

بررسی ارتباط بین اندازه فضای شفاف پشت گردن جنین و عواقب نامطلوب بارداری

دکتر ناهید رهبر^{۱*}، دکتر راهب قربانی^۲، دکتر الهام یحیایی^۳

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۲. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۳. رزیدنت زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۲۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۹/۹

خلاصه

مقدمه: اندازه فضای شفاف پشت گردن جنین (NT) که در نماهای طولی توسط سونوگرافی مشاهده می شود، جهت غربالگری ناهنجاری تعداد کروموزوم های جنین، به صورت معمول به زنان باردار توصیه می شود و NT به عنوان بخشی از این غربالگری مورد استفاده قرار می گیرد. علی رغم استفاده گسترده، هنوز در مورد ارزش این روش به عنوان یک عامل مهم در پیش بینی عوارض بارداری، اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین NT با برخی عواقب نامطلوب بارداری انجام شد.

روش کار: در یک مطالعه تحلیلی از نوع کوهورت زنان باردار در سن بارداری ۱۱ تا ۱۳ هفته (± 6 روز)، تحت غربالگری از نظر NT قرار گرفتند و بر حسب NT به دو گروه تقسیم شدند: ۷۴۸ نفر در گروه NT کمتر از ۲ و ۳۶۰ نفر در گروه NT بیشتر یا مساوی ۲ قرار گرفتند و عوارض بارداری شامل سقط، زایمان پیش از موعد، پره اکلامپسی و وزن کم هنگام تولد، سقط و مرگ داخل رحمی جنین در هر گروه بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون کای اسکوئر، و همچنین محاسبه خطر نسبی و فاصله اطمینان ۹۵٪ مربوطه انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: ارتباط بین NT بیشتر یا مساوی ۲ خطر بروز پره اکلامپسی ($p < 0/001$)، زایمان زودرس ($p = 0/039$)، سقط ($p = 0/026$) و وزن کم هنگام تولد ($p < 0/001$) معنی دار بود، اما ارتباط بین مرگ داخل رحمی و تهدید به سقط از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$).

نتیجه گیری: اندازه گیری معمول NT در سن بارداری ۱۱ الی ۱۳ هفته (± 6 روز) بارداری جهت پیش بینی عواقب نامطلوب بارداری ارزشمند است.

کلمات کلیدی: ضخامت فضای شفاف پشت گردن جنین، عوارض بارداری، غربالگری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ناهید رهبر؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۱۳۱۳۳۱۸؛ پست

الکترونیک: rahbar.nahid@gmail.com

مقدمه

اندازه فضای شفاف پشت گردن جنین (NT)^۱، در نماهای طولی، توسط سونوگرافی مشاهده می شود (۱). از اوایل دهه ۱۹۹۰، ضخامت NT به عنوان یک مارکر تشخیصی برای سندرم های ژنتیک به خصوص سندرم داون شناخته شد (۲). در حال حاضر نیز که غربالگری ناهنجاری تعداد کروموزوم های جنین، به طور معمول به زنان باردار توصیه می شود، اندازه گیری NT به عنوان بخشی از این غربالگری، به صورت گسترده مورد استفاده قرار می گیرد (۳). برخی منابع معتقدند که NT، بهترین شاخص جهت افتراق بارداری های همراه با عوارض احتمالی از بارداری های بدون عارضه، در سه ماهه اول بارداری است (۱).

ضخامت معمول و طبیعی NT در برخی منابع، ۵-۰ میلی متر ذکر شده است (۱)، در حالی که مطالعات دیگر، ضخامت طبیعی NT را ۳ یا ۴ میلی متر دانسته و ارزیابی عوارض بارداری را به ردیابی NT در حد بیشتر از این ارقام موقوف کرده اند (۸-۴).

بسیاری از محققین معتقدند که افزایش NT صرف نظر از کاربوتیپ جنین، با عواقب نامطلوب نوزادی خصوصاً نقایص قلبی و سندرم های ژنتیک مرتبط است (۹، ۱۰). در حالی که برخی مطالعات، وجود ارتباط بین افزایش ضخامت NT در سه ماهه اول بارداری و عوارض نوزادی را رد کرده اند (۲). همچنین در مطالعه پیائزه و همکاران (۲۰۰۷)، بین افزایش NT به بیش از ۹۵ درصد و عوارض بارداری مانند دردهای زودرس زایمانی و زایمان پیش از موعد، ارتباط آماری معنی داری مشاهده شد (۱۱). در حالی که برخی مطالعات در این زمینه، وجود ارتباط بین افزایش NT و عواقب نامطلوب بارداری را رد کرده اند (۲، ۱۲).

همانگونه که ذکر شد، هنوز در مورد ارزش NT به عنوان یک عامل با ارزش در پیش بینی عوارض بارداری، اتفاق نظر وجود ندارد و علی رغم استفاده گسترده از آن، مطالعات متعددی، ارزش این عامل را زیر سؤال برده اند (۲، ۱۲) همچنین در اکثر مطالعات انجام شده، اثر

ضخامت NT و کاربوتیپ جنین در کنار یکدیگر مورد مطالعه قرار گرفتند (۲، ۴، ۵، ۸، ۱۰، ۱۳-۱۵) لذا در آنها، تأثیر NT به تنهایی بر عواقب بارداری کمتر مورد بررسی قرار گرفت.

با توجه به وجود اختلاف در مورد ارزش پیشگویی کننده NT برای عوارض بارداری و نظر به این که اندازه گیری NT، یک روش غیر تهاجمی، آسان و نسبتاً کم هزینه است، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط احتمالی بین افزایش NT با عواقب نامطلوب بارداری شامل سقط، زایمان قبل از موعد، وزن کم زمان تولد (LBW)^۲ و پره اکلامپسی انجام شد.

روش کار

در این مطالعه تحلیلی از نوع کوهورت ۱۱۰۸ نفر از زنان باردار واجد شرایط ورود به مطالعه، در سن بارداری ۱۱ الی ۱۳ هفته (۶± روز) مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان در محدوده زمانی اردیبهشت ماه ۱۳۸۸ لغایت فروردین ۱۳۹۰ تحت غربالگری از نظر NT قرار گرفتند. بیماران بر حسب NT به دو گروه NT کمتر از ۲ و NT بیشتر یا مساوی ۲ تقسیم شدند و عوارض بارداری در هر گروه بررسی شد. بارداری های دو یا چند قلو از مطالعه خارج شدند. در صورت وجود هر گونه سابقه بیماری طبی شامل دیابت ملیتوس، فشار خون یا بیماری سایر ارگان ها و یا هر گونه سابقه نامطلوب بارداری شامل پره اکلامپسی، دیابت بارداری، مرگ داخل رحمی، محدودیت رشد داخل رحمی، تولد نوزاد با وزن کم زمان تولد در بارداری های قبلی و سقط بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند. با کلیه بیمارانی که وارد مطالعه شده اند، در فواصل سه ماهه تماس برقرار شد و وضعیت بارداری، مورد پیگیری قرار گرفت و نتایج بارداری ها ثبت شد. همچنین از بیماران خواسته شد که بروز هرگونه عارضه ناخواسته بارداری را در فواصل زمانی بین تماس های دستیاران به آنها اطلاع دهند. جمع آوری داده ها به صورت غیر احتمالی آسان (تدریجی) صورت گرفت.

² Low Birth Weight

¹ Nuchal Translucency

برای برآورد حجم نمونه، ابتدا در یک مطالعه مقدماتی مرکب از ۵۰۰ نفر از زنان باردار، بروز هر یک از پیامدهای مورد نظر محاسبه شد. سپس با استفاده از رابطه برآورد حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ تعداد نمونه برای تک تک پیامدها محاسبه شد که ماکزیمم آنها ۳۶۰ نمونه برای هر گروه بود که ملاک کار قرار گرفت و نمونه گیری تا زمانی ادامه یافت که در هر گروه حداقل ۳۶۰ نمونه قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون کای اسکوئر، و همچنین محاسبه خطر نسبی و فاصله اطمینان ۹۵٪ مربوطه انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۱۰۸ زن باردار در سن بارداری ۱۱ الی ۱۳ هفتگی (± 6 روز) تحت غربالگری از لحاظ NT قرار گرفتند. میانگین \pm انحراف معیار NT در این زنان $1/62 \pm 0/51$ بود. کمترین مقدار NT برابر ۰/۵ و بیشترین مقدار ۵/۳۶ بود. در ادامه بیماران بر حسب NT به دو گروه کمتر از ۲ و بیشتر یا مساوی ۲ تقسیم شدند. عوارض بارداری در هر گروه بررسی شد و ارتباط NT با پیامدها مورد بررسی قرار گرفت.

لازم به ذکر است که در بین بیماران مورد مطالعه، ۳ نفر از کسانی که به علت مثبت شدن تست غربالگری ۳ ماهه اول تحت آمنیوسنتز قرار گرفته بودند، به علت تشخیص ناهنجاری تعداد کروموزومهای جنین تحت سقط درمانی قرار گرفتند. این ۳ نفر از نمونه آماری مطالعه حذف شدند.

۲۰ نفر (۲/۷٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۲۸ نفر (۷/۸٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲ مبتلا به پره اکلامپسی شدند. ارتباط بین NT و پره اکلامپسی از لحاظ آماری معنی دار بود. به طوری که خطر پره اکلامپسی در زنان با NT برابر ۲ یا بیشتر ۲/۹۱ برابر زنان با NT کمتر از ۲ بود ($p < 0/001$ ، $OR = 2/91$ ، $95\% CI: 1/66 - 5/09$).

۶۱ نفر (۸/۲٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۳۷ نفر (۱۰/۳٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲ تهدید به سقط داشتند. ارتباط بین NT و تهدید به سقط از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p = 0/243$ ، $OR = 1/26$ ، $95\% CI: 0/85 - 1/86$).

۳۲ نفر (۴/۳٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۲۶ نفر (۷/۲٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲، زایمان پیش از موعد داشتند. ارتباط بین NT و زایمان پیش از موعد از لحاظ آماری معنی دار بود. به طوری که خطر زایمان پیش از موعد در زنان با NT ۲ یا بیشتر، ۱/۶۹ برابر زنان با NT کمتر از ۲ بود ($p = 0/039$ ، $OR = 1/69$ ، $95\% CI: 1/02 - 2/79$) (جدول ۱).

جدول ۱- ارتباط بین عوارض مادر (پره اکلامپسی، تهدید به سقط و زایمان پیش از موعد) با اندازه NT

عارضه	اندازه فضای شفاف پشت گردن جنین (میلیمتر)				خطر نسبی	فاصله اطمینان ۹۵٪	سطح معنی داری
	کمتر از ۲		بیشتر یا مساوی ۲				
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
پره اکلامپسی	۲۰	۲/۷	۲۸	۷/۸	۲/۹۱	۱/۶۶-۵/۰۹	<0/001
تهدید به سقط	۶۱	۸/۲	۳۷	۱۰/۳	۱/۲۶	۰/۸۵-۱/۸۶	0/238
زایمان پیش از موعد	۳۲	۴/۳	۲۶	۷/۲	۱/۶۹	۱/۰۲-۲/۷۹	0/039

مبتلا به وزن کم هنگام تولد داشتند. ارتباط بین NT و تولد نوزاد مبتلا به وزن کم هنگام تولد از لحاظ آماری

۱۶ نفر (۲/۱٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۲۲ نفر (۶/۱٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲ تولد نوزاد

معنی دار بود ($p < 0.001$)، CI: ۱/۵۲-۵/۳۷، RR=۲/۸۶ به طوری که خطر تولد نوزاد با وزن کم هنگام تولد در زنان با NT ۲ یا بیشتر، ۲/۸۶ برابر زنان با NT کمتر از ۲ بود.
 ۶ نفر (۰/۸٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۷ نفر (۱/۹٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲ دچار مرگ داخل رحمی جنین شدند. ارتباط بین NT و مرگ داخل رحمی جنین از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p = 0.098$)،

معنی دار بود ($p < 0.001$)، CI: ۱/۵۲-۵/۳۷، RR=۲/۸۶ به طوری که خطر تولد نوزاد با وزن کم هنگام تولد در زنان با NT ۲ یا بیشتر، ۲/۸۶ برابر زنان با NT کمتر از ۲ بود.
 ۶ نفر (۰/۸٪) از زنان با NT کمتر از ۲ و ۷ نفر (۱/۹٪) از زنان با NT بیشتر یا مساوی ۲ دچار مرگ داخل رحمی جنین شدند. ارتباط بین NT و مرگ داخل رحمی جنین از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p = 0.098$)،

جدول ۲- ارتباط بین عوارض نوزادی (وزن کم هنگام تولد، مرگ داخل رحمی و سقط جنین) با NT

عارضه نوزادی	اندازه فضای شفاف پشت گردن جنین (میلیمتر)				خطر نسبی	فاصله اطمینان ۹۵٪	سطح معنی داری
	کمتر از ۲		بیشتر یا مساوی ۲				
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
وزن کم هنگام تولد	۱۶	۲/۱	۶/۱	۹۳/۹	۲/۸۶	۱/۵۲-۵/۳۷	<0.001
مرگ داخل رحمی	۶	۰/۸	۱/۹	۹۸/۱	۲/۴۲	۰/۸۲-۷/۱۶	0.098
سقط جنین	۱۰	۱/۳	۳/۳	۹۶/۷	۲/۴۹	۱/۰۹-۵/۷۲	0.026

نشد (۱۱) که از این لحاظ با مطالعه حاضر همخوانی داشت. لازم به ذکر است که در مطالعه پیاژه، زنان با سابقه سقط در بارداری های قبلی از مطالعه خارج نشدند که خود یک عامل مخدوش کننده مطالعه محسوب می شود. در مطالعه گذشته نگر مایمون و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی جنین های با تعداد کروموزوم طبیعی انجام شد، ارتباط معنی داری بین افزایش NT و بروز سقط مشاهده شد (۱۷). در این مطالعه که ۱۶۸ جنین تعداد کروموزوم طبیعی بر حسب NT در سه گروه: مساوی ۳ یا بیشتر، مساوی ۲ تا کمتر از ۳ و کمتر از ۲ قرار گرفته بودند، افزایش NT مرتبط با افزایش عوارض بارداری منجمله سقط شناخته شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. گذشته از اینکه آینده نگر بودن و حجم بالای نمونه در مطالعه حاضر قطعاً امتیازی بر این مطالعه محسوب می شود.
 در مطالعه پاچکرت و همکاران که در سال های ۱۹۹۷-۱۹۹۴ جهت بررسی ارتباط بین NT و عواقب نامطلوب بارداری انجام شد، سقط خود به خودی تنها پیامدی بود

بحث

در مطالعه حاضر که بر روی ۱۱۰۸ زن باردار انجام شد، ارتباط معنی داری بین افزایش NT و افزایش بروز پره اکلامپسی مشاهده شد که با نتایج مطالعه تسای و همکاران (۲۰۰۲) که بر روی ۷۷۹ زن باردار که تحت غربالگری جهت سندرم داون قرار گرفته بودند، همخوانی داشت (۱۶) اما با نتایج مطالعه پیاژه و همکاران (۲۰۰۷) از این نظر متفاوت بود. در مطالعه پیاژه و همکاران بین NT و فشار خون مرتبط با بارداری ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد (۱۱). پیاژه و همکاران، ۷۳۴ زن بارداری که تحت غربالگری سندرم داون قرار گرفته بودند و آمنیوسنتز نیز شده بودند (کاریوتیپ نرمال) را در سال های ۲۰۰۲-۲۰۰۴ مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه، میانه NT برابر با ۱/۱ و افزایش NT ارتباط معنی داری با وقوع زایمان پره ترم داشت. اما هیچ ارتباط معنی داری بین NT و فشار خون بارداری و محدودیت رشد داخل رحمی مشاهده نشد. همچنین بین افزایش NT و تهدید به سقط ارتباط آماری معنی داری مشاهده

سونوگرافی توسط یک نفر و با یک دستگاه واحد باشد، قابلیت اطمینان نتایج بیشتر خواهد بود.

نتیجه گیری

NT با سقط، زایمان زودرس، پره اکلامپسی و وزن کم هنگام تولد از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت اما NT با مرگ داخل رحمی جنین و تهدید به سقط ارتباط آماری معنی داری نداشت.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر از پایان نامه دوره دستیاری زنان و زایمان سرکار خانم دکتر الهام یحیایی در دانشگاه علوم پزشکی سمنان استخراج شده است. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان که حمایت مالی این طرح را بر عهده داشتند و همچنین از داوران ناشناسی که با ارائه نقطه نظرات خود موجب ارتقاء کیفیت مقاله شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

که با افزایش NT ارتباط معنی داری داشت (۱۸). در این مطالعه بین افزایش NT با سقط خود به خودی ارتباط معنی داری وجود داشت که با مطالعه حاضر همخوانی داشت ولی با مطالعه پیازه (۱۱) همخوانی نداشت. در مطالعه پاجکرت، ارتباطی بین NT و زایمان زودرس مشاهده نشد، ولی در مطالعه حاضر، ارتباط بین NT و زایمان زودرس از لحاظ آماری معنی دار بود. در مطالعه وستین و همکاران (۲۰۰۷) که بر روی ۱۶۲۶۰ بارداری با کاریوتیپ جنینی نرمال انجام شد، ارتباط معنی داری بین افزایش NT و مرگ داخل رحمی مشاهده نشد (۱۹) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. البته این مطالعه فاقد معیارهای خروج از مطالعه بود و تمام بارداری ها را شامل می شد، لذا احتمال مخدوش بودن نتایج آن مطرح است. مطالعه حاضر با در نظر گرفتن و حذف عوامل مخدوش کننده، سعی در رفع این مشکل داشت. از جمله محدودیت های مطالعه حاضر این بود که انجام سونوگرافی ها توسط یک نفر انجام نشد، اگر انجام

منابع

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23rd ed. New York:McGraw-Hill;2010:295.
2. 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 Apr 4;304(6931):867-9.
3. Senat MV, Bussi eres L, Couderc S, Roume J, Rozenberg P, Bouyer J, et al. 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 Jan;196(1):53.el-6.
4. Van Vugt JM, Tinnemans BW, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 Jun;11(6):407-9.
5. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Jul;18(1):18-22.
6. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Jan;84(1):5-9.
7. Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999 May;72(857):457-60.
8. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002 May;22(5):345-9.
9. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snidjers 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 Jan 9;318(7176):81-5.
10. Winsor S, Johnson JA, Chitayat D. Developmental outcomes of children who had increased nuchal translucency and normal karyotypes. *AJOG* 2006;145:S196.
11. Piazzesi J, Anceschi MM, Cerekja A, La Torre R, Pala A, Papa A, Cosmi EV. Nuchal translucency as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Jul;98(1):5-9.
12. Dugoff L, Howard C, Hobbins JC, Malone FD, Porter F, Nyberg D, ET AL. Assessment of risk for birth weight < 5th percentile for gestational age by maternal characteristics with nuchal translucency and maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Dec;197(6):S169.

13. 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 Jun;11(6):391-400.
14. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Feb;17(2):102-5.
15. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Apr;192(4):1005-21.
16. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2002 Sep;22(9):747-51.
17. 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 May;23(5):477-81.
18. Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999 Dec;19(12):1104-8.
19. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Feb;29(2):150-8.