



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Sikiön lisääntynyt niskaturvotus ensimmäisessä seulontakaikututkimuksessa

Äyräs, Outi

Suomen lääkäriliitto
2017

Äyräs, O, Eronen, M & Stefanovic, V 2017, 'Sikiön lisääntynyt niskaturvotus ensimmäisessä seulontakaikututkimuksessa', Suomen lääkärilehti, Vuosikerta. 72, Nro 17, Sivut 1079-1083.

<http://hdl.handle.net/10138/297778>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

OUTI ÄYRÄSLT, osastonlääkäri
HUS Naistensairaala**MARIANNE ERONEN**dosentti, vastaava asiantuntija
Kela, etuustoimintojen
osaamiskeskus**VEDRAN STEFANOVIC**dosentti, kliininen opettaja
HUS Naistensairaala

Sikiön lisääntynyt niskaturvotus ensimmäisessä seulontakaikututkimuksessa

- Niskaturvotus on fysiologinen nestekertymä sikiön niskan puolella. Se on havaittavissa kaikilla sikiöillä ensimmäisessä seulontakaikututkimuksessa.
- Lisääntynyt niskaturvotus (≥ 3 mm) liittyy kromosomipoikkeavuuksiin, rakennepoikkeavuuksiin ja perinnöllisiin oireyhtymiin. Mitä paksumpi niskaturvotus on, sitä enemmän poikkeavuuksia löytyy.
- Sikiöistä, joilla on lisääntynyt niskaturvotus, yhdellä viidestä todetaan kromosomipoikkeavuus. Niistä, joilla kromosomisto on normaali, yhdellä kymmenestä on rakennepoikkeavuus tai perinnöllinen oireyhtymä.
- Seurantatutkimuksessa vaikea neurologisen kehityksen häiriö havaittiin 6,5 vuoden iässä 1,7 %:lla kromosomistoltaan normaaleista lapsista, joilla oli ollut sikiökaudella lisääntynyt niskaturvotus.

Raskausviikoilla 11⁺⁰–13⁺⁶ tehtävässä sikiön seulontakaikututkimuksessa voidaan mitata niskaturvotus (NT) (1,2). Se on niskapuolella oleva kaikuköyhä alue, joka näkyy parhaiten sikiön profiilikuvassa. Kaikilla sikiöillä on todettavissa pieni määrä niskaturvotusta raskausviikoilla 10–14, ja sen paksuus kasvaa sikiön kasvaessa raskausviikolle 14 asti, jonka jälkeen se yleensä häviää (3).

dettu suurentunut rakennepoikkeavuuksien ja perinnöllisten oireyhtymien riski, jos niskaturvotus on lisääntynyt. Mitä paksumpi niskaturvotus, sitä suuremmalla todennäköisyydellä sikiöllä on jokin poikkeavuus (13–15).

Suomalainen seulontakäytäntö

Kansallisen seulonta-asetuksen mukaisesti tutkimuksia tarjotaan Suomessa kaikille raskaana oleville naisille (kuvio 1). Kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa käytetään nykyään yhdistelmäseulontaa, jossa lasketaan yksilöllinen 21-trisomian riskiluku. Matemaattinen malli ottaa huomioon mm. äidin iän sekä seerumista mitattujen merkkiaineiden (β -hCG ja PAPP-A) pitoisuuksien ja mitatun niskaturvotuksen paksuuden mediaanien monikerrat (MoM) (16). Yhdistelmäseulonnalla voidaan löytää 80–90 % sikiöistä, joilla on 21-trisomia, kun väärää positiivisia tuloksia saadaan 5 % (17). Niskaturvotus mitataan millimetreinä raskausviikolla 11⁺⁰–13⁺⁶. Tuloksen muuttaminen NT-MoM-arvoksi ottaa huomioon myös turvotuksen fysiologisen paksuuntumisen sikiön kasvaessa.

Kukin maa on sopinut omiin terveydenhuollon resursseihinsa sopivan raja-arvon 21-trisomian riskille. Jatkotutkimuksia tarjotaan niille, joiden riskiluku ylittää raja-arvon. Suomessa jatkotutkimuksia tarjotaan, kun 21-trisomian riski on $\geq 1:250$, mutta tutkimukset vaihtelevat eri puolilla Suomea. Sikiön kromosomit voidaan tutkia istukka- tai lapsivesinäytteestä tai

Niskaturvotuksen lisääntyminen voi johtua mm. imu- tai verenkierron häiriöstä, sydänviasta ja anemiasta.

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 17/2017

Koska lisääntyneen niskaturvotuksen on todettu liittyvän satoihin erilaisiin patologistiin tiloihin, sen etiologia on todennäköisimmin monitekijäinen (4,5). Niskaturvotuksen lisääntymisen perimmäistä syytä ei ole pystytty osoittamaan, mutta mahdollisiksi aiheuttajiksi on arveltu imukierron häiriötä tai kypsymättömyyttä (6), sydänvikoja ja verenkierron muutoksia sydämen kehityksessä (7,8), poikkeavuutta solunulkoisessa tilan koostumuksessa (9), laskimoveren tungosta ylävartalolla tiettyjen rakennepoikkeavuuksien (mm. palleatyrä) seurauksena (10), sikiön anemiamia ja valkuaisaineen vähäisyyttä (11).

Vahvin yhteys lisääntyneellä niskaturvotuksella on kromosomipoikkeavuuksiin (12). Myös kromosomistoltaan normaaleilla sikiöillä on to-

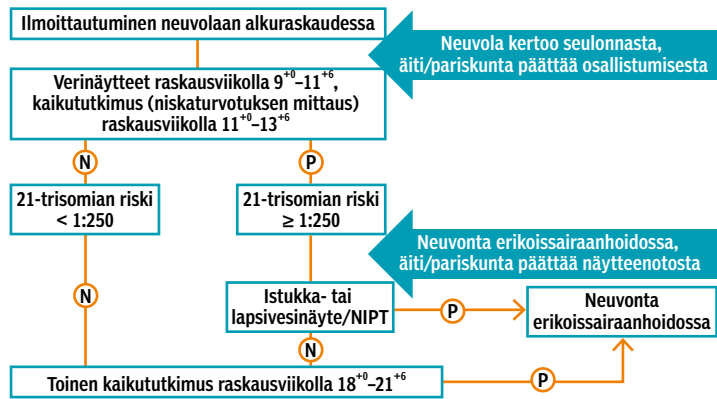
VERTAISARVIOITU



KUVIO 1.

Sikiöseulontakäytäntö Suomessa.

N = normaali, P = poikkeava, NIPT = non-invasive prenatal testing



vaihtoehtoisesti äidin verestä voidaan ottaa tarkempi seulontatutkimus sikiöperäisen vapaan DNA:n tunnistamiseksi (ns. non-invasive prenatal testing, NIPT). Kaikki jatkotutkimukset, kuten sikiöseulonnat yleensäkin, perustuvat vapaaehtoisuuteen, ja ennen päätöstä annetaan neuvontaa.

KUVA 1.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seulontakaikututkimuksessa Fetal Medicine Foundationin kriteereiden mukaan mitattu 3,1 mm:n niskaturvotus.



Niskaturvotuksen mittaaminen

Ensimmäisessä seulontakaikututkimuksessa todetaan raskauden sijainti, kesto sekä sikiöiden lukumäärä ja tarkastetaan karkea anatomia. Niskaturvotus mitataan, mikäli äiti on toivonut sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulontaa.

Niskaturvotuksen mittaus on syytä toteuttaa teknisesti oikein, sillä NT-MoM vaikuttaa voimakkaasti 21-trisomian riskilaskentaan. Seulontatutkimuksen suorittajalla tulisi olla riittävä kokemus ja kunkin seulojan tulisi tehdä vuosittain riittävästi tutkimuksia, joskin arviot riittävästä määrästä vaihtelevat välillä 80–400 (18,19). Myös laadunvalvontaan tulisi kiinnittää huomiota.

On osoitettu, että henkilökohtaisten ja yksikökohtaisten NT-MoM arvojen auditointi yhdistettynä henkilökohtaiseen rakentavaan palautteeseen parantaa seulonnan laatua (20). Tämän ns. kvantitatiivisen auditoinnin tulisi olla vuosittaista ja rutiinimaista. Kuvien laadun arviointi (ns. kvalitatiivinen auditointi) on osoittautunut huonommaksi menetelmäksi, sillä arvioijat eivät ole yksimielisiä laadusta (21).

On todettu, että kokematon mittaja mittaa niskaturvotuksen yleensä liian vähäiseksi. Kun mittaustulokset jäävät todellista paksuutta pienemmiksi, seulonta tuottaa väriä negatiivisia (22).

The Fetal Medicine Foundation (FMF) on laatinut niskaturvotuksen mittauksen kriteerit, joita tulisi aina noudattaa (kuva 1):

1. Sikiön tulee olla neutraalissa asennossa keskisagittaalilinjassa
2. Suurennoksen täytyy olla sellainen, että sikiön pää ja ylävartalo täyttävät 75 % ruudusta
3. Niskaturvotus mitataan useamman kerran ja paksuin tulos valitaan
4. Kaliperit tulee asettaa oikein
5. Sikiön iho tulee erottaa sikiökalvoista

FMF ylläpitää internetsivustoa (<https://fetalmedicine.org>), jossa voi suorittaa ilmaiseksi erilaisia sikiöseulontaan liittyviä kursseja.

Niskaturvotus ilmaistaan millimetreinä, mediaanin monikertana tai delta-NT:nä (23). MoM ja delta-NT ottavat huomioon niskaturvotuksen lisääntymisen sikiön kasvaessa, mihin aiemmin käytettiin 95. ja 99. persenttiin raja-arvoja. NT-MoM lasketaan jakamalla mitattu niskaturvotus samankokoisen sikiön normaalin arvon mediaanilla. Delta-NT lasketaan vähentämällä sa-

Neurologinen ennuste on hyvä, kun kromosomisto on normaali eikä lisääntyneeseen niskaturvotukseen liity muita löydöksiä.

mankokoisen sikiön normaalin mediaani mitatusta. NT-MoM 1,5 ja delta-NT 1 mm vastaavat aiemmin käytettyä 95. persentiilin raja-arvoa ja NT-MoM 2,0 ja delta-NT 1,5 mm vastaavat 99. persentiiliä (24).

Kromosomipoikkeavuudet

Lisääntyneen niskaturvotuksen on todettu liittyvän sikiön kromosomipoikkeavuuksiin. Niiden riski kasvaa niskaturvotuksen paksuuden lisääntyessä (taulukko 1). Kromosomistoltaan poikkeavista sikiöistä noin puolella on 21-trisomia, neljänneksellä 13- tai 18-trisomia ja 10 %:lla Turnerin oireyhtymä (12,15). Turnerin oireyhtymään (45 X) liittyy tyypillisesti hyvin paksu niskaturvotus ($\geq 8,5$ mm) tai niin sanottu kystinen hygrooma (12).

Rakennepoikkeavuudet

Kromosomistoltaan normaaleilla sikiöillä lisääntynyt niskaturvotus liittyy suurentuneeseen rakennepoikkeavuuksien riskiin. Sydänviat ovat yleisimpiä rakennepoikkeavuuksia ja niiden esiintyvyys normaaliväestössä on 3,7–6/1 000 (25). Sikiöillä, joiden niskaturvotus on vähintään 3,5 mm, sydänvikojen esiintyvyys on ollut

eri tutkimuksissa 23,3/1 000–107/1 000 (26,27). Niskaturvotukseen liittyy kaiken tyyppisiä sydänvikoja (15,28,29). Muita siihen voimakkaasti yhdistyviä rakennepoikkeavuuksia ovat palleatyrä, munuaisten- ja virtsateiden poikkeavuudet, tukirangan poikkeavuudet ja häiriöt keskilinjän sulkeutumisessa (13,30,31).

Perinnölliset oireyhtymät

Lisääntyneen niskaturvotuksen yhteydessä on raportoitu löytynyneen lukuisia perinnöllisiä oireyhtymiä (4). Koska useimmat oireyhtymät ovat hyvin harvinaisia, niiden yhteyttä lisääntyneeseen niskaturvotuksen on vaikea osoittaa tilastollisesti. Vahvin yhteys on Noonanin oireyhtymällä (32). Sen ilmiäsu vaihtelee potilaskohtaisesti, mutta yleisimpiä muutoksia ovat poikkeavat kasvopiiirteet, sydänviat, lyhytkasvuisuus ja selkärangan epämuodostumat.

Oireyhtymät ovat haaste sikiöaikaisessa diagnostiikassa ja neuvonnassa, koska niiden ilmiäsu ja ennuste voivat vaihdella suuresti ja saman oireyhtymän voivat aiheuttaa useat perimän muutokset. Osa oireyhtymistä aiheuttaa rakennepoikkeavuuksia, jotka voidaan havaita seulontakaikututkimuksessa (esim. monirakulaiset munuaiset ja enkefaloseele Meckelin oireyhtymässä).

Molekyylikaryotyypin määrittäminen auttaa sellaisen oireyhtymien havaitsemisessa, joiden syynä on esimerkiksi perintöaineksen kahdentuma tai häviämä (esim. 22q11.2 deleetio tai duplikaatio). Menetelmällä voidaan löytää poikkeavuus

TAULUKKO 1.

Kromosomipoikkeavuudet 1063 sikiön aineistossa niskaturvotuksen (NT) paksuuden mukaan esitettynä.

NT (mm)	n (%)	Normaalit kromosomit n (%)	Poikkeavuus, kaikki n (%)	Trisomia 21 n (%)	Trisomia 18 n (%)	Trisomia 13 n (%)	45 X n (%)	Muu ¹ n (%)	Ei tietoa n (%)
$\geq 95.$ persentiili	1 063 (100)	831 (78,5)	227 (21,5)	114 (11,0)	39 (3,5)	17 (1,5)	30 (2,5)	27 (2,5)	5 (0,5)
$\geq 95.$ persentiili									
-2,9	329 (31)	303 (93)	24 (7)	13	2	2	2	5	2
3,0–3,9	482 (45)	411 (85)	70 (15)	43	12	4	1	10	1
4,0–4,9	112 (11)	70 (63)	41 (37)	20	7	6	3	5	1
5,0–5,9	49 (5)	24 (49)	24 (49)	12	4	1	3	4	1
$\geq 6,0$	91 (8)	23 (25)	68 (75)	26	14	4	21	3	0

¹4 x triploidia; 3 x 47,XXY; 2 x 48,XXY+21; 2 x 46,XX,del(18)(p11.2); 2 x 47,XXX; 2 x 46,Xxi(18)(g10); 3 x ei-balansoitu translokaatio; 3 x mosaikismi; 1 x 47,XXY; 1 x 47,XX+(12p); 1 x rengaskromosomi 6; 1 x 118-p deleetio mosaikismi; 1 x mikrodeleetio (1)(p36); 1 x del12q21.31q22

TAULUKKO 2.

Sikiön lisääntyneen niskaturvotuksen vaikutus raskauden ennusteeseen. Yhteenveto tutkimuksista.

Tutkimus	n	Niska- turvotus	Kromosomi- poikkeavuudet (%)	Rakenneviat ja perinnölliset oireyhtymät ¹ (%)	Huono ennuste (%)
Souka ym. 1998	4 116	≥ 95. persentiili	- ²	4	6
Souka ym. 2001	1 320	≥ 3,5 mm	- ²	15	23
Äyräs ym. 2013	1 063	≥ 95. persentiili	22	9	11
Pandya ym. 1995	1 015	≥ 3 mm	19	4	8
Bilardo ym. 2007	675	≥ 95. persentiili	33	13	19
Senat ym. 2007	248	≥ 99. persentiili	26	8	18

¹Normaalit kromosomit. ²Kromosomistoltaan poikkeavat suljettu pois tutkimuksesta.

noin 5 %:lta sikiöistä, joilla ei ole todettuja rakennepoikkeavuuksia, mutta joilla niskaturvotus on vähintään 2,0 MoM. Merkitykseltään epäselvät kopiomäärämuutokset aiheuttavat ongelmia vanhempien neuvonnassa, mutta niiden osuus on pieni, noin 1 % (33).

Raskauden ennuste lisääntyneen niskaturvotuksen toteamisen jälkeen

Tutkimukset ja niistä saadut tulokset raskauden ennusteesta lisääntyneen niskaturvotuksen toteamisen jälkeen ovat vaihtelevia (taulukko 2). Niskaturvotuksen paksuudet ja otoskoot vaihtelevat ja osassa tutkimuksista mittaus on tehty

vain niille, joilla on jo taustansa vuoksi lisääntynyt riski sikiön kromosomipoikkeavuuksille.

Neurologinen ennuste

Omassa tutkimuksessa selvitimme 691 lapsen, jolla oli ollut lisääntynyt sikiöaikainen niskaturvotus, neurologista kehitystä. Kaikkien lasten kromosomisto oli normaali, eikä toisessa seulontakaikututkimuksessa ollut löytynyt poikkeavaa. Keskimääräinen seuranta-aika oli 6,5 vuotta. Vaikea neurologisen kehityksen häiriö oli todettavissa 1,7 %:lla lapsista (34).

Samansuuntaisia tuloksia on saatu muissakin tutkimuksissa, joissa lasten neurologista kehitystä on tutkittu lisääntyneen niskaturvotuksen toteamisen jälkeen, joskin seuranta-ajat ovat olleet varsin lyhyitä, keskimäärin kaksi vuotta (14,35–37).

Näin ollen neurologinen ennuste lisääntyneen niskaturvotuksen toteamisen jälkeen ilman muita löydöksiä on hyvä.

Jatkotutkimukset ja neuvonta

Sikiöseulonnessa todettu lisääntynyt niskaturvotus on aina järkytys vanhemmille (38,39). Löydöksen jälkeen annetun neuvonnan tulisi olla täsmällistä, puolueetonta ja perustua tutkimustietoon. Sen pitäisi olla myös helposti ymmärrettävää ja neuvottavien tiedon lähtötason huomioivaa. Vanhemmat päättävät riittävän neuvonnan jälkeen, haluavatko he osallistua jatkotutkimuksiin.

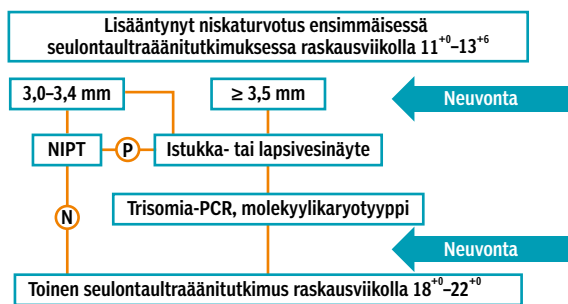
Taulukossa 1 on kuvattu eripaksuisiin niskaturvotuksiin liittyvät kromosomipoikkeavuuksien määrät. Taulukko 3 kertoo terveiden lasten osuuden omassa tutkimuksessa niistä sikiöistä, joilla oli eri verran lisääntynyt niskaturvotus, normaalit kromosomit ja normaali löydös keskiraskauden rakennekaikututkimuksessa (40).

Lisääntyneen niskaturvotuksen toteamisen jälkeen tarjottavat jatkotutkimukset vaihtelevat. Kuvaamme tässä tämänhetkisen käytännön HUS:n Sikiölääketiiteen keskuksessa (kuvio 2). Niskaturvotuksen ollessa 3,0–3,4 mm vanhemmat saavat valita äidin verestä otettavan tarkemman seulontatutkimuksen (NIPT) ja invasiivisten tutkimusten (istukkabiopsia, lapsivesitutkimus) väliltä. Positiivinen NIPT-tulos varmistetaan aina invasiivisella tutkimuksella. Kun niskaturvotusta on vähintään 3,5 mm, NIPT-tutkimusta ei tarjota vanhemmille, koska

KUVIO 2.

Sikiön lisääntyneen niskaturvotuksen jatkotutkimukset HUS:n Sikiölääketiiteen keskuksessa.

N = normaali, P = poikkeava, NIPT = non-invasive prenatal testing



TAULUKKO 3.

Kromosomistoltaan normaaleiden lasten pitkäaikaisennuste lisääntyneen sikiöaikaisen niskaturvotuksen (NT) jälkeen. Seuranta-aika keskimäärin 6,5 vuotta.

NT (mm)	n (%)	Suotuisa ennuste n (%)	Huono ennuste ¹ n (%)
95. persenttiili – 2,9	291 (38)	277 (95)	14 (5)
3,0–3,9	384 (51)	354 (92)	30 (8)
4,0–4,9	63 (8)	58 (92)	5 (8)
5,0–5,9	17 (2)	16 (94)	1 (6)
≥ 6,0	8 (1)	4 (50)	4 (50)
Kaikki	763	709 (93)	54 (7)

¹vaikea rakenneviika, vaikea neurologisen kehityksen häiriö, perinnöllinen oireyhtymä.

tällöin positiivisten tulosten osuus on suuri ja tulosten odotteluun menisi tarpeettoman pitkä aika.

Otetusta näytteestä käynnistetään trisomia-PCR ja samanaikaisesti lisäksi molekyylikaryotyypit tutkimus, mikäli vanhemmat sitä neuvonnan jälkeen toivovat. Trisomia-PCR on huomattavasti nopeampi ja halvempi kuin molekyylikaryotyypit tutkimus. Mikäli trisomia-PCR-tutkimuksen tulos on poikkeava, ei molekyylikaryotyypit tutkimusta jatketa.

Rakennekaikututkimus raskausviikolla 18⁺⁰–21⁺⁶ järjestetään erikoislääkärin vastaanotolle, mikäli niskaturvotusta on vähintään 3,5 mm. Tällöin kiinnitetään erityistä huomiota sydämen rakenteisiin ja ne tarkastaa tarvittaessa myös lasten kardiologi. Mikäli niskaturvotusta on ollut vähemmän kuin 3,5 mm, sikiön rakennetutkimuksen tekee kättilö normaalin seulon-takäytännön mukaan.

Lopuksi

Lisääntynyt niskaturvotus raskausviikoilla 11⁺⁰–13⁺⁶ kertoo kohonneesta kromosomipoikkeavuuksien, muiden rakennepoikkeavuuksien ja perinnöllisten oireyhtymien riskistä. Mitä paksumpi niskaturvotus, sitä suurempi riski.

Sikiöseulonnat toteutuvat nykyään Suomessa kansallisen asetuksen mukaisesti, mutta kansallista seulon-tarekisteriä ei ole olemassa. Rekisteri helpottaisi sikiöseulontaan liittyvän tutkimuksen tekemistä olennaisesti. ●

Kiitämme kaikukuvasta kättilö Heli Kaukolaa Jorvin sairaalan äitiyspoliklinikalta.

SIDONNAISUUDET

Outi Äyräs: Apurahat (Aivosäätiö, Arvo ja Lea Ylppö -säätiö, Lääketieteen säätiö, Orion Farnos tutkimussäätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö).
Marianne Eronen ja Vedran Stefanovic: Ei sidonnaisuuksia.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

Increased nuchal translucency at the first-trimester screening ultrasound examination

OUTI ÄYRÄS
M.D., Senior Physician
Hospital District of Helsinki and
Uusimaa (HUS) Women's Hospital

MARIANNE ERONEN
VEDRAN STEFANOVIC

Increased nuchal translucency at the first-trimester screening ultrasound examination

Nuchal translucency (NT) is a sonolucent area at the back of the neck of a fetus. It is visible at the first-trimester screening ultrasound examination at 11⁺⁰–13⁺⁶ weeks of gestation. Some NT is detectable in virtually all fetuses, but increased NT (≥ 3 mm) is associated with an increased risk for chromosomal and structural defects and genetic syndromes. After the detection of increased NT parents are offered further diagnostic work-up to rule out aneuploidies: invasive testing by chorionic villus sample or amniocentesis or non-invasive prenatal testing. Ultrasound examination at second trimester is offered to detect possible structural defects. If the fetus is euploid and no structural defects are diagnosed during the pregnancy the prognosis is favourable: 96% of children are healthy at discharge from the delivery hospital and 93% are not suffering from any major structural defects or neurodevelopmental disorders at the age of 6.5 years. These facts should be included in the parental counselling.

KIRJALLISUUTTA

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
2. Wilson RD, Venir N, Farquharson DF. Fetal nuchal fluid-physiological or pathological in pregnancies less than 17 menstrual weeks. *Prenat Diagn* 1992;12:755-63.
3. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
4. 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.
5. Mula R, Grande M, Bennasar M, Crispi F, Borobio V, Martinez JM ym. Further insights into diastolic dysfunction in first-trimester trisomy-21 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:205-10.
6. Burger NB, Bekker MN, Kok E, De Groot CJM, Martin JF, Shou W ym. Increased nuchal translucency origins from abnormal lymphatic development and is independent of the presence of a cardiac defect. *Prenat Diagn* 2015;35:1278-86.
7. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: Possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:265-8.
8. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.
9. Farina A, Volinia S, Arcelli D, Francioso F, Desanctis P, Zucchini C ym. Evidence of genetic underexpression in chorionic villi samples of euploid fetuses with increased nuchal translucency at 10-11 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2006;26:128-33.
10. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-6.
11. Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:238-40.
12. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006;107:6-10.
13. Souka AP, Krampf 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.
14. 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.
15. Ayras O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: A retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn* 2013;33:856-62.
16. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: The results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
17. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
18. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: A meta-analysis. *Prenat Diagn* 2008;28:1094-104.
19. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: Training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:192-5.
20. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG ym. First-trimester trisomy screening: Nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:353-9.
21. Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:641-4.
22. Koster MPH, Wortelboer EJ, Engels MAJ, Stoutenbeek PH, Elvers LH, Visser GHA ym. Quality of nuchal translucency measurements in the Netherlands: A quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:136-41.
23. Biagiotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariati E. Comparison between two methods of standardization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:248-52.
24. Maymon R, Tercanli S, Dreazen E, Sartorius G, Holzgreve W, Herman A. Comparison of pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency (NT) expressed in NT MoM or delta-NT. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:477-81.
25. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
26. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ ym. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1357-61.
27. 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.
28. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:154-7.
29. Clur SA, Mathijssen IB, Pajkrt E, Cook A, Laurini RN, Ottenkamp J ym. Structural heart defects associated with an increased nuchal translucency: 9 years experience in a referral centre. *Prenat Diagn* 2008;28:347-54.
30. Souka AP, Snijders 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.
31. Timmerman E, Pajkrt E, Maas SM, Bilardo CM. Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: Strong association with orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:427-32.
32. Pergament E, Alamillo C, Sak K, Fiddler M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2011;31:307-10.
33. Grande M, Jansen F, Blumenfeld J, Fisher A, Odibo A, Haak M ym. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:650-8.
34. Ayras O, Eronen M, Tikkanen M, Rahkola-Soisalo P, Paavonen J, Stefanovic V. Long-term neurodevelopmental outcome of children from euploid pregnancies with increased nuchal translucency in the first trimester screening. *Prenat Diagn* 2015;35:362-9.
35. Senat MV, Bussières L, Couderc S, Roume J, Rozenberg P, Bouyer J ym. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:53.e1-6.
36. Mula R, Gonce A, Bennasar M, Arigita M, Meler E, Nadal A ym. Increased nuchal translucency and normal karyotype: Perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:34-41.
37. Miltoft CB, Ekelund CK, Hansen BM, Lando A, Petersen OB, Skovbo P ym. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:28-33.
38. Chueh HY, Cheng PJ, Shaw SW, Lin CT, Hsu JJ, Hsieh TT. Maternal anxiety about first trimester nuchal translucency screening and impact of positive screening results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1437-41.
39. Kowalczyk I, Huber G, Lammers C, Brunk J, Bieniakiewicz I, Gembruch U. Anxiety scores before and after prenatal testing for congenital anomalies. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:126-9.
40. Ayras O, Eronen M, Tikkanen M, Rahkola-Soisalo P, Paavonen J, Stefanovic V. Long-term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:541-6.