

Düşük Riskli Gebelerde İkinci Trimester Ultrason Taraması: Tersiyer Merkez Sonuçları Detailed Second Trimester Ultrasound Examination in Low Risk Pregnancies: A Tertiary Center Experience

Aybike TAZEGÜL PEKİN¹, Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU¹, Setenay Arzu YILMAZ¹,
Barat Berrin GENÇOĞLU BAKBAK², Çetin ÇELİK¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Konya, Türkiye

² Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Konjenital anomaliler, morfogenez sırasında, anormal gelişim sonucu meydana gelen fetal yapısal ve işlevsel anomalileri içerir. Yeni doğanların % 2-3'ünde majör konjenital anomali bulunmaktadır. Majör anomaliler, preterm doğumlardan sonra fetal mortalite ve morbiditenin en önemli ikinci sıklıktaki sebebidir. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde prenatal dönemde saptanan fetal anomalilerin tiplerini, insidans ve prognozlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz gebe polikliniğinde takipleri yapılan ve riskli gebelik polikliniğine minör marker varlığı, aile hikâyesi, ileri anne yaşı gibi çeşitli endikasyonlar ile refere edilmiş olan 2640 hastanın detaylı ultrason sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 2640 hastanın 93'ünde (%3.5) toplam 107 majör konjenital anomali tespit edildi. En sık anomali tespit edilen sistem merkezi sinir sistemi olup (%34.6), bu grupta en sık ventrikülomegali ve hidrosefali (15/37) saptandı. İkinci sıklıkta kardiyak anomaliler saptanın iken, bu grupta en sık karşılaşılan malformasyon ise septal defektler idi (9/21). Majör fetal anomalisi bulunan fetusların %79.4'üne (85) 18-23 hafta detaylı ultrason taramasında tanı konuldu.

Sonuç: Majör fetal yapısal anomalilerin büyük bir bölümü 18-23 haftalar arasında yapılacak detaylı ultrason değerlendirmesi ile tanımlanabilmekte ise de, yeterli görüntülemenin sağlanamadığı olgularda 3. trimesterde yapılacak tekrar değerlendirmeler ile prenatal dönemde olguların % 90'dan fazlasına tanı konulabilir.

Anahtar Kelimeler: 18-23 hafta ultrasonografisi, majör fetal anomali, prenatal tanı

ABSTRACT

Aim: Congenital anomalies are abnormal deviations from the standard type during morphogenesis that include fetal structural and functional abnormalities. A major congenital anomaly affects 2-3% of newborn babies. Major congenital anomalies are second major causes of prenatal mortality and morbidity after preterm birth. The aim of this study is to evaluate the anomaly type, incidence and prognosis of pregnancies which were found to have congenital anomaly during prenatal period.

Material and Methods: The detailed ultrasound results of 2640 pregnant women who were followed at our hospital and as well as pregnant women referred to high-risk pregnancy clinic for various indications such as minor marker presence, family history and advanced maternal age were evaluated retrospectively

Results: A total of 107 major congenital anomalies were detected in 93 (3.5%) patients. The most common abnormality was detected in central nervous system (34.6%) and the most common abnormalities in this group were ventriculomegaly and hydrocephalus (15/37). The second most common malformations were detected in cardiovascular system. In this group septal defects were the most frequent malformations (9/21). 79.4% (85) of fetuses with major fetal anomalies were diagnosed in 18 to 23 weeks detailed ultrasound scan.

Conclusion: A large proportion of major fetal structural anomalies can be identified with 18-23 week detailed ultrasound evaluation; however, in cases whom, adequate visualization cannot be provided at second trimester, with the re-evaluation in the 3rd trimester, more than 90% of patients can be diagnosed in prenatal period.

Key Words: 18-23 week ultrasound, major fetal anomalies, prenatal diagnosis

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Aybike Tazegül Pekin

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Konya, Türkiye

Tel/Phone: +90 533 920 14 99 E-mail: aybiketazgl@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 11.07.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 28.08.2014

Giriş

Konjenital anomaliler, morfogenez sırasında, anormal gelişim sonucu meydana gelen fetal yapısal ve işlevsel anomalileri içerir. Tüm popülasyonda konjenital anomali prevalansı % 2-3 olup, bunların 1/3'ünü majör anomaliler oluşturmaktadır (1). Ultrasonografi konjenital yapısal anomalilerin görüntülenmesinde esas tanı aracıdır ve günümüzde antenatal takibin bir parçası olarak rutin uygulanması önerilmektedir (2,3). İkinci trimester ultrasonografisi ile 24. gestasyonel haftadan önce majör anomalileri tanımlama oranı ortalama %55-64 arasında bildirilmektedir (4,5). En sık merkezi sinir sistemi anomalileri (MSS) tanımlanabilmekte ve %88'ine mid-trimester taraması ile tanı konulabilmektedir. Prenatal tanı oranı en düşük olan grubu ise kardiyovasküler sistem anomalileri (KVS) (%27) oluşturmaktadır (4,5). Majör anomaliler, preterm doğumlardan sonra fetal mortalite ve morbiditenin en önemli ikinci sıklıktaki sebebidir. Bu defektlerin prenatal dönemde tanımlanması ve aileye danışmanlık verilerek etik kurallar çerçevesinde gebeliğin prognozu ile ilgili kararın verilmesi antenatal bakımın önemli amaçlarından biridir.

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde düşük riskli gebeliklerde 18-23 hafta detaylı ultrason incelemesi ile saptanan fetal anomalilerin sıklığını, tiplerini ve tanı koyma oranlarını incelemek, postnatal sonuçları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Mart 2011-2014 tarihleri arasında hastanemiz gebe polikliniğinde takipleri yapılan ve riskli gebelik polikliniğine minör marker varlığı, aile hikâyesi, ileri anne yaşı gibi çeşitli endikasyonlar ile refere edilmiş olan 2640 hastanın 18-23 hafta arasında yapılan ikinci düzey tarama ultrason sonuçları değerlendirildi. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Hastanesi etik kurulundan onay alındı. Polikliniğimizde, ikinci trimester tarama ultrasonu yapılan hastalara ultrason görüntülerinin ve verilerinin çalışmalarda kullanılabileceği açıklanarak onam formu alındı. Çalışmada, ikinci trimesterde tespit edilen majör yapısal anomaliler, sıklıkları ve postnatal sonuçları değerlendirildi. Majör yapısal defektler, postnatal medikal veya cerrahi müdahale gerektirebilecek ya da mental handikapa neden olabilecek defektler olarak kabul edildi. İlk trimesterde tanı konulmuş majör anomali bulunan fetüsler, 23. gebelik haftasından sonra kliniğe başvuran, fetal anomali tanısı almış hastalar ve çoğul gebelikler değerlendirmeye alınmadı. Tüm ultrasonografik değerlendirmeler Voluson 730 Expert cihazı, 3-5 Mhz konveks prob (General Electric, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak transabdominal olarak ve gerekli görülen hastalarda 5-9 Mhz vajinal prob kullanılarak transvajinal olarak yapıldı. Polikliniğe başvuruda hastaların anamnezleri alınarak maternal demografik özellikleri, yaş, gravida, parite, abortus, sayısı kaydedildi. Genel muayeneleri yapıldıktan sonra ultrasonografi ile fetal değerlendirme yapıldı. Sistemik olarak uterus, adneksler, servikal uzunluk, plasentanın yapısı, yerleşimi, kord insersiyonu, amniyon sıvı volümü değerlendirildi. Gestasyonel hafta hastanın son adet tarihi esas alınarak, fetal biyometrik ölçümleri uyumsuz olan hastalarda ise erken dönem ultrasonografisi göz önünde bulundurularak belirlendi. Fetal biyometrik parametreler, biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), femur length (FL), ve abdominal circumference (AC) Hadlock formülüne göre ve humerus length (HL) Jeanty formülüne göre ölçüldü (6-9). Fetal kranyum, boyun, yüz, toraks, kalp, abdomen, vertebra, alt ve üst ekstremiteler, International society of ultrasound in obstetrics and gynecology (ISUOG) kılavuzuna uygun şekilde değerlendirildi (10). 18-23 hafta değerlendirilmesinde malformasyon tespit edilenler ve yeterli inceleme yapılamayan

fetüsler üçüncü trimesterde tekrar değerlendirildi. Anöploidinin eşlik edebildiği malformasyon tespit edilen fetüsler için karyotip analizi önerildi. İşlemi kabul eden hastalardan 31'ine amniyosentez ve 6'sına kordosentez uygulandı. 24. gestasyonel haftanın altında ciddi sekel ihtimali olan gebeliklere ve yaşamla bağdaşmayan anomalilerin varlığında aile isteği doğrultusunda sağlık kurulu onayı ile terminasyon uygulandı. Gebelik sonuçlarına ilişkin veriler, doğumda bebeklerin pediatrist tarafından muayene edilmesi ile hastane veri tabanından incelenerek ve doğumu kliniğimizde gerçekleştiremeyen hastaların verileri ise doğum sonrası telefon ile aranarak elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrik testlerdeki veriler ortalama ve \pm standart sapma olarak verildi. Sistem anomalilerinin gruplandırılmasında yüzde değerler kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 2640 gebenin yaş ortalaması 28.3 ± 5.9 (18-43) olup, ortalama tarama yapılan gebelik haftası 21.2 ± 1.7 (18-23) idi. Ortalama gravida sayısı 2 (1-5), parite 1 (0-2), abortus sayısı 1 (0-3) olarak belirlendi. Hastaların 93'ünde (%3.5) toplam 107 majör konjenital anomali tespit edildi. Majör anomalilerin dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Majör fetal anomalilerin dağılımı

Fetal Sistem	N	(%)
Santral sinir sistemi	37	34.6
Kardiyovasküler sistem	21	19.6
Genitoüriner sistem	14	13
Kas-iskelet sistemi	12	11.2
Gastrointestinal sistem	7	6.6
Yüz	6	5.6
Toraks ve akciğerler	4	3.7
Diğer	6	5.6
Toplam	107	100

En sık anomali tespit edilen sistem merkezi sinir sistemi olup (%34.6), bu grupta ise en sık ventriküloomegali ve hidrosefali (15/37) tespit edildi. İkinci sıklıkta kardiyak anomaliler saptanın iken, bu grupta en sık karşılaşılan malformasyon ise septal defektler idi (9/21). Majör fetal anomalisi bulunan fetüslerin %79.4'ü (85) 18-23 hafta detaylı ultrason taramasında tespit edilirken, yeterli görüntüleme yapılamayan ve tanının konulamadığı hastaların üçüncü trimesterde tekrar değerlendirilmesi ile %14'üne (15) ve intrauterin tanı konulmamış olan 7 (%6.5) fetusa da postnatal dönemde tanı konulmuştur. Postnatal tanı alan fetüslerin %71'inde (5/7) tek sistemde majör anomali varlığı tespit edilmiş ancak farklı sistemde eşlik eden majör anomalilerin varlığı intrauterin dönemde tanımlanamamıştır. Tespit edilen majör anomalilerin alt tipleri tablo 2'de verilmiştir. Fetal karyotip anomalisi 8 (%7.5) hastada tespit edildi. Atrioventriküler septal defekt (AVSD) ve ventriküloomegali nedeniyle amniyosentez yapılan 2 olguda ve AVSD nedeniyle amniyosentez yapılan 1 olguda, duodonal atrezi ve eşlik eden minör markerlar nedeniyle kordosentez yapılan 1 olguda ve hidrops nedeniyle kordosentez yapılan 1 olguda trizomi 21 saptandı. Fallot tetralojisi, korpus kallozum agenezisi nedeniyle kordosentez yapılan 1 olguda ve Dandy walker malformasyonu, yarı damak ve dudak nedeniyle amniyosentez yapılan 1 olguda trizomi 13 saptandı. Yine, pes ekinovarus, korpus

kallozum agenezisi, ventrikülomegali nedeniyle amniyosentez yapılan 1 olguda da trizomi 18 tespit edildi. Prenatal invaziv girişimleri kabul etmeyen hastalardan 2'sinde postnatal dönemde trizomi 21 tanısı konuldu. Birden çok majör anomalinin eşlik ettiği ve karyotip anomalisi saptanmayan 6 hastada ise en sık MSS ile birlikte KVS ve üriner sistem anomalileri tespit edildi. Total olarak 34

anomalinin saptandığı 26 hastanın gebeliği ailenin isteği doğrultusunda sağlık kurulu kararı ile termine edildi. Majör anomaliler ile ilişkili terminasyon oranı % 28 (26/93) olarak belirlendi. En sık MSS anomalileri nedeni ile terminasyon uygulandı (10/26) (Tablo 2).

Tablo 2: Majör fetal anomalilerin alt gruplarının dağılımı

Sistemler	Anomali Tipi	N (%)	Tanı Haftası			Termine edilenler
			18-23 hafta	3. Trimester	Postnatal	
Santral sinir sistemi anomalileri	Ventrikülomegali/hidrosefali	15	12	3		9
	Spina bifida	7	7			4
	Ensefalosel	2	2			2
	Akrani (Anenesefali)	1	1			1
	Megasisterna magna	5	5			
	Dandy walker malformasyonu	2	2			1
	Araknoid kist	1	1			
	Korpus kallozum agenezisi	4	4			2
Kardiyovasküler sistem anomalileri	SD (VSD/AVSD)	9	4	2	3	3
	Pulmoner darlık	3	1	2		
	Fallot tetralojisi	3	3			1
	Hipoplastik sol kalp	3	3			3
	Aort Koark./Arkus hipoplazisi	2		1	1	
	Çift çıkışlı sağ ventrikül	1	1			
Genitoüriner sistem anomalileri	Üreteropelvik bileşke darlığı	5	3	2		
	Polikistik böbrek hastalığı	4	4			2
	Renal agenezi	3	3			
	Posterior üretral valv	2	2			2
Kas-iskelet sistemi anomalileri	Artrogripozis konjenita multipleks	1	1			
	Tanatorforik displazi					
	Akondroplazi	2	2			1
	Pes ekinovarus	3	2	1		
		6	6			
Gastrointestinal sistem anomalileri	Omfalosele	2	2			
	Özefagial atrezi/TÖF	2		1	1	
	Gastroşizis	1	1			
	Duedonal atrezi	2	2			1
Yüz anomalileri	Yarı damak ve dudak	3	3			1
	Yarı dudak	2	2			
	Mikrognati	1	1			
Toraks ve akciğerler	Kistik adenomatoid malformasyon	3	1	1	1	
	Diafragma hernisi	1		1		
Diğer	Hidrops fetalis	6	4	1	1	1
Toplam		107	85	15	7	34

Sonuç

Majör yapısal anomalilerin prenatal dönemde tanımlanması, ikinci trimester ultrasonografi değerlendirmesinin ana amaçlarından biridir. Çalışmamızda, 18-23 haftalar arasında rutin detaylı ultrasonografi değerlendirmesi yapılan hastalarda tespit edilen majör anomali oranı % 3.5 olup, bu oran, ülkemizde farklı merkezlerden bildirilen sonuçlardan yüksek olarak tespit edilmiştir (11,12). Bunun sebebi, çalışmanın, üçüncü basamak referans merkezi olan bir hastanede perinatoloji kliniğinde gerçekleştirilen detaylı ultrasonografi sonuçlarına dayalı olması olarak açıklanabilir. Ancak, yakın zamanda yayınlanan bir diğer çalışmada majör anomali prevalansı %5.85 olarak bildirilmiştir (13). Bu ça-

alışmanın metodunun farklı olması, 18-23 haftalar dışında tespit edilen fetal anomalilerin de çalışmaya dâhil edilmesi nedeniyle anomali insidansın yüksek saptanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Avrupa'da yürütülen çok merkezli başka bir çalışmada düşük riskli gebelerde majör anomalilerin sıklığı % 2.27 olarak bildirilmiştir (14).

Her ne kadar günümüzde ilk trimester değerlendirmede nukal saydamlığın yanı sıra fetal anatomi taraması önerilmekte ise de özellikle KVS ve yüz anomalilerinin tespiti sıklıkla ikinci trimester incelemesinde mümkün olabilmektedir (15). İlk trimester detaylı tarama ile majör anomalilerin yakalanma oranı % 47-76 olarak verilmekte iken, ilk trimester ve ikinci trimester kombine tarama

ile yakalama oranları % 89'a ulaşmaktadır (15,16). Mid-trimester taramasında belirlenen şiddetli malformasyonların değerlendirildiği çok merkezli başka bir çalışmada 24. gestasyonel haftadan önce anomalileri tanımlama oranı %69 ve prenatal tanı koyma oranı % 93 olarak bildirilmiştir (5). Çalışmamızda majör fetal anomalilere mid-trimesterde tanı konulma oranı % 79.4 ve prenatal tanı oranı %93.4 olarak belirlenmiştir. Sistemlere ve anomali tiplerine bağlı olarak ultrasonografide saptanabilme oranı değişkenlik göstermekte ve en sık MSS anomalileri tanı almaktadır. MSS anomalileri için saptanma oranı %100'e yakın olarak verilmektedir (17). Çalışmamızda da en sık tanı konulan grubu MSS anomalileri oluşturmaktadır. 18-23 hafta taramasında MSS anomalilerinin % 91.9'u tanımlanmış ve prenatal dönemde %100'ü belirlenmiştir. Postnatal dönemde en sık malformasyon tespit edilen sistem ise KVS idi. Postnatal olarak tanısı konulabilen anomalilerin % 57'si (4/7) KVS anomalileri idi. Bunları da musküler tipte ventriküler septal defekt ve aort koarktasyonu olguları oluşturmaktadır. Çalışmamızda kardiyovasküler sistem anomalilerinin % 57'sine mid-trimester taramada ve %81'ine prenatal olarak tanı konulmuştur.

Literatürde KVS anomalileri için prenatal tanı oranları % 25-60 sıklıkta verilmekte (4,17), MSS (% 88) ve ürogenital malformasyonlar (% 89) ile karşılaştırıldığında tanı oranları anlamlı şekilde düşük olarak bildirilmektedir (4). Yine yarı damak/dudak, büyük arter transpozisyonu ve diafragma hernisi gibi majör malformasyonlar daha geç gebelikte tanı alabilmektedir (5,17). Çalışmamızda hastaların % 28'inde gebelik terminasyonu uygulanmış olup, bunların % 38.4'ü (10/26) MSS ile ilişkili idi. İkinci sıklıkta ise karyotip anomalileri endikasyon oluşturmaktadır (8/26). Literatürde majör anomaliler ile ilişkili gebelik terminasyonu oranları % 30-40 arasında bildirilmekte, en sık endikasyonları ise MSS anomalileri, bilateral renal agenezi ve ekstremitte reduksiyon defektleri oluşturmaktadır (5). Büyük arter transpozisyonları, diafragma hernisi ve gastroşizis ise en az sıklıkta termine edilen majör anomalilerdir (5). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre, majör anomalilere eşlik eden karyotip anomalileri idi. Birden fazla sistemde majör anomali saptanan hastalarda karyotip anomalisi sıklığının artmış olduğu görüldü.

Çalışmamız, fetal anatomisinin sistematik şekilde, iyi tanımlanmış bir protokol doğrultusunda değerlendirildiği bir üniversite hastanesinde, düşük riskli gebe grubunda gerçekleştirilmiştir. Ancak üçüncü basamak bir referans hastanesi olmamız sebebiyle kliniğimize refere edilen ve detaylı ultrasonografi yapılması için önerilen 18-23 gebelik haftaları arasında görülen tüm gebeler çalışmaya dâhil edilmiştir. Bunun yanı sıra, doğumları kliniğimizde gerçekleştiremeyen hastaların gebelik ve postnatal prognozları ile ilgili olarak telefon görüşmesi ile bilgi edinilmiştir ve bebeklerin uzun dönem prognozları ile ilgili verilerimizin yetersiz oluşu çalışmamızın kısıtlı yönleridir.

Majör fetal yapısal anomalilerin büyük bir bölümü 18-23 haftalar arasında yapılacak detaylı ultrason değerlendirilmesi ile tanımlanabilmekte ise de, yeterli görüntülemenin sağlanamadığı olgularda 3. trimesterde yapılacak tekrar değerlendirmeler ile prenatal dönemde olguların % 90'dan fazlasına tanı konulabilir. Türkiye gibi prenatal tarama testlerinin antenatal bakımın standart bir parçası olarak yaygın şekilde uygulanmadığı ülkelerde fetal yapısal defektlerin tanımlanmasında mid-trimester ultrasonografisinin kullanımı önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. Simpson JL, Otano L. Prenatal genetic diagnosis. Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (Eds). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancy* Churchill Livingstone, Elsevier, 5. Baskı, 2007; Bölüm 7: 152-183
2. RCOG Study Group. The antenatal diagnosis of fetal abnormalities. In: Drife JO, Donnai D, eds. *Proceedings of the Eighteenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists*. London: Springer Verlag, 1991.
3. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2003;22: 1116.
4. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:446-54.
5. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25: 6-11.
6. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al. Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1982;1:97.
7. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, et al. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:875.
8. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:367.
9. Jeanty P, Kirkpatrick C, Dramaix-Wilmet M, et al. Ultrasonic evaluation of fetal limb growth. *Radiology* 1981;140:165.
10. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella C, Bilardo E, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116-26.
11. Tomatir AG, Demirhan H, Sorkun HC, Köksal A, Ozerdem F, Cilengir N. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009;8:19-27.
12. Kurdoğlu M, Kuroğlu Z, Küçükaydın Z, Kulusarı A, Adalı E, Yıldızhan R ve ark. Van yöresinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Van Tıp Dergisi* 2009;16:95-8.
13. Özler A, Başaranoğlu S, Karaçor T, Yaman Tunç S, Yaman Tunç N, Palancı Y, Evsen MS, Yalınkaya A. Tersiye bir merkezde konjenital anomali doğumların retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2014;22:13-17.
14. EUROCAT Working Group. Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999: Report 8. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, Northern Ireland BT370QB. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk> [Accessed 7 July 2003].
15. Chen M, Lee CP, Lam YH, Tang RYK, Chan BCP, Wong SF, Tse LHY, Tang MHY. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening:

- a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:136–146.
16. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, Cernea N, Antsaklis A. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:300-9.
 17. Gadow EC. Primary prevention of birth defects. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. *The Perinatal Medicine of the New Millenium*. Bologna: Monduzzi Ed. 2001;319-25.