $0.7 \pm 0.1$  and 95th percentile values were calculated as 1.1–0.9 between 16 and 23 weeks of gestation.

**Conclusion:** While PT and PT/NBL ratio changes together with the week of gestation between 16 and 23 weeks of gestation, BPD/PT ratio remains constant. Therefore, we think that using BPD/PT  $<10$  (5th percentile) value in screenings could be more useful and practical.

**Keywords:** Biparietal diameter, nasal bone, prenatal thickness, week of gestation.

**Yazışma adresi:** Dr. Resul Arısoy, Memorial Ataşehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastalıkları, Perinatoloji Kliniği, İstanbul. e-posta: drresular@hotmail.com

**Geliş tarihi:** 09 Ekim 2017; **Kabul tarihi:** 19 Kasım 2017

**Bu yazının atf künyesi:** Arısoy R, Yayla M. Fetal prenatal thickness and its correlated ratios between 16 and 23 weeks of gestation. Perinatal Journal 2017;25(3):103–107.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20170253003  
doi:10.2399/prn.17.0253003  
Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Down sendromu basık yüz, hipoplastik midfasiyal yapılar ve cilt ödemi gibi spesifik yüz özellikleri ile karakterizedir.<sup>[1]</sup> Down sendromu taramasında birinci trimesterde artmış nukal saydamlık ve nazal kemik yokluğu en önemli belirteçler.<sup>[2,3]</sup> İken ikinci trimesterde de artmış ense ödemi, nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi, ventrikülomegali ve aberran sağ subklaviyen arter varlığı en önemli bulgulardır.<sup>[4]</sup> Yakın zamanda ense kalınlığı gibi prenatal kalınlığın (PT) da cilt ödemi değerlendirilmesinde ve Down sendromu taramasında bir belirteç olarak kullanılabilmesi<sup>[5]</sup> ve Down sendromlu olguların prenatal cilt dokularındaki bazal membranında tip 4 kollajenin anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[6]</sup>

Persico ve ark.<sup>[7]</sup> Down sendromlu fetüslerde PT'nin anlamlı olarak arttığını ve olguların %73.1'inde PT >95. persentil olduğunu bildirmişlerdir. De Jong-Pleij ve ark.<sup>[8]</sup> çalışmalarında PT'nin gebelik haftası anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiğini ve prenatal kalınlık/nazal kemik uzunluğu (PT/NBL) oranının gebelik haftası boyunca sabit kaldığını bildirmişler ve çalışmalarındaki 30 Down sendromlu fetüsün tamamında PT/NBL oranının >95. persentil ve PT/NBL oranının kuvvetli bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır. Özcan ve ark.<sup>[9]</sup> çalışmalarında 242 normal karyotipli ve 24 Down sendromlu olguyu değerlendirmişler; Down sendromlu olguların %54.2'sinde PT'yi >95. persentilde tespit etmişler fakat PT/NBL >0.76 eşik değer için %5 yanlış pozitiflik oranı ile %80 yakalama oranı olduğunu bildirmişlerdir. Yine Tournemire ve ark.<sup>[10]</sup> çalışmalarında Down sendromunu saptamada PT/NBL oranının PT ve NBL'den daha iyi bir belirteç (ROC eğrisi altındaki alan 0.99–0.82 ve 0.91) olduğunu göstermişler ve Down sendromunu saptamada PT/NBL >0.98 için %88.5 duyarlılık, %100 özgüllük bildirmişlerdir. Hagen ve ark.<sup>[11]</sup> 130 Down sendromlu olguda yaptıkları çalışmada; olguların %89.2'sinde PT/NBL oranının >0.8 olduğunu ve en çok saptanan belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Üç Down sendromlu olguda belirteç olarak sadece PT/NBL oranını >0.8 saptamışlar fakat bu üç olguda başka bir belirteç saptayamamışlar, böylece PT/NBL oranının Down sendromu taramasında en önemli belirteçlerden biri olduğunu vurgulamışlardır.

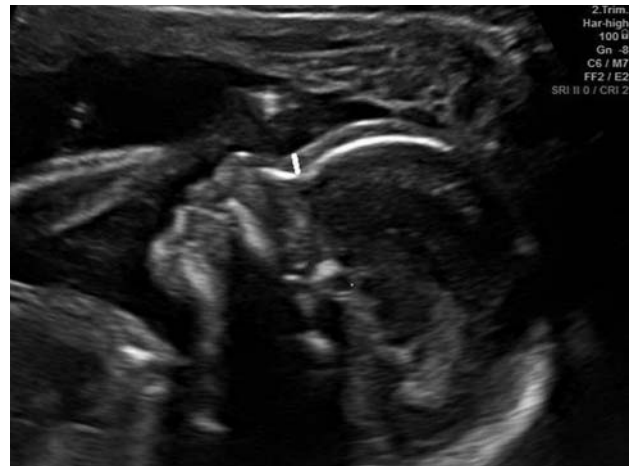
Bu çalışmada; 16–23 gebelik haftaları arasında anomalisi olmayan fetüslerin PT ölçümlerinin, PT/NBL ve bipariyetal çap/prenazal kalınlık (BPD/PT) oranlarının gebelik haftası ile ilişkileri ve dağılımları araştırılmıştır.

## Yöntem

Çalışmamıza 03.01.2013 – 31.01.2015 tarihleri arasında kesitsel olarak seçilen, 16–23 gebelik haftaları arasında olan tekil 393 gebelik dahil edildi. Gebelik haftası için son adet tarihi, son adet tarihini bilmeyenlerde birinci trimesterde baş-art mesafesi veya ikinci trimesterde bipariyetal çap ölçümleri esas alındı. Yapısal ve karyotip anomalileri saptananlar, çoğul gebelikler, ölü doğum yapanlar, erken membran rüptürü ve intrauterin gelişme geriliği gelişenler ve sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ultrasonografik ölçümler, General Electric Voluson E8 (Milwaukee, WI, ABD) ultrasonografi cihazı ile transabdominal (2–5 MHz) yaklaşımla, tek kişi tarafından yapıldı. Fetüsün biyometrik değerlendirmesi ile birlikte fetal yapılar ayrıntılı olarak değerlendirildi. Burun kemiği; fetüsün midsagittal yüz profilinde çene ve dudakların görüldüğü planda, maksilla ve frontal kemiğin sınırladığı alan içinde 45 veya 135 derece açı ile düşük parlaklık ayarında görüntüldü. Ölçümler burun kemiğinin en üst ve en alt uçları arasında maksimum uzunluk olarak ölçüldü. Yine aynı düzlemde PT ölçümü fronto-nazal açı ile cildin dış kısmı arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 1). Her fetüs için PT/NBL ve BPD/PT oranları hesaplandı.

Hasta verileri SPSS 11.5 paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) analiz edildi. Pearson korelasyon testi, regresyon analizleri ve tanımlayıcı istatistiksel (ortalama, standart sapma, persentiller) analizler yapıldı. Normal dağılım varlığı için Kolmogorov–Smirnov testi, grupların karşılaştırılması içinde Kruskal-Wallis ve Mann-



Şekil 1. Prenazal kalınlık ölçümünün ultrason görüntüsü.

**Tablo 1.** 16–23 gebelik haftaları arasında prenatal kalınlık (mm) nomogramı.

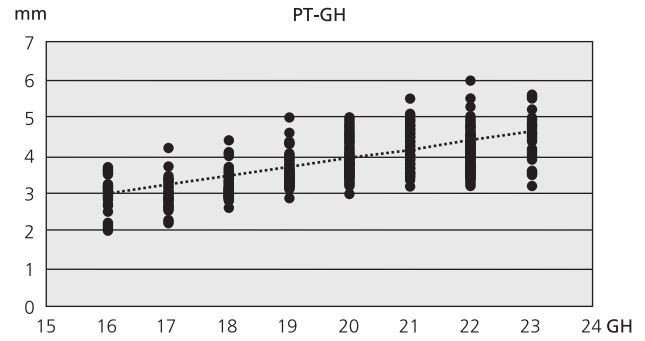
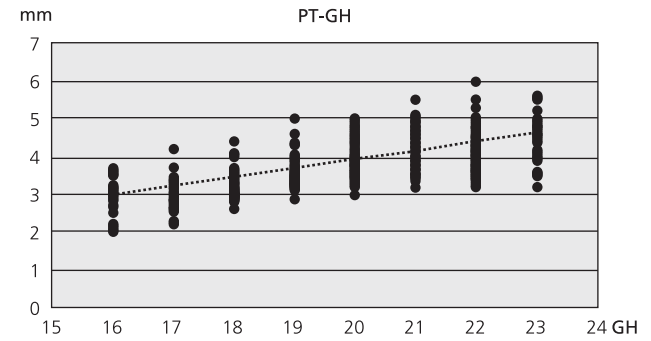
GH	Persentiller						
	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
16	2.0	2.0	2.7	3.0	3.1	3.8	4.0
17	2.0	2.2	3.0	3.0	3.3	4.0	4.0
18	3.0	3.0	3.0	3.4	4.0	4.0	4.0
19	3.0	3.0	3.2	3.9	4.0	4.0	4.7
20	3.0	3.1	4.0	4.0	4.0	5.0	5.0
21	3.6	4.0	4.0	4.0	4.7	5.0	5.0
22	3.4	4.0	4.0	4.0	5.0	5.0	6.0
23	3.5	4.0	4.0	4.5	5.0	5.2	6.0

Whitney testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmamız kriterlerine uyan 393 gebe dahil edildi, incelemenin yapıldığı ortalama gebelik haftası  $20 \pm 1.9$  ve ortalama BPD  $47.3 \pm 6.3$  mm bulundu. Ortalama PT  $3.9 \pm 0.7$  mm (2–6 mm) idi. PT'nin gebelik haftası (GH) ile anlamlı olarak arttığı tespit edildi. PT ile GH arasındaki regresyon denklemi  $PT = GH \times 0.24 - 0.87$ ;  $R=0.65$ ;  $p < 0.01$  olarak bulundu (Şekil 2). 16–23 gebelik haftaları arasında anlamlı farklılık gösteren PT nomogramı **Tablo 1**'de gösterildi. PT'nin 95. persentil değerleri 16–18 gebelik haftalarında için 4 mm, 19. haftada 4.7 mm, 20–21 gebelik haftalarında için 5 mm ve 22–23 gebelik haftalarında için 6.0 mm olarak saptandı.

Prenatal kalınlığın BPD ile korelasyonu araştırıldı; lineer olarak arttığı ve bu korelasyonun anlamlı olduğu saptandı. PT ile BPD arasındaki lineer regresyon analizi ile regresyon denklemi  $PT = BPD \times 0.071 + 0.573$ ;  $R=0.64$ ;  $p < 0.01$  olarak bulundu. Her olgu için hesaplanan BPD/PT oranlarının gebelik haftası ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0.29$ ) (Şekil 3). Ortalama BPD/PT  $12.3 \pm 1.6$  ve 5. persentil değeri de 10 olarak bulundu (Tablo 2).

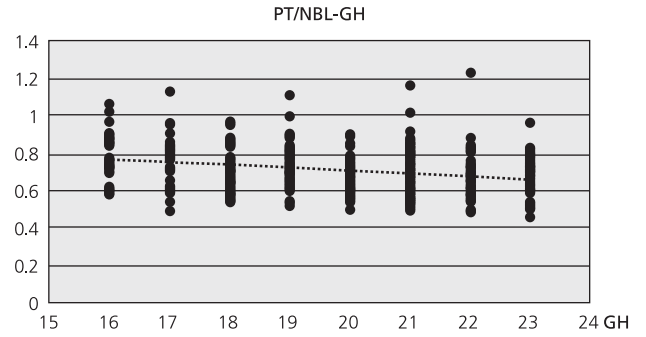
**Şekil 2.** Prenatal kalınlığın gebelik haftası ile ilişkisi.**Şekil 3.** Bipariyetal çapın prenatal kalınlığa oranının gebelik haftası ile ilişkisi.**Tablo 2.** Bipariyetal çapın prenatal kalınlığa oranının (BPD/PT) nomogramı.

GH	Persentiller						
	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
16–23	10	10	11	12	13	14	15

Prenazal kalınlık ile burun kemiği arasında anlamlı korelasyon saptandı ve formül  $PT = 0.393 \times NBL + 1.71$  ( $R=0.63$ ;  $p<0.01$ ) olarak tespit edildi. NBL ile GH arasında iyi bir korelasyon saptandı ( $NBL = 0.451 \times GH - 3.42$ ;  $R=0.79$ ;  $p<0.01$ ). Regresyon analizinde PT/NBL oranı ile GH arasında çok zayıf negatif korelasyon saptandı ( $PT/NBL = -GH \times 0.016 + 1.02$ ;  $R=0.25$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 4). Ortalama PT/NBL oranı  $0.7 \pm 0.1$  olup; 16–23 gebelik haftaları arasında nomogramı Tablo 3’de gösterildi. PT/NBL’nin 95. persentil değerleri 16–23 haftalarında 1.1–0.9 olarak saptandı.

## Tartışma

Prenazal kalınlık ölçümü ve bunun Down sendromu ile ilişkisi ilk defa 2005 yılında Maymon ve ark. tarafından bildirilmiştir. Burada PT’nin gebelik haftası ile arttığı, 16–23 gebelik haftaları arasındaki ortanca değerlerinin 2.8–4.1 arasında olduğu rapor edilmiştir.<sup>[5]</sup> Bizim çalışmamızda da benzer olarak PT’nin 16–23 gebelik haftası arasında anlamlı olarak arttığı ( $R=0.65$ ;  $p<0.01$ ) ve ortanca değerlerinin 3–4.5 mm olarak bulunmuştur. Yine Persico ve ark.<sup>[7]</sup> PT ile gebelik haftasında benzer ilişki bulmuş ( $R=0.781$ ;  $p<0.01$ ); 16–24 hafta arasında, 135 olguda ortanca PT değerlerini 2.4–4.6 mm olarak bildirmişlerdir. De Jong-Pleij ve ark.<sup>[8]</sup> 15–33 gebelik haftalarında, 106 olguda ortanca PT değerlerini 2.3–6.1 mm olarak bildirmişler ve bu gebelik haftalarında korelasyonun daha iyi olduğu saptamışlardır ( $R=0.85$ ;  $p<0.001$ ). Yang ve ark.<sup>[12]</sup> 143 olguda 12–33 hafta arasında PT ile GH arasında benzer korelasyonu bildirmişlerdir ( $R=0.83$ ;  $p=0.004$ ). PT’nin gebelik haftası ile arttığı aşikâr olup korelasyon katsayısındaki farklılıkların olgu sayısındaki ve gebelik haftasına göre dağılımındaki farklı-



Şekil 4. Prenazal kalınlığın nazal kemik uzunluğuna oranının gebelik haftası ile ilişkisi.

lıklardan kaynaklandığı görülmektedir. Çalışmamızda kabul edilebilir bir olgu sayısı ve gebelik haftası aralığı mevcut olup orta derecede bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PT ile BPD arasında da benzer korelasyon bulunmuştur ( $R=0.64$ ;  $p<0.01$ ).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak PT ile BPD arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuçları ortaya konmuştur. PT ile BPD arasında pozitif bir korelasyon ( $R=0.64$ ;  $p<0.01$ ) olduğu ve ayrıca yine diğer çalışmalardan farklı olarak hesaplanan BPD/PT oranının gebelik haftası ile değişmediği ( $p=0.29$ ) tespit edilmiştir. 16–23 gebelik haftaları arasında BPD/PT oranının 5. persentil değerinin 10 olduğu tespit edilmiştir. PT oranının gebelik haftası ile anlamlı olarak değişmesinden dolayı BPD/PT oranının Down sendromu taramasında daha uygulanabilir ve kolay olduğu düşünülmektedir. Fakat BPD/PT oranının Down sendromunu saptamadaki duyarlılığının belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 3. 16–23 gebelik haftaları arasında PT/NBL oranının nomogramı.

GH	Persentiller						
	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
16	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
17	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	1.0	1.1
18	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
19	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.9	1.0
20	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9
21	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	0.9
22	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.9
23	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9

Literatürde PT/NBL oranının PT'ye göre daha fazla ilgi gördüğü ve çalışma konusu yapıldığı görülmektedir. Bunun nedeninde PT'nin gebelik haftası ile artması nedeniyle her gebelik haftasına göre ayrı bir eşik değeri belirlenmesi gerekliliğinden dolayı sabit tek bir oran olarak görülen PT/NBL oranının kullanımının daha kolay ve uygulanabilir olabileceği bildirilmiştir.<sup>[5-10]</sup> Yang ve ark.<sup>[12]</sup> da PT/NBL oranının 12–33 gebelik haftalarında sabit kaldığını ( $R=0.12$ ;  $p>0.10$ ) ve 95. persentil değerini de 0.93 olarak bildirmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda PT/NBL oranının gebelik haftası ile zayıf fakat anlamlı bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ( $R=0.25$ ;  $p<0.01$ ) ve PT/NBL'nin 95. persentil değerleri 16–23 haftalarında 1.1–0.9 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın gebelik haftasına göre olgu sayısı ve dağılımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda PT ile gebelik haftası arasında orta derecede korelasyon ( $R=0.65$ ) var iken NBL ile GH arasında iyi derecede korelasyon ( $R=0.79$ ) olması PT/NBL'nin gebelik haftası ile azalmasını doğrulamaktadır. Yang ve ark. da<sup>[12]</sup> çalışmalarında NBL ile GH ( $R^2=0.73$ ) arasındaki korelasyonun PT ile GH ( $R^2=0.67$ ) arasındaki korelasyondan daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. De Jong-Pleij ve ark.<sup>[8]</sup> da benzer korelasyon oranlarını göstermişlerdir. Fakat bu iki çalışmada da PT/NBL ile GH arasında sabit bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Bizim çalışmamızda PT/NBL oranının sabit olmadığı ve bunun sabit bir oran olarak kullanılmasının da yanlış değerlendirmeye sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bu oranın 16–17. gebelik haftalarında 1.1, 18–19. gebelik haftalarında 1 ve 20–23. gebelik haftalarında 0.9 olarak kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak; PT ve PT/NBL oranı gebelik haftası ile anlamlı olarak değişmekte iken BPD/PT oranı sabit kalmaktadır ve bundan dolayı BPD/PT  $<10$  (5. persentil) değerinin kullanımının daha uygun ve kolay olabileceği düşünülmektedir. Fakat PT ve BPD/PT oranının Down sendromu taramasındaki duyarlılıklarını belirlemek için daha güçlü araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Dagklis T, Borenstein M, Peralta CF, Faro C, Nicolaides KH. Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:261–5.
2. Snijders RJM, Noble PL, Sebire NJ, Souka A, Nicolaides KH. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343–6.
3. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:109–14.
4. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:247–61.
5. Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, et al. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005;25:906–11.
6. Maymon R, Mendlovic S, Melcer Y, Sarig-Meth T, Habler L, Cuckle H, et al. Role of collagen type IV in the pathogenesis of increased prenatal thickness in Down syndrome fetuses: sonographic and immunohistological findings. *J Perinat Med* 2017;45:213–8.
7. Persico N, Borenstein M, Molina F, Azumendi G, Nicolaides KH. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16–24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:751–48.
8. De Jong-Pleij EA, Vos FI, Ribbert LS, Pistorius LR, Tromp E, Bilardo CM. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:185–90.
9. Ozcan T, Özlü T, Allen J, Peterson J, Pressman EK. Predictive role of prenasal thickness and nasal bone for Down syndrome in the second trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171:220–4.
10. Tournemire A, Groussolles M, Ehlinger V, Lusque A, Morin M, Benevent JB, et al. Prenasal thickness to nasal bone length ratio: effectiveness as a second or third trimester marker for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:28–32.
11. Hagen A, Albig M, Keller T, Stumm M, Entezami M. Suspicious prenasal skin thickness-to-nasal bone length ratio: prevalence and correlation with other markers in second and third trimester fetuses with Down syndrome. *Ultraschall Med* 2015;36:501–6.
12. Yang X, Zhen L, Pan M, Han J, Li D, Liao C. PT/NBL ratio assessment at mid-trimester in prenatal screening for Down syndrome in a Chinese population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1860–3.