

## NUKAL TRANSLUSENSİ ARTMIŞ VE KARYOTİPİ NORMAL GEBELİKLERDE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

### *EVALUATION OF PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANCIES HAVING INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY IN FIRST TRIMESTER SCREENING TEST AND NORMAL KARYOTYPE*

Tuba TARHAN<sup>\*</sup>, Meryem Kürek EKEN<sup>\*\*</sup>, Gülşah İLHAN<sup>\*\*\*</sup>, Ateş KARATEKE<sup>\*\*\*\*</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda ilk trimester Down sendromu tarama testinde Nukal Translusensi (NT) ölçümü  $\geq 95$ . persantil bulunan ancak genetik inceleme sonucunda normal karyotip saptanan gebeliklerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İlk trimester tarama testinde NT  $\geq 95$ . persantil saptanan ve karyotipleme yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak tarandı. Sayısal ya da yapısal kromozomal anomali saptanmamış olguların dosyalarından anne yaşı, obstetrik ve aile öyküsü bilgilerine ulaşıldı. Hastalarla telefon ile mülakat yapılarak gebeliğin nasıl sonuçlandığı, gebelik süresince ve yenidoğan/infant/çocukluk dönemi takiplerinde herhangi bir anormallik saptanıp saptanmadığı öğrenildi.

**Bulgular:** NT 7.2 mm bulunan bir olgunun detaylı fetal USG incelemesinde majör kardiyovasküler anomaliler saptanması nedeni ile termine edilmiş olduğu, NT 2.8 mm bulunan bir ikiz gebelikte fetuslardan birinde 13. haftada kalp atımının negatifleştiği, öploid olduğu saptanan diğer fetusta IUGR geliştiği ve 23. haftada in utero kayıp olduğu, NT 2.8 mm bulunan iki olgudan birinde 16. haftada, diğerinde 30. haftada in utero fetal kayıp yaşandığı, NT 3.9 mm bulunan ve hafif pyelektazi kaydedilmiş fetusun yenidoğan takiplerinde renal pelvis çaplarının normal sınırlara gerilediği görülmüştür. NT 2.9 mm bulunan başka bir fetusta ise doğum sonrası hipospadias saptanmış olduğu bilgisi edinilmiştir.

**Sonuç:** Genetik incelemede normal karyotipleme elde edilse bile NT 95. persantil ve üzerinde olan fetuslar in utero fetal kayıp, majör yapısal anomaliler, genetik sendromlar ve nörolojik gelişimsel sorunlar açısından yüksek risk taşıyabilirler. Aile bu konuda bilgilendirilmeli ve izlem süreci yenidoğan, infant, çocukluk dönemi boyunca devam etmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İkili tarama testi; karyotip; nukal translusensi.

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess the perinatal outcomes of fetuses having nuchal translucency (NT) greater than 2.5 mm and with normal karyotype.

**Materials and Methods:** Results of pregnancies with an increased nuchal translucency (95. percentile and above) in the first trimester screening test and those with karyotyping were examined retrospectively. Cases without chromosomal abnormalities were evaluated for the maternal age, obstetric and family history. Information about the outcomes of pregnancies and any abnormalities detected during pregnancy/ neonatal /infancy / childhood follow- ups were obtained by telephone interviews.

**Results:** A case that had 7.2 mm NT had been terminated due to major cardiovascular abnormalities. One fetus in twin pregnancy that had 2.8 mm NT resulted in missed abortion in 13 weeks of gestation and intrauterine growth restriction developed in the other euploid fetus and resulted in utero exitus at 23 weeks of gestation. Other two cases having 2.8 mm NT resulted in utero fetal demise at 16 weeks and 30 weeks. Another case having 3.9 mm NT who had mild

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 15.08.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 27.09.2016**

\* Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Sefaköy Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul,

\*\* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Aydın,

\*\*\* Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

\*\*\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: meryemkurek@yahoo.com)

*İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016*

pyelectasis had normal renal pelvic diameter in the neonatal period. Hypospadias was diagnosed postpartum in another fetus with 2.9 mm NT.

**Conclusion:** Even among fetuses with normal karyotype, NT > 95th percentiles may present an increased risk for in utero fetal death, major structural abnormalities, genetic syndromes and neurological developmental problems. Families should be informed about it and follow-up processes should be continued throughout the newborn, infancy and childhood period.

**Key words:** Second trimester screening test; karyotype; nuchal translucency.

## GİRİŞ

Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından biridir. Birinci trimester tarama programları çerçevesinde, ultrasonografik fetal nukal translusensi (NT) ölçümü günümüzde en sık uygulanan tarama programlarından birisidir. İlk trimesterde kullanılan serum belirteçlerinden en iyi bilinenleri PAPP-A ve serbest  $\beta$ hCG'dir. Maternal serumda PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG ölçümü ile yapılan ilk trimester taramasıyla %63 civarında Down Sendromu tespit oranı elde edilirken, NT ile serum testlerinin kombine edilmesi sonucunda Down Sendromu tespit oranları % 80-90'lara ulaşmaktadır(1-3).

Artmış NT tanımı, 95. persantilin üzerindeki değerler için kullanılır (4). Nukal saydamlığın 95. persantil üzerinde saptandığı durumlarda serum serbest  $\beta$ hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması, muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmektedir ve mutlaka tanınabilir test yapılmasını gerekli kılmaktadır (5). 11-14. gebelik haftasında saptanan NT' deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında fetal kayıp, fetal kardiyak ve yapısal anomaliler ile birçok genetik hastalığın ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (3,6-12).

Çalışmamızda kliniğimizde yapılan ilk trimester tarama testinde Nukal Translusensi (NT) ölçümü > 95. persentil ve üzerinde saptanan ancak genetik inceleme sonucunda normal karyotip bulunan gebeliklerin perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nce 2006-2011 yılları arasında ilk trimester tarama testinde, NT 95. persentil ve üzerinde saptanarak karyotipleme yapılan hastaların genetik inceleme sonuçları Prenatal Genetik Tanı Ünitesi'nde retrospektif olarak tarandı. Sayısal ya da yapısal kromozomal anomali saptanmamış olan olguların bilgilerine ulaşıldı.

Kayıtlı telefon bilgilerinden gebeliğin nasıl sonuçlandığı (terminasyon, spontan abortus, in utero mort fetus, preterm- term canlı doğum), gebelik takiplerinde problem saptanıp saptanmadığı, canlı doğumla sonuçlanmış ise doğum haftası, doğum şekli ve doğum kilosu, yenidoğan muayenesi yapıldı ise bir anormallik saptanıp saptanmadığı, erken neonatal exitus olup olmadığı, konjenital anomali saptanıp saptanmadığı, infant/çocuğun büyüme sürecinde herhangi bir

anormallik saptanıp saptanmadığı (mental, motor gelişim, organ- sistem fonksiyon bozukluğu) soruldu.

## İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall's Tau-b testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama  $\pm$  std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Dosyalarına ulaşılan 71 hastanın 42 tanesi çalışmamıza dahil oldu (%59.1). Olguların tamamında NT  $\geq$ 95 persentil olup, 41 olguda amniyosentez, 1 olguda kordosentez ile karyotipleme yapılmıştır. Olguların hiçbirinde sayısal yada yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının 2'li tarama testinde biokimyasal riski normaldir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.19 $\pm$ 5.26 olup NT ortalamaları 3.39 $\pm$ 0.95mm dir.

Çalışmaya alınan hastaların bulguları **Tablo 1** de özetlenmiştir. Bulgulara göre hastaların % 2.38' inde fetal kardiyak anomali, % 7.14 oranında in utero fetal kayıp, %4.47 kadarında genitoüriner sistem anomalisi (hipospadias ve pyelektazi) ve %2.38' inde gelişme geriliği (SGA <2500 gr) izlenmiştir.

Inutero exitus olan fetusların ise ailelerinin istememesi üzerine otopsi yapılamamıştır fakat yapılan detaylı ultrasonografik muayenede major yapısal anomali izlenmemiştir.

## TARTIŞMA

İlk trimester sonlarına doğru tüm fetusların boyun arka kısmında görülen geçici sıvı kolleksiyonu Nukal Translusensi (NT) olarak tanımlanır (12,13). NT'nin artmış bulunması özellikle Down sendromu gibi kromozomal anomaliler ile ilişkilidir (5). Ancak normal fetal karyotipleme elde edilse bile NT si artmış bulunan fetus, izole yapısal anomalilerden, sıklıkla erken çocukluk döneminde farkedilen nörolojik gelişimsel problemlere kadar değişen, bir dizi konjenital anomali açısından yüksek riskli grupta değerlendirilmektedir (14,15). Artmış NT çok çeşitli gelişimsel sorunların bir anlamda ortak semptomu olarak görülebilir.

Tablo 1. NT artmış bulunan 42 öploid olguda perinatal sonuçlar

NT(mm)	Gebelik haftası	Doğum haftası/şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Perinatal sonuçlar
7.2	13W 5D	23W NSD	510	23. hafta majör kardiak anomali nedeni ile gebelik terminasyonu.
2.9	12W 3D	40W C/S	2300	Doğumda SGA bebek, takipte anormallik saptanmadı.
2.8	13W	24W NSD	310	Prenatal takipte IUGR gelişerek 24. hafta in utero fetal kayıp.
2.8	12W 5D	Abort	-	16. hafta in utero fetal kayıp.
3.0	11W 5D	40W C/S	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
5.2	12W 4D	39W C/S	3080	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.9	13W	39W C/S	3300	Yenidoğanda hafif pyelektazi, takiple düzelme görüldü ek anomali yok.
6.5	14W	40W NSD	3200	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.2	12W 4D	39W C/S	3540	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	12W 1D	40W NSD	3400	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.3	12W 3D	40W C/S	3700	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.3	13W 3D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W 3D	39W C/S	2950	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	12W 3D	40W NSD	3050	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	13W 1D	39W C/S	3300	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W NSD	3400	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.1	13W 3D	36W C/S	2700	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı. (ikiz gebelik)
3.4	11W 2D	40W NSD	3480	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	11W 4D	40W NSD	2900	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	12W 1D	37W NSD	2950	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.5	12W 4D	40W NSD	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.6	13W 2D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	12W 5D	39W C/S	3600	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 6D	39W C/S	3560	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W NSD	3430	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	11W 5D	39W C/S	3150	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.2	13W 3D	40W NSD	3030	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.

NSD : Normal spontal vaginal doğum

C/S: Sezaryen Doğum

SGA : Doğum haftasına göre küçük yenidoğan

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

Tablo 1. NT artmış bulunan 42 öploid olguda perinatal sonuçlar

NT(mm)	Gebelik haftası	Doğum haftası/şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Perinatal sonuçlar
2.9	12W 5D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.7	12W 4D	40W C/S	3200	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	13W 2D	40W NSD	2940	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 6D	40W NSD	3600	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	12W 2D	39W C/S	3460	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	13W 2D	40W NSD	3130	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 5D	39W NSD	3500	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	12W 3D	40W NSD	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.0	11W	40W NSD	3300	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.2	11W 4D	39W C/S	3670	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 3D	39W C/S	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 2D	39W C/S	3100	Yenidoğanda hipospadias, opere edildi. Ek anomali saptanmadı.
2.9	11W 5D	39W C/S	3340	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W C/S	3800	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
7	11W 4D	30W NSD	1200	30. hafta in utero fetal kayıp, otopsi yapılmadı.

NSD : Normal spontal vaginal doğum

C/S: Sezaryen Doğum

SGA : Doğum haftasına göre küçük yenidoğan

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

Kromozomal olarak normal fetuslarda NT yüksekliğinin majör kardiyak anomalilerle ilişkisine yönelik yapılmış çalışmalarda; risk %2-14.6 arasında bildirilmiştir (16-19). Bizim verilerimizde insidans benzer olarak %2.38 bulunmuştur.

Pandya ve arkadaşlarının çalışmasında 3 mm ve üzerindeki NT değerlerinde, özellikle yapısal malformasyonların da eşlik ettiği olgularda %13'e varan fetal kayıp oranları bildirilmiştir (16). Tahmasebpour ve arkadaşları ise %4.6 oranında fetal kayıp bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda fetal kayıp oranı %7.14 olarak belirlendi.

NT yüksekliğinin olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkisine yönelik yapılmış çalışmaların yalnızca az bir kısmında canlı doğum sonrası infantlar takip edilmiş, bunların çok daha az bir kısmında takip süresi 5 yılı aşmıştır. Mula ve arkadaşlarının çalışmasında; NT 99. persentil ve üzerinde saptanan 171 öploid tekiz gebelikte, postnatal dönemde 6 aylık aralarla toplam 2 yıl boyunca devam eden pediatrik takip sonucunda elde edilen verilere göre, fetal kayıp oranı %4.1, majör yapısal anomali oranı %21.6, tanımlanabilen genetik sendrom sıklığı ise %7.6 olarak belirtilmiştir. Majör anomali grubunun %13.6 oranında kardiyak, % 0.6

oranında abdominal duvar defekti, %1.8 oranında genitoüriner sistem, %3.5 oranında fetal hidrops ve % 1.8 oranında kas- iskelet sistemi anomalilerinden oluştuğu gösterilmiştir. Nörolojik gelişim değerlendirme sonuçlarında ise yapısal olarak tamamen normal görünen 4 infantta ılımlı ya da ciddi nörolojik gelişimsel gerilikler olduğu saptanmıştır (18).

Literatürde, artmış NT saptanan öploid 451 fetusun prenatal ve postnatal 5 yıllık takiplerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, ultrasonografik taramada anomali sıklığı %13, olumsuz perinatal sonuç oranı ise %19 olarak bildirilmiştir. Anomalilerin %55'ini majör kardiyak defektler oluşturmaktaydı, ikinci sıklıkta ise %13 oranı ile damak- dudak yarıkları ile karşılaşılmıştı. Uzun dönem takipte ise nörolojik gelişimlerinde gecikme saptanan infant/ çocukların oranı % 1.5 olarak bildirilmiştir (21).

17 çalışmanın değerlendirdiği bir derlemede, artmış NT, normal karyotipleme saptanan ve prenatal çalışmalarda ya da doğumda herhangi bir yapısal anomali veya tanımlanabilmiş genetik sendrom belirlenmeyen fetusların postnatal takibinde, gelişim geriliği oranlarının %0.6 ile %2.7 arasında değişmekte olduğu, bu aralığın artmış NT tanımı için kullanılan cut-off

değerlerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür (22).

NT 95. persentil ve üzerinde ölçülen öploidi olguları incelediğimiz bizim çalışmamızın sonuçlarında ise, canlı sağlıklı doğan ve takiplerinde herhangi bir anormallik saptanmayan infantların oranı %83.63 olarak belirlendi. %16.37'lik kısımda spontan abort / in utero fetal exitus, majör ve minör yapısal anomalilerden oluşan olumsuz perinatal sonuçlar bulunmaktaydı. Nörolojik gelişim anormalliği ya da genetik sendrom tanısı bilgisine ulaşamamıştır.

Çalışmamız Türkiye' nin en büyük perinatoloji merkezlerinden birinde yapılması sebebi ile genel popülasyon verilerini yansıtması açısından önemli olmakla beraber, çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile ulaşılabilen hasta sayısı azdır ve uzun dönemli perinatal sonuçlara ulaşamamıştır. Bu nedenle daha geniş serilerde prospektif uzun dönem postnatal takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

### **SONUÇ**

NT artışı kromozomal olarak normal fetuslarda rastlanabilen bir durumdur. Bu fetusların büyük çoğunluğu sağlıklı yenidoğanlar olarak dünyaya gelmekle beraber yapısal malformasyonlar, olumsuz perinatal sonuçlar ve genetik sendromlar açısından yüksek risk taşıdıkları unutulmamalıdır. Bu nedenle mutlaka USG ile anomali taraması ve mümkünse ekokardiyografik muayene yapılarak takip edilmeli, tarama bulguları normal olsa bile nörolojik gelişim problemleri açısından takip çocukluk dönemi boyunca devam etmelidir.

**Teşekkür: Çalışmamızın yapılmasında büyük emeği geçen sayın Dr. merhume Semra Takmaz'ı saygı ve rahmetle anıyoruz.**

### **KAYNAKLAR**

1. Gadow E C, Otano L, Lippold S E. Congenital malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8: 412
2. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR et al. First-and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2007;110: 10-17
3. Sniijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-6.
4. Fetal Medicine Foundation: Nicolaides KH. 11-13+6 ultrasound scanning 2004 ;7-110
5. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. 1. Trimester fetal anomali tarama testleri. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2006;381-99.
6. Souka AP, Krampal E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.

7. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1005-21
8. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Sniijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: Population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.
9. Sebire NJ, Sniijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90: 943-7
10. Sniijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.
11. Brady A F, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal live births with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222-4.
12. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation. Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 338-41.
13. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JM, Mol BW, Bleker OP. Nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1995;86: 994-97.
14. Sniijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:216-26.
15. Souka AP, Sniijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
16. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Sniijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
17. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:610-4.
18. Mula R, Goncé A, Bennásar M, Arigita M, Meler E, Nadal A et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:34-41.
19. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1486-90.

---

***Increased nuchal translucency and perinatal outcomes***

20. Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health* 2012;41:92-7
21. 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.
22. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:383-9