

Erken gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde ultrasonografi

Ultrasonography in the evaluation of early pregnancy loss

Aysun Camuzcuoğlu¹, Cüneyt Eftal Taner²¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa² İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir**Yazışma adresi:** Aysun Camuzcuoğlu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Şanlıurfa Cep tel: 505 525 25 23, E-mail: aysuncamuzcuoglu@gmail.com**Geliş tarihi / Received:** 02.03.2015**Kabul tarihi / Accepted:** 06.03.2015**Öz****Amaç:** Erken gebelik kayıplarının ultrasonografik bulgularının incelenmesi**Metot:** Erken gebelik kaybı saptanan 6-12. gebelik haftaları arasındaki 196 hasta transvajinal sonografi ile değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri ve ultrason bulguları kaydedildi.**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 27.5 (14-41) idi. Özellikle inkomplet abortuslu hastalar olmak üzere 108 (%55) hastada vajinal kanama mevcuttu. 36 (%18.36) olguda sigara kullanımı öyküsü vardı. Gebelik haftası ilerledikçe gebelik kaybı oranı azalmış bulundu.

Fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 65 hastanın 21'inde (%32.3) yolk sac saptanmadı. 7 (%15.9) hastada yolk sac genişlemiş, 4 (%9) hastada oldukça küçük izlendi. 25 (%56.8) hastada ise yolk sac çapı normal sınırlar içerisinde bulundu. 8 (%18) hastada yolk sac hiperekojen band görünümünde idi. 11 (%25) hastada yolk sac şekli deforme olmuş olarak görüldü. 65 hastanın 27'sinde (%41.5) ortalama gestasyonel kese çapı CRL'ye göre küçük saptandı. Embriyo izlenmeyen 26 hastadan 17'sinde (%65.4) yolk sac görülemedi. 9 (%34.6) hastada yolk sac izlendi. Bir hastada yolk sac irregüler şekilli ve bir hastada da hiperekojen band şeklinde izlendi. Geri kalan 7 hastada yolk sac normal şekilde fakat oldukça farklı boyutlarda bulundu. Komplet abortuslu 31 hastanın ultrason incelemesinde; 6 (%19.35) hastada endometrium kalınlığı <10 mm, 25 (%80.65) hastada endometrium kalınlığı 10-15 mm arasında idi. İnkomplet abortuslu 74 hastanın ultrason incelemesinde 49 (%66.2) hastada endometrium irregüler, 25 (%33.8) hastada intrakaviter heterojen doku varlığı saptandı.

Sonuç: Transvajinal sonografi erken gebelik kayıplarının tanısında oldukça güvenilirdir. Erken gebelik kayıplarında yolk kesesinin erken regresyonu, şeklinin düzensiz ve hiperekojen görünümünde olması, düzensiz ve CRL'ye göre küçük gebelik kesesinin olması önemli ultrasonografik bulgulardır. Bunun yanında erken gebelik kayıplarının önemli kısmında yolk sac normal şekil ve büyüklükte olabilmektedir.**Anahtar Kelimeler:** Abortus, Birinci trimester, Ultrasonografi.**Abstract****Backgrounds:** Examination of the ultrasonographic findings of early pregnancy loss.**Methods:** 196 patients with early pregnancy loss who were detected between 6-12. Gestational age were evaluated by transvaginal sonography. Demographic characteristics and ultrasound findings were recorded.

Results: Mean age of patients was 27.5 (14-41). 108 patients (55%) had bleeding especially in patients with incomplete abortions. 36 patients have smoking history. Pregnancy loss rate was reduced with the increase of gestational week. Yolk sac was not detected in 21 (32.3) of 65 aborted patients with an embryo in whom fetal heart beat couldn't be seen. Yolk sac shape was deformed in 11 (25%) patients. In 27 of 65 patients (41.5%), mean gestational sac diameter obtained to be small compared to CRL. Yolk sac couldn't be seen in 17 (65.4%) of 26 patients in whom embryo was not seen. Yolk sac was seen in 9 (34.6%) patients. Irregular shaped yolk sac was observed in one patient and in one patient hyperechoic band was seen. In the remaining 7 patients yolk sac were found to be in normal shape but in very different sizes. In ultrasonographic evaluation of 31 patients with complete abortus; endometrium thickness was lower than 10 mm in 6 (19.35%) patients and it was found to be between in 10-15 mm in 25 (80.65%) patients. In ultrasonographic evaluation of 74 patients with incomplete abortus; endometrium was irregular in 49 (66.2%) patients and intracavitary heterogen tissue was observed in 25 (33.8%) patients.

Conclusions: Transvaginal sonography is highly reliable in the diagnosis of early pregnancy loss. Early regression, irregular shape, hyperechoic appearance of the yolk sac and irregular shape, small gestational sac according to CRL are important ultrasonographic findings early pregnancy loss. In addition, yolk sac shape and size can be normal in an important part of early pregnancy loss.

Key Words: Abortion, First trimester, Ultrasonography

Giriş

İnsan hayatındaki en kritik dönem plasenta ve embriyo oluşumunun gerçekleştiği gebeliğin birinci trimesteridir. Bu dönem, birçok patolojik durumun ortaya çıkabildiği ve embriyonun dış etkenlere karşı en duyarlı olduğu dönemdir. Abortusların %80'i gebeliğin birinci trimesterinde meydana gelmektedir. Abortusların başlıca etyolojik faktörleri; genetik, endokrin, anatomik ve immün nedenlerdir. Klinik olarak saptanan gebeliklerin yaklaşık %15'i abortus ile sonuçlanmaktadır (1-4).

Transvajinal Ultrasonografi (TVS) ile erken intrauterin gebelik tanısı ilk olarak 1967'de Kratochwil tarafından bildirilmiştir (5). Fetal fizyoloji ve anatomi, ultrasonografi teknolojisinde meydana gelen gelişmeler sayesinde implantasyondan sonraki 3. haftada incelenmeye başlamıştır. Serum veya üriner β -hCG konsantrasyonlarının, erken gebelik haftalarında tesbit edilmesinden sonraki 1-2 hafta içerisinde

TVS ile sırasıyla intrauterin gebelik kesesi ve fetal pol görülebilir. İntrauterin gebelik kesesinin varlığı, klinik gebelik olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, TVS gebeliklerin %18-20'sinde gebelik kesesinin varlığını saptamada başarısız olabilir. Bu durumda, erken gebelik kaybı veya gizli gebelik akla gelmelidir (6-8).

Özellikle TVS, erken gestasyonel sak'ın doğru görüntüsü, erken gebelik kaybının epidemiyoloji ve patofizyolojisi için çok önemli ipuçları sağlamaktadır. Ultrasonografi, intrauterin normal ve anormal gelişimin algılamasını sağlamanın yanı sıra, spontan abortuslara medikal yaklaşımı da değiştirmiştir.

Yapılan çalışmalarda gestasyonel sak, yolk sak, amniotik kavite ve fetal kalp atımlarının özellikleri ve normal fetal gelişme arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Spontan gebelik kaybını önceden belirleyebilmek için, median gestasyonel kese çapı (MD-GS) 8 mm ve görülebilen yolk sakın olmaması, MD-GS 16-20 mm ve fetal kardiyak aktivitenin

yokluğu gibi bazı kriterler belirlenmiştir. Tüm bunlara ek olarak gestasyonel kese çapının küçük olmasının; yolk sak boyutunun artmış olması, erken regresyonu veya şeklinin bozulmasının kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (9). Bu bulgular ışığında, erken gebelik haftalarında riskli hasta grubunda abortus gelişebilecek hastaları önceden saptayabilmek önem kazanmıştır.

Bu çalışmada amacımız, gebeliğin ilk üç ayında meydana gelen gebelik kayıplarında ultrasonografik bulguları incelemektir.

Materyal ve Metot

İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi jinekoloji servisine Ocak 2006-Ekim 2006 tarihleri arasında erken gebelik kaybı tanısıyla yatırılan 206 hasta incelendi. Dış gebelik şüphesi ile β -HCG takibi ve TVS yapılan 11 hastadan 5'inde, ektopik gebelik tespit edildi. 5 hasta dış gebelik, 3 hasta mol gebelik, 2 hasta abortus imminens nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 15-41 yaş arası, fertil, düzenli adet gören, tekiz gebelik ve spontan gebe kaldıkları saptanan, medikal bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, erken gebelik kaybı tespit edilmiş, 6-12 gebelik haftaları arasındaki 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Lokal Etik Komite tarafından onaylandı. Ayrıca, çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Maternal yaş, önceki gebeliklere ait öykü (gravida, parite, abort, küretaj), son adet tarihi (SAT), sigara içimi ve bu gebeliğe ait vajinal kanama öyküsü kaydedildi.

Gebe kadınların tümüne ultrasonografik incelemeler 5 MHz transvajinal prob (Logic 200 α , GE, Japon) ile, aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Önce mesane boşaltıldı, ardından gebe

dorsolitotomi pozisyonunda yatırıldı. Vajinal proba kondom ve jel yerleştirilerek transvajinal ultrasonografi uygulandı.

Ultrasonografi ile her hastada detaylı inceleme yapılarak, önce intrauterin gebeliğin varlığı ve gebelik kesesi içinde yolk sak, fetal pole ve fetal kardiak aktiviteye bakıldı. Ortalama gestasyonel kese çapının hesaplaması için kesenin iç duvarı koryonik sıvı yüzeyi hizasından itibaren uzunluğu, genişliği ve yüksekliği (3 ortogonal çap) milimetre cinsinden ölçülerek ortalaması alındı. Fetal kalp atımı, Doppler ultrasonografi ve real time B-mod görüntüleme yöntemleri kullanılarak incelendi. Sekonder yolk sak şekli ve ortalama çapı değerlendirildi. Ortalama yolk sak çapı hesaplaması için, kesenin dış yüzeyi hizasından itibaren uzunluğu, genişliği ve yüksekliği (3 ortogonal çapı) milimetre cinsinden ölçülerek ortalaması alındı. Ortalama yolk sak çapı 2.5-6 mm normal olarak kabul edildi.

Erken gebelik kaybı tanısı, aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

1. Gestasyonel sak ölçümü > 20 mm, fetal pole veya yolk sak yok (veya < 20 mm, 7 gündür değişiklik yok)
2. Fetal pole > 6 mm, fetal kalp hareketleri yok (veya < 6 mm, 7 gündür değişiklik yok)
3. Endometrial kalınlık < 15 mm ve konsepsiyon ürünü retansiyonu yok
4. Endometrial ekoyu bozan heterojen doku varlığı

Sonuçlar

Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Hastaların yaş ortalaması 27.5 (15-41) idi. Fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 65 (%33.2), görülebilir bir embriyo olmadan abortuslu 26 (% 13.3), inkomplet abortuslu 74 (%37.7) ve komplet abortuslu 31 (%15.8) olgu saptandı.

Embriyo izlenmeyen 26 hastanın 17'sinde (%65.4)

yolk sak görülemedi. Yolk sak izlenmeyen 3 hasta oldukça küçük gestasyonel keseye sahipti. 9 (%34.6) hastada ise yolk sak izlendi. Bir hastada yolk sak irregüler şekilli ve bir hastada da hiperekojen band şeklinde izlenirken, geri kalan 7 hastada yolk sak normal şekilde fakat oldukça farklı boyutlarda bulundu (Tablo 2).

Fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 44 (%67.7) hastada yolk sak izlenirken, 21 (%32.3) hastada yolk sak saptanmadı. 7 (%15.9) hastada yolk sak genişlemiş, 4 (%9) hastada oldukça küçük izlendi. 25 (%56.8) hastada ise yolk sak çapı normal sınırlar içerisinde bulundu. 8 (%18) hastada yolk sak hiperekojen band görünümünde idi. 11 (%25) hastada yolk sak şekli deforme olmuş olarak görüldü. Sadece 3 hastada myometrium ile koryon arasında hipoekoik saha izlendi. 65 hastanın 27'sinde (%41.5) ortalama gestasyonel kese çapı CRL'ye göre küçük saptandı (Tablo 3).

Komplet abortuslu 31 hastanın TVS incelemesinde; 6 (%19.35) hastada endometrium kalınlığı <10 mm, 25 (%80.65) hastada endometrium kalınlığı 10-15 mm arasında idi. 10 (%32.3) hastada ise vajinal kanama şikayeti yoktu. İnkompakt abortuslu 74 hastanın ultrasonografi incelemesinde 49 (%66.2) hastada endometrium irregüler, 25 (%33.8) hastada intrakaviter heterojen doku varlığı saptandı. Tüm hastaların vajinal kanama şikayeti mevcuttu.

Tartışma

Günümüzde görüntüleme teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler, erken gebelik haftalarında embriyo ve fetüsün daha iyi incelenebilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde, erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografi incelemesi sonucunda elde edilen bulgular, hangi gebeliğin devam edebileceğini hangi gebeliğin kaybedilebileceğini öngörmede oldukça önem kazanmıştır.

Gebeliğin ilk trimesterinde vajinal kanama ile gebelik kaybı arasındaki ilişki çok uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Makrydimas ve arkadaşları, ilk trimesterde vajinal kanaması olan kadınlarda erken gebelik kaybı riskinin vajinal kanaması olmayanlara göre 2.6 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların %55.1'inde vajinal kanama mevcuttu. Vajinal kanama, inkompakt abortuslu hastaların tamamında, komplet abortuslu hastaların ise %67.7'sinde saptandı.

6337 erken gebeliğin incelendiği bir çalışmada, gebelik kaybı oranı 7. gebelik haftasında %9.6 iken, 14. gebelik haftasında %2.3 olarak bulunmuştur (10). Birinci trimesterde düşüklerin daha sık görülmesi, kromozomal anomaliye sahip embriyoların erken gebelikte kaybedilmesine bağlı olabilir (11).

Özellikle TVS ile erken gebelik kayıplarını değerlendiren birçok çalışma, sekonder yolk sak üzerine yoğunlaşmıştır. Yolk sak büyüklüğü, şekli, ekojenitesi ile ilgili anormalliklerde erken gebelik kaybı riskinin arttığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Deforme yolk sak ve yolk kesesinin görülememesi erken gebelik kaybının tipik bir işareti olarak bildirilmiştir (12,13). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar tarafından, anormal yolk sak boyutu ve fetal kayıp arasında önemli bir ilişki olmadığı iddia edilmektedir (10). Cho ve arkadaşları, normal şekil ve normal embriyonik kalp atımları ile beraber geniş bir yolk kesesinin kötü gebelik sonucunun bir belirleyicisi olmadığını belirtmiştir (9). Çalışmamızda, fetal kalp atımı olmadan görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastalarda yolk sak boyutu: ya normalden daha geniş, ya normal boyutlarda ya da yolk sak şekli deforme olmuş olarak saptandı. Sonuç olarak, yolk sakın erken regresyonu ve deformasyonu gebelik kaybının tespitinde önemli bir belirleyici olabilirken, yolk sak boyutunun normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Serimizde, fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu 8 (%18) hastada yolk sak

ekojenik band şeklinde görüldü. Harris ve arkadaşları, yolk sak kalsifikasyonunun ölmüş hücresel materyalden oluşan distrofik değişikliklerden kaynaklandığını bildirmiştir (14). Yolk sak endoderminin kalsiyum bağımlı olduğu, hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Kalsiyum transport mekanizmasındaki bir defektin insanda da yolk sak hücresinde kalsiyum birikmesine yol açabileceği iddia edilmektedir (15). Çalışmamızda, görülebilir bir embriyo olmaksızın gebelik kaybı meydana gelen hastaların %34.6'sında yolk sak izlenmedi. Bu bulgular ışığında, yolk sak kalsifikasyonu ve/veya yolk sakın görülememesi erken gebelik kaybını gösterebilir. Literatürde, yolk sakın görülememesi, irregüler şekilde ve anormal boyutta olması gibi kriterlerin kötü gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabileceği de iddia edilmiştir (16).

Bununla birlikte, anormal gebeliklerdeki sekonder yolk sak boyutu ve sonografisindeki varyasyonların, erken gebelik kaybının primer nedeninden daha çok, embriyonik ölüm veya yetersiz embriyonik gelişmenin olası bir sonucu olduğu ve bundan dolayı, erken gebelik kayıplarının sonuçlarını saptamada sekonder yolk sak ölçümünün değerinin sınırlı olduğu iddia edilmektedir (17). Çalışmamızda, fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastaların %41.5'inde ortalama gestasyonel kese çapının CRL'ye göre küçük olduğu saptandı. Cunningham ve arkadaşları, 40 yüksek riskli gebeyi 5-12. gebelik haftaları arasında her hafta ultrasonografi ile değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda, gebeliği abortus ile sonuçlanan 20 hastada, gebelik kesesinin 5. gebelik haftasından itibaren normal gebelik sonuçlarına sahip olan gruptan daha küçük olduğunu saptanmıştır. Bu hasta grubunda küçük gestasyonel kese çapının, küçük

amniyotik kese veya çöломik kavitenin bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (18).

Abortuslu hastalarda retansiyone konsepsiyon ürünleri tipik olarak plasental dokulardan meydana gelmektedir. TVS'de uterus içerisinde; heterojen kitle veya kavite içerisindeki koleksiyon, sadece pıhtılaşmış kan yada plasenta, nekrotik doku ve pıhtılaşmış kanın çeşitli kombinasyonları görülebilir (19). Çalışmamızda, inkomplet abortuslu hastaların sadece %33.8'inde intrakaviter heterojen doku saptanırken, %66.2'sinde endometrium irregüler izlendi. Uterin kavitede heterojen doku izlenmeyen, bununla birlikte endometrium düzensiz ve vajinal kanaması olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka abortus göz önünde bulundurulmalıdır.

Transvajinal ultrasonografi erken gebelik kayıplarının tanısında oldukça güvenilirdir. Erken gebelik kayıplarının TVS ile tanısında; yolk sak şeklinin düzensiz, hiperekojen görünümde olması ve yolk sakın erken regresyonu, gebelik kesesinin CRL'ye göre küçük ve düzensiz olması, uterus içerisinde heterojen kitle görülmesi önemli bulgulardır. Ayrıca, vajinal kanama ile birlikte endometriumun düzensiz izlenmesi durumunda, ayırıcı tanıda mutlaka abortus göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, erken gebelik kayıplarının bir kısmında yolk sak şekli ve büyüklüğünün normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

		Hasta sayısı (n)	(%)
Maternal yaş	<20 yaş	28	14.28
	21-34 yaş	137	69.9
	>35 yaş	31	15.82
	Toplam	196	
Son adet tarihine göre gebelik haftası	6 hafta	21	10.71
	7 hafta	39	19.9
	8 hafta	51	26.02
	9 hafta	32	16.33
	10 hafta	22	11.23
	11 hafta	17	8.67
	12 hafta	14	7.14
	Sigara içimi		38
Vajinal kanama öyküsü		108	55.10
Abortus öyküsü		12	6.12
Canlı doğum		92	46.93
Geçirilmiş D&C		6	3.06

Tablo 2: Görülebilir bir embriyo olmaksızın abortuslu hastaların yolk sak çapları

Gebelik haftası	Hasta sayısı (n)	Yolk sak çapı			Yolk sak hiperekojen bant şeklinde
		≥ 6.1 mm	2.5-6.0 mm	yolk sak yok	
6	2	0	0	2	0
7	3	0	1	1	1
8	5	1	2	2	0
9	6	0	1	5	0
10	3	0	1	2	0
11	5	1	0	4	0
12	2	1	0	1	0
Toplam	26	3	5	17	1

Tablo 3: Fetal kalp atımı olmaksızın görülebilir bir embriyoya sahip abortuslu hastaların yolk sak çapları

Gebelik haftası	Hasta sayısı (n)	Yolk sak çapı				Yolk sak hiperokojen bant şeklinde
		≥ 6.1 mm	2.5-6.0 mm	≤ 2.4 mm	yolk sak yok	
6	4	0	3	1	0	0
7	10	0	4	1	3	2
8	15	1	7	1	4	2
9	10	3	3	1	2	1
10	11	0	4	0	6	1
11	6	1	2	0	2	1
12	9	2	2	0	4	1
Toplam	65	7	25	4	21	8

References

1. Barri PN. Perdida embrionaria preimplantatoria. In Carrera JM, Kurjak (eds), *Medicina del embrion*. Masson, Barcelona; 1997: pp 143-148.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(5):1103-11.
3. Liu Y, Liu Y, Zhang S, Chen H, Liu M, Zhang J. Etiology of spontaneous abortion before and after the demonstration of embryonic cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640713" \o "International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics."](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640713) *Int J Gynaecol Obstet* 2015 doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.012.
4. Nyberg DA, Filly RA. Opinion. Predicting pregnancy failure in "empty" gestational sacs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):9-12.
5. Kratochwil A, Eisenhut L. The earliest detection of fetal heart activity by ultrasound. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1967;27(2):176-180.
6. Zeadna A, Son WY, Moon JH, Dahan MH. A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously. *Hum Reprod* 2015 doi:10.1093/humrep/dev024
7. Alfredsson J. Incidence of spontaneous abortion following artificial insemination by donor. *Int J Fertil* 1988;33(4):241-5.
8. Kolstad HA, Bonde JP, Hjollund NH, Jensen TK, Henriksen TB, Ernst E et al. Menstrual cycle pattern and fertility; a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couple who were planning their first pregnancy. *Fertil Steril* 1999;71(3):490-6.
9. Cho FN, Chen SN, Tai MH, Yang TL. The quality and size of yolk sac in early pregnancy loss. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46(5):413-8.
10. Makrydimas G, Sebire N, Lolis D, Vlassis N, Nicolaides KH. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(4):368-72.
11. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10(6):356-67.
12. Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, Levi CS, Zheng XH, Holt SC et al. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: Predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992;183(1):115-8.
13. Mara E, Foster GS. Spontaneous regression of a yolk sac associated with embryonic death. *J Ultrasound Med* 2000;19(9):655-6.
14. Harris RD, Vincent LM, Askin FB. Yolk sac calcification: a sonographic finding associated with intrauterine embryonic demise in the first trimester. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):109-10.
15. Burns ME, Kleeman E, Bruns DE. Vitamin D-dependent calcium-binding protein of mouse yolk sac. Biochemical and immunochemical properties and responses to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Biol Chem* 1986;261(16):7485-90.
16. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(6):613-24.
17. Cunningham DS, Bledsoe LD, Tichenor JR, Opsahl MS. Ultrasonographic characteristics of first trimester gestations in recurrent spontaneous aborters. *J Reprod Med* 1995;40(8):565-70.
18. Paspulati RM, Bhatt S, Nohur SG. Sonographic evaluation of first-trimester bleeding. *Radiologic Clinics of North America* 2004;42(2): 297-314.