

■ Orijinal Makale

İkinci Trimester Nukal Fold Kalınlık Artışı Saptanan Gebeliklerin Sonuçları

Outcomes of Pregnancy with Thickened Nuchal Fold In The Second Trimester

Hasan Süt*¹, Erdal Şeker¹, Coşkun Ümit¹, Mustafa Koçar¹, Esra Özkavukçu², Acar Koç¹

¹Ankara Üniversitesi, Ankara Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Ankara Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İkinci trimesterde nukal fold (NF) kalınlık artışı saptanan fetüslerin antenatal ve doğum sonrası sonuçlarını ortaya çıkartmak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014- Ocak 2021 yılları arasında ayrıntılı ultrasonografi için başvuran gebelerden NF kalınlığı saptanan 45 gebe çalışmaya alındı. NF kalınlık artışı saptanan tüm gebelere amniyosentez (A/S) önerildi. A/S'yi kabul etmeyen gebelerin bebeklerinde doğum sonrası anormal bulgu saptanması durumunda genetik test istendi. Ayrıca NF kalınlık artışı saptanan gebelere fetal ekokardiyografi dahil olmak üzere ayrıntılı ultrasonografi yapıldı. Antenatal ve doğum sonrası eşlik eden yüz anomalileri, kardiyovasküler, kraniyal, gastrointestinal, genitoüriner ve iskelet sistemi patolojiler kaydedildi.

Bulgular: NF kalınlık artışı saptanan 45 hastadan 13'üne antenatal genetik test (9 A/S, 4 koriyon villus örneklenmesi (CVS)) yapıldı. Üç hastada antenatal, üç hastada postnatal olmak üzere 6 (%13,3) hastada genetik anormallik saptandı. Bu fetüslerden %6,6'sında Trizomi 21 (n:3, biri mozaizm), %2,2'sinde (n:1) ring 18 kromozom saptandı. Ayrıca bir Noonan Sendromu ve bir Genito-pateller Sendromlu hastaya postnatal tanı konuldu.

Fetüslerden %28'inde izole NF kalınlığı saptandı. Bu fetüslerde kromozomal ve yapısal anomali saptanmadı. Gebelerin %30'unda (14/45) kardiyovasküler sistem anomalisi, %20'inde (9/45) yüz anomalisi, %18'inde (8/45) genitoüriner sistem, %13'inde (6/45) kraniyal, %11'inde (5/45) ekstremitte anomalisi saptandı.

Sonuç: Nukal fold kalınlık artışı saptanan gebelere ayrıntılı ultrasonografi yapılmalı ve genetik inceleme önerilmelidir. Eşlik eden ultrasonografik bulgu saptanması durumunda kromozomal anomali ihtimali artmaktadır. Ancak izole NF kalınlık artışı saptanması durumunda kromozomal anomali riski düşüktür. Ayrıca genetik inceleme sonucu kromozomal anomali saptanmasa bile, hastalar postnatal dönemde olası kardiyak, kraniyal, genitoüriner ve iskelet sistemi patolojileri açısından bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nukal fold kalınlık artışı; antenatal tanı; fetal anomali; ultrasonografi

Abstract

Aim: To reveal the results of prenatal diagnoses and pregnancy outcomes of fetuses with thickened nuchal fold (NF) in the second trimester.

Material and method: Among the pregnant women who applied for detailed ultrasonography between January 2014 and January 2021, 45 pregnant women with thickened NF were included in the study. Amniocentesis (A/S) was recommended to all pregnant women with thickened NF. Genetic testing was requested in case of abnormal findings after delivery in the babies whose mothers did not accept A/S. In addition, detailed ultrasonography, including fetal echocardiography, was performed on pregnant women with thickened nuchal fold NF, and accompanying facial dismorfism, cardiovascular, cranial, gastrointestinal, genitourinary, and skeletal system pathologies were recorded.

Results: Antenatal genetic testing was performed in 13 (9 A/S, 4 chorionic villus sampling (CVS)) of 45 patients with thickened NF. Genetic abnormality was found in a total of 6 patients (13.3%), antenatal in three patients and postnatal in three patients. Of these fetuses, trisomy 21 was found in 6.6% (n:3, one mosaicism), and ring 18 chromosome was found in 2.2% (n:1). In addition Noonan syndrome (n:1) and Genito-pateller syndrome (n:1) was diagnosed in postnatal period.

Thickened NF was isolated in 28 percent of the fetuses. No chromosomal or structural anomaly was detected in these fetuses. Cardiovascular system anomaly in 30% (14/45) of pregnant, facial anomalies in 20% (9/45), genitourinary system in 18% (8/45), cranial system in 13% (6/45) and 11% (5/45) extremity anomalies were detected.

Conclusion: Detailed ultrasonography should be performed in pregnancy with thickened NF and genetic examination should be recommended. The possibility of chromosomal anomaly increases in case of accompanying ultrasonographic anormal finding. In case of isolated thickened NF, however, the risk of chromosomal anomaly is low. In addition, even if chromosomal anomaly is not detected as a result of genetic examination, patients should be informed about possible cardiac, cranial, genitourinary and skeletal system pathologies in postnatal period.

Keywords: Thickened nuchal fold; prenatal diagnosis; fetal anomaly; targeted ultrasonography

1. Giriş

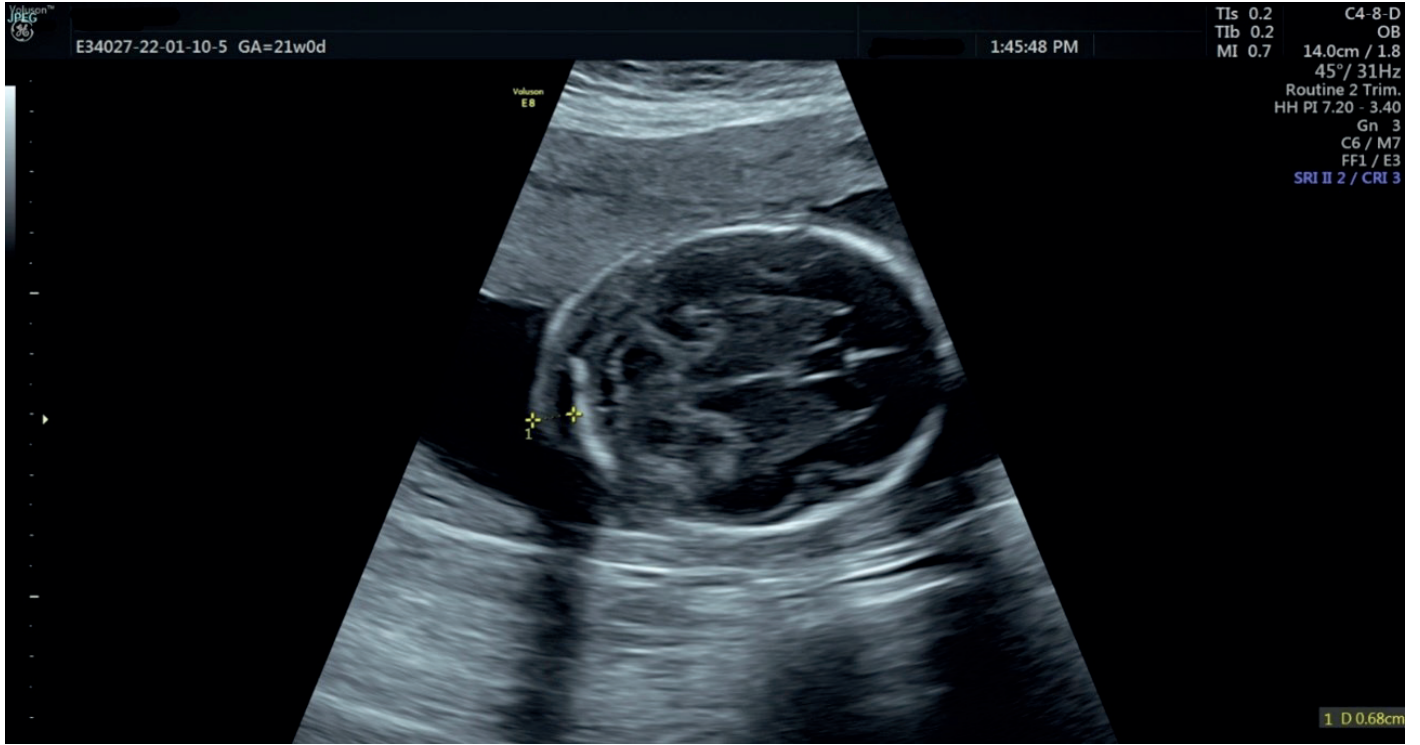
İkinci trimesterde nukal fold (NF) kalınlığının ölçümü, şüpheli Trizomi 21 vakalarının tanımlanması için en hassas ve spesifik izole ultrason belirteçlerinden biri olarak kabul edilir (1). NF ilk olarak 1985 yılında Benacerraf ve arkadaşları tarafından Down sendromu belirteçlerinden bir olarak tanımlanmıştır (2). 14 ile 18. gebelik haftalarında 5 mm veya 18 ile 28. gebelik haftalarında 6 mm'den büyük bir NF ölçümü, Down sendromu için belirgin bir risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (3, 4). Trizomi 21 için ikinci trimester belirteçleriyle ilgili çalışmaların ele alındığı bir meta-analizde, "kalın" bir NF için pozitif olasılık oranının 19,18 olduğu gösterildi (5). Ayrıca literatüre baktığımızda gebeliklerin %1,4'ünde NF kalınlık artışı görülmüştür ve bu fetüslerden %11,42 'sinde anormal genetik test sonuçları saptanmıştır (6).

NF kalınlık artışı ve Down sendromu arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut büyük miktarda veri olmasına rağmen, az sayıda çalışma NF kalınlık artışı ile diğer kromozomal kusurlar arasındaki ilişkileri ve hatta bunların sonuçlarını incelemiştir. Kalın NF saptanan fetüsü olan ebeveynler, prognoz hakkında daha fazla bilgi edinmek istemektedirler.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, hastanemize başvuran ikinci trimesterde kalın NF saptanan fetüslerin doğum öncesi tanımlarını ve gebelik sonuçlarını ortaya koymaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniği'ne Ocak 2014-Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran ve kliniğimizde ayrıntılı ultrasonografileri yapılan 16-24. gebelik haftaları arasında olan gebeler dahil edildi. Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 102-76-22 numaralı 10.02.2022 tarihli onay alındı. Nukal fold kalınlık artışı saptanan gebelere genetik tanı testi olarak daha önce başka bir nedenle koriyon villus (CVS) örneklenmesi yapılan hastalar dışında amniyosentez önerildi. Genetik incelemeyi kabul eden hastaların sonuçları takip edildi. Kabul etmeyen anne bebeklerinden doğum sonrası kromozomal anomali bulgusu saptanan bebeklerden genetik test istendi. Trizomi 21'li fetüslerde kromozomal anomaliyi düşündürecek ek ultrasonografik belirteçler olup olmadığı; kalın NF saptanan vakalarda bu bulgunun izole bir belirteç olup olmadığı araştırıldı. Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG) renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile en az 10 yıllık deneyimi olan beş uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. Aksiyel kesitte; fetal başın kavum septi pellusidi, lateral ventriküllerin atriyumları, serebral pediküller ve serebellar hemisferleri gösteren transserebellar düzlemi görüntülendi ve kaliperler oksipital kemiğin dış kenarından üstteki derinin dış kenarına yerleştirilerek yaklaşık



Resim 1. Nukal Fold Ölçümü

30 derece ile nukal fold kalınlığı ölçüldü (Resim-1). 16-18. gebelik haftaları arasında NF kalınlığı 5 mm'den, 18-24 haftaları arasında 6 mm'den büyük ölçülen gebelere amniyosentez ile genetik tanı testi önerildi. İlk trimesterde koriyon villus örnekleme yapılan gebelere ek girişim yapılmadı. Amniyosentez veya CVS yapılan ve normal karyotip olarak raporlanan hastalara mikroarray çalışması önerildi. Kabul eden hastalarda materyalden mikroarray çalışıldı. NF kalınlık artışı saptanan Trizomi 21'li fetüslerde bunun izole bir bulgu olup olmadığı, eşlik eden diğer ultrasonografik bulgularla birlikteliğine bakıldı. Gebelik ve doğum sonrası kardiyak ve eşlik eden diğer sistem anomalileri dökümente edildi. Hastaların doğum sonrasındaki bilgilerine tıbbi kayıtlarından ve telefon görüşmesi ile ulaşıldı. Ayrıntılı ultrasonografileri kliniğimizde yapılmayan, nukal fold kalınlığı normal olan ve çalışmaya onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standart deviasyon ile tanımlandı. Tanımlayıcı istatistik parametreleri ile gebelerin ve bebeklerin ortalama tanı konulduğu hafta, doğum haftası, bebeklerin doğum verileri incelendi. İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 26.0 for Windows, Chicago, IL) ile yapıldı.

3. Bulgular

Çalışmamıza Ocak 2014-Ocak 2021 tarihleri arasında kliniğimizde 16-24. haftalar arasında yapılan 2. düzey fetal anomali taramasına başvuran gebelerden 45 tanesinde artmış NF saptandı. Bu gebelerin yaş ortalaması $29,7 \pm 5,6$, ortalama tanı haftası 21 hafta 1 gün $\pm 2,1$ olarak saptandı. Ortalama doğum haftası 37 hafta 5 gün $\pm 3,6$, ortalama doğum kilosu $3186 \text{ gr} \pm 714$, doğumdaki boy ortalaması $49,8 \text{ cm} \pm 2,2$ olarak saptandı. Doğan bebeklerin %55' i erkek (25/45), %45' i kız (20/45) idi (Tablo-1).

Termine edilen bebekler hariç sekiz bebek (%18) 37. gebelik haftasından önce doğdu. Sezaryen doğum oranı %55' idi. NF artışı saptanan tüm gebelere amniyosentez önerildi. Bu hastalardan dördüne ilk trimesterde kistik higroma nedeniyle CVS yapılmıştı. Bu dört hastadan ikisine ayrıca mikroarray çalışıldı. Tüm CVS'ler normal karyotip izlendi ve klinik önemi olan bir mikroarray sonucu saptanmadı. 9 gebeye amniyosentez yapıldı. Bu hastalardan üçünde sayısal kromozomal anomali (Trizomi 21, mozaik Trizomi 21, ring 18 kromozomu) izlendi. Girişimsel işlemi kabul etmeyen gebelerden doğum sonrası üç bebekte anomali şüphesiyle yapılan genetik incelemede bir bebekte Down Sendromu, bir bebekte Genito-pateller Sendrom saptandı. Ayrıca amniyosentez sonucu normal karyotip olarak raporlanan bir bebekte Noonan Sendromu tanısı konuldu (Tablo-2). Bu fetüslerin %28' inde (13/45) artmış NF dışında ek

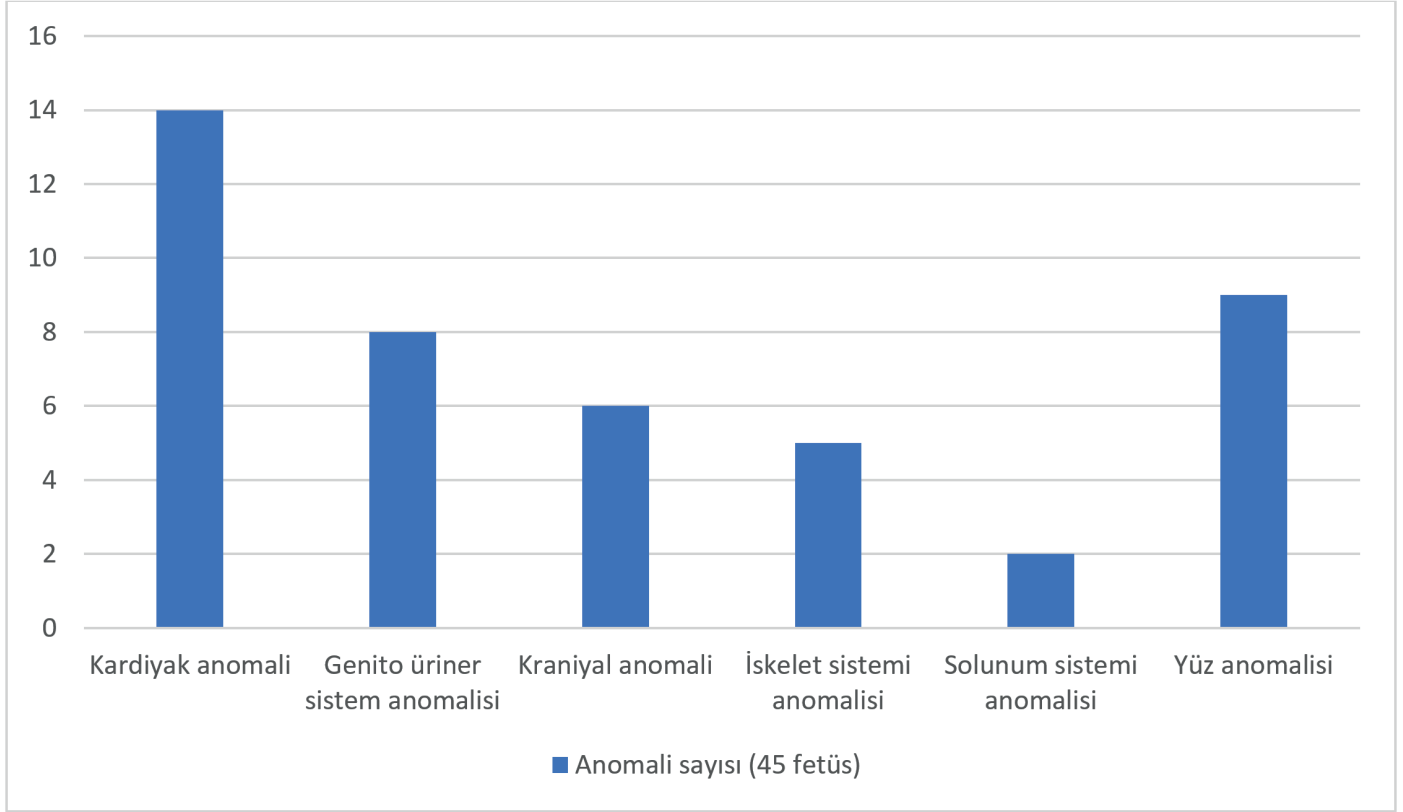
Tablo 1. Demografik Veriler		
	Ortalama ± Standart sapma	Aralık (min-max)
Anne yaşı	29,7 ± 5,6	17-42
NF	6,7 ± 0,9 mm	5,0-10,0 mm
Tanı haftası	21 hafta ± 2,1	17-24 hafta
Doğum haftası	37 hafta 5 gün ± 3,6	27+4 - 41+0 hafta
Doğum kilosu	3186 ± 714 gr	1195-4230 gr
Doğumdaki boy	49,8 ± 2,2 cm	42-53 cm
Apgar 1. dk	7,4 ± 1,9	2-9
Apgar 5. dk	9,0 ± 1,7	5-10
Baş çevresi	35 ± 2,4 cm	30-43 cm
C/S ile doğum	25	
Kız cinsiyet	20	

anomali görülmedi. Kalın NF saptanan 45 fetüsten 14 tanesinde (%30) en az bir kardiyak patoloji saptandı. En sık görülen kardiyak patoloji 6 fetüste saptanan ekojenik intrakardiyak odak (EİO) idi. Ayrıca üç fetüste perimembranöz ventriküler septal defekt (VSD), bir fetüste müsküler VSD, üç fetüste triküspit yetmezliği

(TY), iki fetüste aort kapak darlığı, bir fetüste de persistant sol süperior vena kava saptandı (PSSVC). 8 fetüste genitoüriner sistem anomalisi (%18) izlendi. Bunlardan 7'sinde pelviyektazi ve birinde renal agenezi saptandı. Postnatal renal agezisinden şüphelenilen bebeğe yapılan üriner ultrasonografisinde ektopik yerleşimli böbrek olduğu tespit edildi. 4 fetüste yüz profilde düzleşme ve 5 fetüste nazal kemik hipoplazisi olmak üzere 9 (%20) fetüste yüz anomalisi saptandı. 3 fetüste brakisefali, 2 fetüste megasisterna magna ve 1 fetüste koroid pleksüs kisti olmak üzere 6 fetüste (%13) kranial sinir sistemi patolojisi saptandı. 5 fetüste (%11) 1 pes ekinovarus, 1 klinodaktili, 3 kısa femur olmak üzere ekstremitte anomalisi saptandı. Gastrointestinal sistem anomalisi ise saptanmadı (Şekil-1).

Doğum sonrası 41 hastaya sistem üzerinden veya telefon ile ulaşıldı. Ring 18 kromozomu saptanan bir gebelik termine edildi. Trakeostomi ve solunum sıkıntısı olan bir bebeğin 4 yaşında olduğu, persistant sol süperior vena kava ve perimembranöz VSD saptanan diğer bir bebeğin operasyon sonrası yenidoğan döneminde kaybedildiği tespit edildi. 8 bebek kardiyovasküler, 2 bebek göğüs hastalıkları, bir bebek genitoüriner sistem hastalığı, 2 bebek nörolojik bozukluk ve 3 bebek gelişim bozukluğu nedeniyle pediatri tarafından takip ediliyor.

Tablo 2. Genetik Anomali Saptanan Vakalar							
Vaka	Sendromik vakalar	Anne yaşı	NF	Ek Bulgu	Antenatal genetik tanı	Mevcut durumu	Postnatal tanı
1.	Ring 18 kromozomu	30	7mm	Anormal kardiyak bulgular	A/S 46,XY,r(18)	Terminasyon	-
2.	Mozaik tri21	34	5mm (17. Haftada)	Brakisefali, nazal hipoplazisi, kısa femur	A/S 46/47,XX,+21	4 yaş, sistemik bulgu yok, gelişimsel bozukluk	-
3.	Down sendromu	23	6,5 mm	Hiperekojen kardiyak odak+ triküspit yetmezliği	Yok	3,5 yaş, PDA kapatılması, pulmoner stenoz nedeniyle opere	47,XY,+21
4.	Down sendromu	31	6,2mm	Brakisefali +nazal kemik aplazisi+ klinodaktili	A/S 47,XX,+21	7 yaş, opere ASD+VSD kardiyoloji takipli	-
5.	Noonan sendromu	19	6,5mm	Megasisterna magna	A/S normal, ARRAY normal	3 yaş, laringomalazi +ASD+VSD+HKMP+ Noonan sendromu 1 yaşından sonra takibi yok	Noonan sendromu, PTPN11 Heterozigot mut., 12q24
6.	Genito-pateller sendrom	18	7,3mm	Perimembranöz VSD, hiperekojen kardiyak odak, atrofik böbrek, düz yüz profili	Yok	2,5 yaş, Perimembranöz VSD, küçük sekondum ASD, inmemiş testis, ektopik böbrek, atipik yüz görünümü, mikro penis	Genito-pateller sendrom, KAT6B Heterozigot mut. 10q22.2



Şekil 1. Eşlik Eden Sistem Anomaliler

4. Tartışma

NF artışının fizyolojik nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. J. Miguelez ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada ilk trimester ense kalınlığı (NT) ve ikinci trimester NF ölçümleri arasında bir korelasyon bulundu. Kalın NF; artan NT ile aynı hipotezlerin bazılarını paylaşabilir. Artan NT kalınlığı, anöploidiler (Trizomi 21, 18 ve 13, triploidi ve X monozomi) ve segmental kromozom anormallikleri gibi genomik dengesizliklerin ortak bir fenotipik ifadesine karşılık gelir (7). Artmış NT'ye benzer şekilde, bir ultrason yumuşak belirteci olarak bir NF kalınlık artışı, yüksek oranda Trizomi 21 ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da 5 fetüste ilk trimesterdeki kistik higromaya sekonder artmış NF saptandı. Regrese kistik higroma olarak raporlandı.

İkinci trimester sonografik belirteçlerin her birinin insidansı Trizomi 21'li fetüslerde öploid fetüslere göre daha yüksektir. 2013 yılında yayınlanan bir metaanalizde Trizomi 21 için pozitif olabilirlik oranı (LR+) intrakardiyak ekojenik odak ve kısa femur veya humerus için yaklaşık 5, ekojenik bağırsak ve hafif hidronefroz için yaklaşık 10, artmış ense kalınlığı ve aberrant sağ subklavian arter (ARSA) için 20 ve ventrikülomegali ve nazal kemiğin küçük veya aplazisi için yaklaşık 25 idi (5). 2021 yılında yayınlanan bir metaanalizde NF kalınlık artışı izole saptandığında pozitif olabilirlik oranı 3,8 olarak hesaplanmış ve bu hastalara

non-invaziv hücre dışı DNA bakılması dışında invaziv test gerekliliği önerilmemiştir (öneri grade-1B düzeyinde: güçlü öneri-orta kalitede kanıt) (8). Bizim çalışmamızda hücre dışı DNA bakılan hasta bilgisine ulaşamadı. Fakat izole NF kalınlık artışı saptan 13 hastanın (%28) hiçbirinde anormal genetik sonuç saptanmadı.

NF kalınlığı saptanan 72 fetüsün karyotip ve/veya array ile incelendiği bir retrospektif çalışmada Trizomi 21'in %2,8, Turner sendromunun %2,8, Trizomi 13'ün %1,4, patojenik copy number variant (CNV)'lerin %6,9 ve diğer kromozom anormalliklerinin %2,8 olduğunu gösterilmiş (9). Başka bir çalışmada 149 kalın NF saptanan fetüslerden 17'sinde (%11,5) anormal genetik sonuç saptandı (6). Bizim çalışmamızda 45 NF kalınlık artışı olan fetüslerden 6'sında (%13,3) anormal genetik sonuç saptandı. Bu fetüslerden %6,6'ında Trizomi 21 (2 Trizomi 21, 1 mozaik Down), %2,2'inde ring 18 kromozomu ayrıca bir Noonan sendromu, bir Genito-pateller sendromlu hastaya postnatal tanı konuldu.

Nukal fold kalınlığı, anöploidi veya kromozomal yapısal anormalliklerden bağımsız olarak çoğunun çeşitli yapısal anormallikler ile ilişkili olduğu açıktır. Genetik anomali saptanmayan 39 fetüsten 10 fetüste (%25,6) en az bir kardiyovasküler, 6 fetüste (%15,3) en az bir yüz anomalisi, 8 fetüste (%20) genitoüriner patoloji, 3 fetüste merkezi sinir

sistemi patolojisi, 3 fetüste iskelet anomalisi ve 2 fetüste de solunum sistemi patolojisi saptandı. Ayrıca NF kalınlığı ve eşlik eden Down sendromu belirteçleri nedeniyle amniyosentez ve array çalışılan vaka-5 postnatal genetik inceleme sonucu Noonan sendromu tanısı almıştır. Antenatal çalışılan A/S ve CVS materyalinin normal karyotip olarak sonuçlandığı durumlarda eşlik edebilecek genetik ve yapısal anormallikler hakkında aile bilgilendirilmeli ve genetik konsültasyon planlanmalıdır.

Olumsuz gebelik sonuçları, tamamlanmış 37 haftadan önce erken doğum, intrauterin fetal ölüm (IUFD) ve fetal büyüme kısıtlaması (IUGR) olarak tanımlandı. 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada genetik anomaliler dışlandığında NF kalınlık artışının olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilgisi olmadığı saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda sekiz bebek (%18) 37 gebelik haftasından önce doğdu. Terminasyon yapılan fetüs dışında intrauterin fetal ölüm hiçbir fetüste gözlenmezken, iki bebekte IUGR gelişti. Bizim çalışmamızda bir kontrol grubumuz olmadığı için olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilgili bir yorum yapamamaktayız.

Vakalarımız belirli bir tarih aralığını kapsayan ayrıntılı ultrasonografide NF kalınlık artışı görülen hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle, çalışma vakalarımız daha geniş popülasyonu uygun şekilde temsil etmeyebilir ve bunu çalışmanın sınırlaması olarak kabul ediyoruz.

5. Sonuç

Nukal fold kalınlık artışı saptanması durumunda eşlik eden anatomik ve yapısal anomalilere yönelik ayrıntılı ultrasonografi yapılmalıdır. Özellikle NF kalınlık artışı yapısal anormallikler ile ilişkili olduğunda, yüksek bir Trizomi 21 riski ve diğer kromozomal anormallikler ile ilişkilidir. Genetik inceleme sonucu kromozomal anomali saptanmayan hastalar kardiyak, kraniyal, genitoüriner ve iskelet sistem patolojileri hakkında bilgilendirilmelidir. İzole saptanması durumunda kromozomal ve yapısal anomali saptanması ihtimali düşüktür.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: HS, AK, veri toplama; EŞ, CÜ, MK, EÖ; sonuçların analizi ve yorumlanması: HS, EŞ, CÜ, MK, EÖ; araştırma metnini hazırlama: HS, AK. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 102-76-22/10.02.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: HS, AK, data collection; EŞ, CÜ, MK, EÖ; analysis and interpretation of results : HS, EŞ, CÜ, MK, EÖ; draft manuscript preparation: HS, AK. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine, Human Research Ethics Committee (Protocol no. 102-76-22/10.02.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Benacerraf BR, editor The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94
2. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Apr 15;151(8):1078-9.
3. Borrell A, Costa D, Martinez JM, et al. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):45-9.
4. Borrell A, Costa D, Martinez J, Delgado R, Farguell T, Fortuny A. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat Diagn.* 1997 Jan;17(1):23-9.
5. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon L, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):247-61
6. Soni S, Rochelson B, Blitz MJ, Vohra N, Pessel CD. Second trimester nuchal fold thickness and pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2018;218(1):S166-S7.
7. Miguelez J, De Lourdes Brizot M, Liao AW, De Carvalho M, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):274-8.
8. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR, Medicine SfM-F. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series# 57: Evaluation and Management of Isolated Soft Ultrasound Markers for Aneuploidy in the Second Trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):B2-B15.
9. Li L, Fu F, Li R, Liu Z, Liao CJM. Prenatal diagnosis and pregnancy outcome analysis of thickened nuchal fold in the second trimester. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(46):e13334.