

**Széchenyi István Egyetem
Egészség- és Sporttudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Tanszék**

TDK Dolgozat

**AZ EMELKEDETT TARKÓREDŐ
JELENTŐSÉGE A VÁRANDÓSGONDOZÁSBAN**

**Szerző neve: Simkó Alexandra
Ápolás és betegellátás BSc alapszak
Szülésznő szakirány**

Témavezető: Dr. Nagy Sándor Ph.D.

Tartalom

1.	Rövidítések jegyzéke.....	2
1.1	Absztrakt.....	3
1.2	Bevezetés.....	4
2.	Szakirodalmi áttekintés.....	5
3.	Célkitűzések.....	15
4.	Hipotézisek.....	16
5.	Tervezett kutatás.....	17
6.	Eredmények bemutatása.....	19
7.	Eredmények elemzése, megbeszélése.....	20
8.	Következtetések és javaslatok.....	21
9.	Irodalomjegyzék.....	23

Összefoglalás

1. Rövidítések jegyzéke

- ASD –atrialisseptumdefectus–(pitvari szeptumdefektus)
- AVSD –atrioventricularisseptumdefectus – (pitvarikamraiszeptumdefektus)
- AFI – amniotic fluid index –(magzatvíz index)
- aCGH – ArrayComparativeGenomicHybridization – (microarrayalapú összehasonlító genom hibridizáció)
- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists–(Amerikai Szülészeti és NőgyógyászatiSzakmai Kollégium)
- CRL –crownrump length – (fejtető-farok hosszúság)
- CA – chromosomeanalysis – (kromoszóma-analízis)
- CMA – chromosomalmicroarray
- CNV – copynumbervarians – (kópiaszám/másolatszám-változás)
- CVS–chorionicvillussampling – (chorionbolyhok mintavétele)
- cff DNA – cell-freefetal DNA –(szabad magzati DNS)
- DNA/DNS –deoxiribonucleicacid – (deoxiribonukleinsav)
- FMF – FetalMedicineFoundation – (Magzati Orvostudományi Alapítvány)
- FISH – fluorescencein situ hybridisation –(fluorescensin situ hibridizáció)
- IUGR – intrauterinegrowthrestriction – (méhen belüli növekedési visszamaradottság)
- NT –nuchaltranslucency – (tarkóredő vastagság)
- NIPT –Non-invasivePrenatal Testing – (Nem-invazívprenatálistesztelés)
- PCR – polymerasechainreaction–(polimeráz láncreakció)
- RNS – ribonucleicacid–(ribonukleinsav)
- SMFM – Society forMaternal-FetalMedicine – (Amerikai Perinatológiai Társaság)
- VSD –ventricularisseptumdefectus - (kamrai szeptumdefektus)
- WHO – World Health Organisation – (Egészségügyi Világszervezet)
- WES – whole-exomsequencing – (teljes-exomszekvenálás)
- WGS – whole-genom-sequencing-(teljes-genom szekvenálás)

1.1 Absztrakt

Több mint három évtizede ismert az emelkedett tarkóredő és a kromoszóma-rendellenességek közötti kapcsolat klinikai jelentősége. Ma már azonban kutatások egész sora támasztja alá, hogy szubmikroszkópikus eltérések, veleszületett szívhibák, genetikai anomáliák, géneltérések, illetve magzati strukturális rendellenességek, valamint központi idegrendszeri zavarok nagyobb arányban fordulnak elő vaskos tarkóredő esetén.

A fentieken kívül kedvezőtlen szülészeti kimenetel kórjelzője lehet a fentiultrahangtünet: spontán vetélés vagy intrauterin elhalás és magzati retardációgyakrabban fordul elő ebben a betegcsoportban. Magyarországon a kórosan emelkedett tarkóredő határértéke 3 mm, ezért a kóros értékkel rendelkező várandósok már az első trimeszterben kiszűrésre kerülnek. Igazolt tény, hogy a tarkóredő vastagsága a magzat méretével összefüggést mutat, ezért 3 mm alatti tarkóredő esetében is lehet kóros, ha annak mérete a 95 percentilis értéket meghaladja. Részletes és alapos szűrővizsgálat során fontos ennek a betegcsoportnak a beazonosítása, ugyanis annak ellenére viselhetnek magas kockázatú terhességet, hogy a tarkóredő 2,5 mm-3,00 mm közötti. Az érintett populáció kiszűrését követően részletes genetikai tanácsadás után rendelkezésre állnak olyan genetikai, molekuláris laboratóriumi módszerek, melyek a hagyományos cytogenetikai vizsgálaton felül képesek a ritka mikrodélációk és-duplikációk, valamint génszintű eltérések kimutatására.

A prenatális vizsgálatoknak két két típusát különböztetjük meg: az invazív diagnosztikus eljárást és a non-invazív szűrővizsgálatot. Bár óriási társadalmi igény van rá, de ezekben az esetekben a non-invazív, szabad magzati DNS-vizsgálatokra épülő tesztelés (NIPT) nem alkalmas a genetikai kórképek széleskörű szűrésére, szerepe elsősorban a leggyakoribb magzati számbeli kromoszóma-rendellenességek kockázatfokozódásának kimutatásában van. Azokban az esetekben, ahol ultrahangvizsgálattal észlelt magzati rendellenesség, pl. 3 mm feletti tarkóredő igazolható, nem javasolt az ilyen típusú szűrővizsgálatok második lépcsőben történő alkalmazása. Ezekben az esetekben diagnosztikus vizsgálat végzendő, amely leggyakrabban magzatvíz-, vagy chorionboholy-mintavételt jelent. Ezen vizsgálatok célja a magzati kromoszómaállomány vizsgálata, és eltéréseinek vizsgálata. Ez történhet hagyományos karyotypizálás segítségével, molekuláris cytogenetikai módszerekkel (array CGH – comparative genom hybridisation), vagy a DNS építőelemeinek célirányos vizsgálatával, amelyet szekvenálásnak nevezünk. Az alkalmazott molekuláris diagnosztikai

módszerek alkalmasak arra, hogy a magas kockázatú terhességekben a szubmikroszkópikus, vagy génszintű eltéréseket igazolják. Szülésznőként az önálló várandósgondozási kompetencia mellett kifejezetten fontos a kötelező, vagy szabadon választható, de módszertani irányelvekben megfogalmazott szűrővizsgálatokról szóló hiteles tájékoztatás és tanácsadás. Különösen igaz ez azoknál a várandósoknál, ahol a hatékony szűrővizsgálatokról szóló ismeretek hiánya miatt nem megfelelő döntés születik az egyes vizsgálatok elvégzésével kapcsolatban. Egyre nagyobb társadalmi igény merül fel a tökéletes magzat megszületésével kapcsolatban, melyet a jelenlegi jogi környezet is a szakma irányában megfogalmaz. A szűrési hatékonyság csak akkor növelhető, hogy ha ezekről a szűrő- és diagnosztikus vizsgálatokról a várandósoknak egyértelmű tájékoztatást adunk.

1.2 Bevezetés

Harminc éves múltra tekint vissza a magzati tarkóredő-vastagság ultrahangvizsgálata. Számos tanulmány született a kromoszóma-rendellenességek és az emelkedett tarkóredő (NT – Nuchal Translucency) közötti összefüggés igazolására. Ezek az eredmények szervesen beépültek a mindennapi szűrővizsgálati gyakorlatba. A számbeli kromoszóma-rendellenességeken kívül a veleszületett szívhibák, bizonyos mikrodéliációk, mikroduplicációk és génszintű elváltozások is kapcsolatba hozhatók a tarkóredő megvastagodásával. A tarkóredő eltérés több egyéb, kedvezőtlen szülészeti esemény kórjelzője lehet, például magasabb arányban fordul elő spontán vetélés, méhen belüli elhalás vagy magzati retardáció. Idegrendszeri zavarok, strukturális anomáliák is nagyobb számban társulhatnak ezzel az tünettel.

A korábban említett laboratóriumi módszerek, molekuláris diagnosztikai eljárások megjelenésével lehetővé vált a kromoszómák szubmikroszkópikus vizsgálata és pontos struktúrájának meghatározása. Bár a társadalombiztosítás jelenleg még nem tudja finanszírozni ezeket a vizsgálatokat, de a magánszolgáltatóknak köszönhetően egyre szélesebb körben válnak elérhetővé, melynek köszönhetően a fénymikroszkóppal nem látható, ún. szubmikroszkópikus eltérések, mikroduplicációk, mikrodéliációk igazolhatók bizonyos ultrahangtünetek háttérében. A szülésznői gondozási feladatok közé tartozik a várandósok hiteles tájékoztatása ezekről a szűrővizsgálatokról, és ha a vizsgálatok során magas kockázat

igazolódik, akkor a várandóst genetikai tanácsadásra kell irányítani, hogy a fent említett diagnosztikus vizsgálatokról döntés szülessen.

2. Szakirodalmi áttekintés

Két magyar kutató, Szabó János és Gellén János írta le először, és igazolta az emelkedett tarkóredő és a Down-szindróma közötti kapcsolatot

Számos tanulmány született arról, hogy a kromoszóma-rendellenességek és a tarkóredő-vastagság kapcsolatot mutatnak egymással. Ezt a már régóta ismert tényt többen összefoglalták, megfigyelték. Az első közlemény 1984-ben jelent meg Merkatz és munkatársai által, melyben leírták, hogy az anya véréből vett alpha-fetoprotein koncentrációja alacsonyabb Down-szindrómás magzatok esetében, mint az euploid magzatoknál. Ez a közlemény lehetővé tette a magzati triszómiák szűrését az anya véréből. Már a '80-as évek előtt megjelent az ultrahang-diagnosztika, de csak az évtized közepétől, illetve végétől nyílt lehetőség az aneuploidia szűrésére. A kezdeti próbálkozások sikertelensége mellett a kutatások tovább folytatódtak, és napjainkra már egyre hatékonyabb szűrési módszereket sikerült kifejleszteni.

Az 1990-es évek elejétől Szabó János és Gellén János professzorok alkalmazták először az első trimeszterben végzett ultrahangvizsgálat során a tarkóredő-vastagság mérését, melynek bevezetésével lehetőség nyílt a Down-, Patau- és Edwards-szindróma hatékonyabb szűrésére. A 3 mm-t meghaladó értéket kórosnak tekintették, ezt alapul véve a szűrés szenzitivitása megközelítette a 85-90%-ot. Későbbiekben Nicolaides és társai tovább fejlesztették szűrési módszerüket, így az ultrahang-diagnosztikát kiegészítették és az új biomarkereknek köszönhetően a szűrés hatékonysága elérte a 95-97%-os megbízhatóságot. Cicero és munkatársai 2001-ben publikált tanulmányukban az orrcsont hiányának kórjelző hatását írták le Down-szindróma esetében. Ennek hatására született meg a Broomley és munkatársai által 2002-ben publikált tanulmány, melyben az orrcsonthosszúság jelentőségét (nasal bone length-NBL) írták le. Az orrcsontmérés technikai leírása után több munkacsoport is publikálta mérési eredményeit, de ezekben jelentős eltérések voltak a csoportok között, ugyanis a leíró statisztikában akadtak különbségek, sok pontatlanságot fedeztek fel. A probléma hátterét az adta, hogy akkoriban nem alkalmaztak egységes mérési módszertant. Napjainkra az informatika már elérte azt a szintet, hogy nemcsak nagy mennyiségű adathalmazokat tudunk

tárolni, hanem ezeket rövid időn belül tudjuk kezelni és feldolgozni is. A mérés technikát a londoni FetalMedicineFoundation standardizálta, mely lehetővé tette az adatok könnyebb feldolgozását és egységes értékelését.

A magzati kromoszóma-anomáliák és a tarkóredő vastagság közötti összefüggés

K. D. Lichtenbelt és munkatársai vizsgálatok során arra szerettek volna fényt deríteni, hogy a magzati kromoszóma-anomáliák hány százaléka marad felderítetlenül akkor is, ha a NIPT megtörtént. Arra is keresték a választ, hogy milyen más kromoszóma hibák szűrésére alkalmasak, amely egyébként a NIPT során elmaradt volna, ha nem történt volna egyéb diagnosztikus vizsgálat. Vizsgálatuk 2007 és 2013 januárja között zajlott az Utrechti Egyetemi Orvosi Központ szülészeti osztályán. Kutatásaikban 25057 egypetéjű terhességet vizsgáltak meg, vizsgálataikat retrospektív módon dokumentumelemzéssel végezték. Olyan várandósokat vizsgáltak, ahol a magzatoknál a tarkóredő mérés során 3,5 mm feletti értéket kaptak. A vizsgálat célja a triszómiákon kívül észlelhető, fénymikroszkóppal nem érzékelhető genetikai rendellenességek felkutatása volt. Összesen 225 magzatnál mértek 3,5 mm feletti emelkedett tarkóredőt. Leírták, hogy ezen érték felett a NIPT nem ajánlott, mert a 13-as, 18-as és 21-es kromoszóma hibákon kívül összefüggésbe hozható más strukturális magzati rendellenességekkel, genetikai szindrómákkal és egyéb kromoszóma-rendellenességekkel is, amelyet a NIPT nem képes kimutatni. Rájöttek arra, hogy ezekben az esetekben invazív vizsgálatot kell végezni kariotipizálással, microarray vizsgálattal és ultrahangvizsgálattal kiegészítve. A tarkóredő-vastagság mérése az összes egypetéjű terhességet viselő nőnél a várandóssága 11. hét 0. napja és 13. hét 6. napja között történt. Ahol emelkedett értékdiagnosztizáltak, ott felajánlották a chorionvillus mintavétel (CVS) vagy amniocentézis lehetőségét, illetve a második trimeszteri ultrahangvizsgálatot. A terhességek kimenetelét az alábbi kategóriákba sorolták:

- magzati elhalálozás,
- terminus-terhesség,
- élve született magzat,
- élve született magzat rendellenességekkel.

Vizsgálataik során 225 egypetéjű terhességből mutattak ki 3,5 mm feletti tarkóredő vastagságot. A 225 terhességből 79 fő (35%) esetén a magzatnál/újszülöttnél 13-as, 18-as és 21-es triszómiát diagnosztizáltak NIPT segítségével. A 146 fő (65%) közül egy esetben

normális kariotípussal rendelkező leány magzat esetében 46,XX-et írtak le. A további 145 főt három csoportra osztották fel, ahol emelkedett NT értéket állapítottak meg a vizsgálat során éstriszómiákon kívüli betegségecsoportokat mutattak ki. A három csoportot az alábbiak szerint hozták létre:

- I. a terhesség az első trimeszterben elhalással végződik,
- II. a második trimeszteri ultrahang során észlelt magzati rendellenesség,
- III. negatív ultrahang eredmény mellett normális vagy abnormális kimenetelű terhesség.

Az I. csoport magzati elhalással végződő terhességeiben 18 magzat esetén az átlagos NT mérés mediánja 8,3 mm volt (3,5-15,0 mm közötti értékeket mértek). A magzatok több mint felénél (n=11) mozaik Turner-szindrómát mutattak ki. A Turner-szindróma prevalenciája a prenatalis diagnózisban az élve születéssel összehasonlítva 99,8%-ban méhen belüli elhalálozást jósolt. Négy esetben a normális kariotípus mellett exitust írtak le. Három esetben patológiás, strukturális rendellenességeket mutattak ki.

A II. csoportban 36 magzat esetében ultrahangvizsgálattal észlelt eltérést írtak le. A tarkóredő-vastagság mediánja ebben a csoportban 6,7 mm (átlagosan 3,5-14,8 mm közötti értékeket mértek). 23 fő esetében terminus-megszakítás történt, abnormális kariotípus vagy az ultrahang eredménye alapján. Két esetben mutattak ki kromoszóma-rendellenességet. Egy esetben a terhességet azért szakították meg, mert szívrendellenességet és polydactyliát mutattak ki az ultrahangvizsgálat során. Egy másik gyermeknél szintén szívrendellenességgel összefüggő anomália állt fent és apostnatalis ultrahangvizsgálat során alacsony termetet, illetve értelmi fogyatékosagra utaló jeleket mutatott. Tíz fő esetében diagnosztizáltak az élve született gyermekeknél strukturális rendellenességet. Kilenc fő esetében congenitalis szívrendellenességet állapítottak meg, amelyből négy főnél izolált, míg négy főnél bal izomerizmus eredményt kaptak. Egy gyermek esetén írtak le normális fejlődéscsecsemőkorban (1 éves koráig).

A III. csoportban normális ultrahangeredmény mellett 91 magzatot regisztráltak. A mért tarkóredő-vastagságok átlaga 4,5 mm volt (3,5-8,8 mm közötti mérések mellett). 83 újszülött rendelkezett normális kariotípussal, amelyből 76 fő esetében végeztek kariotipizálást, míg 7 fő esetében nem történt. Három magzathoz születéskövetően szerkezeti rendellenességet diagnosztizáltak. Egy magzat esetén Sticker-szindrómát állapítottak meg, míg egy esetben tripla-X szindrómát mutattak ki. Két esetben egyéb kromoszóma-anomáliát azonosítottak. A kutatók végül a 25057 egypetűjű terhességből három olyan esetet írtak le, ahol más

rendellenesség is kimutatható volt FCT segítségével. Továbbá megállapították, hogy a NIPT önmagában nem elegendő a kromoszóma hibák kimutatására, és az NT-mérés is egymagában korlátozott lehetőséget jelent, így szükségesek kiegészítő szűrő- és diagnosztikus eljárások.

Emelkedett NT érték, összefüggései szívhibákkal és IDR zavarokkal

C.M. Bilardo és munkatársai kutatásaik során olyan magzatokkal foglalkoztak, ahol emelkedett tarkóredő vastagságot írtak le és a kariotipizálás negatívnak bizonyult. Ezeknél a magzatoknál a későbbiekben megkésett fejlődést, genetikai szindrómákat és szerkezeti rendellenességeket diagnosztizáltak. Ilyen esetekben elengedhetetlen a korrekt információ átadása a szülői tanácsadás során, illetve a terhesség fennmaradó részében. Az amszterdami Akadémiai Orvosi Központban átnézték az 1994 január és 2005 decembere között végbement összes várandósság kimenetelét. Emellett kétlépcsős ultrahang-diagnosztika és magzati kariotipizálás történt. Az első ultrahangvizsgálat a 13-18. héten, a második ultrahangvizsgálat pedig a 20-24. hét között történt. Összesen 675 magzatról mutattak ki emelkedett tarkóredőt ismert normál kariotípussal. 224 esetben kromoszóma-rendellenességet állapítottak meg, 451 magzatról a kariotípus normális volt. A kedvezőtlen szülészeti kimenetel gyakorisága 19% volt. A kedvezőtlen szülészeti kimenetel a tarkóredő emelkedésével egyenes arányosságot mutatott. 425 magzaton végeztek második trimeszteri ultrahangvizsgálatot, 54 magzatról az ultrahangvizsgálaton vagy születés után 17 esetben izolált szívhibát, 14 esetben egyéb strukturális rendellenességet, míg 23 esetben genetikai rendellenességet írtak le. Kedvezőtlen szülészeti kimenetelt az esetek 4%-ában jegyeztek fel normális ultrahanglelet mellett. Ezek közül hét esetben normális ultrahanglelet és normáliskariotípussal a születés után idegrendszeri fejlődés elmaradását igazolták. Hét esetben három magzatról találtak nem specifikus, gyanús ultrahangleletet. Két esetben születést követően kismértékű szívhibákat állapítottak meg. A vizsgálatot végzők kromoszóma-rendellenességek kizárása után arra a következtetésre jutottak, hogyha a 20. héten történő részletes ultrahangvizsgálat normális eredményt hoz, akkor kedvező terhességi kimenetelre lehet számítani függetlenül attól, hogy kezdetben emelkedett NT-vel rendelkezett-e a magzat.

Genetikai vizsgálat emelkedett tarkóredő-vastagság esetén

ShuyaXue és munkatársai emelkedett tarkóredővel kapcsolatos betegcsoportokat vizsgáltak, melynek eredményeit 2020 februárjában publikálták. A vizsgálat célja az volt,

hogyan felmérjék, hogy a 374 fő egypetéjű várandósságot kihordó nő első ultrahangvizsgálata során (amely a 11. hét 0. nap és 13. hét 6. nap között történt) mért emelkedett tarkóredő milyen betegségek kórjelzője lehet. Az résztvevőket négy csoportra osztották a megnövekedett NT (NuchalTranslucency) alapján. Az első csoportba 114 várandós került 3,4 mm feletti tarkóredő értékkel. A második csoportba 150 várandós került be 3,5-4,4 mm közötti tarkóredővel. A harmadik csoportban 55 várandós volt 4,5-5,5 mm feletti értékkel. Az utolsó csoportba ugyancsak 55 fő került be, esetükben 5,5 mm vagy afeletti tarkóredővel. A lehetséges kromoszóma-anomáliákat az ultrahangvizsgálatot követően CMA (ChromosomalMicroarray) segítségével elemezték. A vizsgálat során 24 olyan esetben mutattak ki negatív CMA eredményt, ahol az ultrahangvizsgálat pozitív eredményt hozott, ezért további vizsgálatokat végezve WES (Whole-ExomSequence) által követték nyomon az eredményeket. Az összes 374 egypetéjű terhesség közül 100 olyan esetet találtak (26,7%), ahol kimutattak kilenc ismeretlen eredetű (VOUS) variánst. A vizsgálat során a megnövekedett NT-vel rendelkező magzatok esetében fontos az exom-szekvenálás, ugyanis ha negatív CMA eredményt kap egy magzat, akkor is szükséges a széleskörű vizsgálat, hogy pontosan meghatározható legyen a magzati anomália. A vizsgálatban azt is leírták, hogy a megnövekedett NT-vel rendelkező magzatokhoz társulhat aneuploidia, magzati halálozás, strukturális fejlődési rendellenességek, valamint megállapították azt is, hogy több mint 150 genetikai szindróma kórjelzője lehet. Ilyen például a Noonan-szindróma, az achondrogezezis II, illetve a Smith-Lemli-Opitz-szindróma. A tanulmányt végzők biztos következtetést vontak le azt illetően, hogy az emelkedett NT szoros összefüggésben van a kromoszóma-rendellenességekkel. Emelkedett tarkóredő eredmény esetében mindig javasolni kell akariotipizálás lehetőségét, hiszen ez potenciális faktor a kockázati tényező pontosítására. A vizsgálatba bevont 374 egypetéjű terhességben minden esetben végeztek NT és CMA vizsgálatot, illetve WES-ta további esetleges kromoszóma-betegségek megállapítására. Eredményeik alapján 15 esetben írtak le 18-as triszómiát (4,0%), további három esetben 13-as triszómiát diagnosztizáltak (0,8%), 17 esetben (5,1%) Turner-szindrómát, míg 5 esetben (1,3%) 47,XXY-szindrómát írtak le. A CMA vizsgálat során 30 patogén variánst analizáltak, ami a kutatási arányukat tekintve az esetek 54,5%-a volt (30/55). A legmagasabb arányt az 5,5 mm feletti tarkóredő képezte. A második leggyakoribb előfordulást a 4-5-5,4 mm közötti érték adta(32,7%, 18/55), míg a harmadik csoportba 3,5-4,4 mm-es értékkel a vizsgált személyek 21,3%-át tette ki(32/150). A 95percentilis, 3,4 mm feletti NT az esetek 17,5%-

ában volt megfigyelhető (20/114). A 265 negatív CMA eredmény közül 24 esetben a negatív eredmény mellett WES alapú elemzést is végeztek a kutatók. A vizsgálat a Tercier Magzati Medicine központban történt 2014. január és 2017. decembere között.

Normális kariotípus, de ennek ellenére emelkedett NT érték figyelhető meg

A.P.Souka és munkatársai (2021) olyan várandós nőket vizsgáltak, ahol a magzatoknál emelkedett tarkóredőt mutattak ki az első trimeszteri ultrahangvizsgálat során. Arra voltak kíváncsiak, hogy emelkedett NT és normál kromoszómakórképek esetén milyen összefüggések mutathatóak ki a prenatalis, illetve postnatalis időszakban. Retrospektív kutatásaik során 1320 olyan terhes nőt vizsgáltak meg, ahol a normál értéktől magasabb tarkóredő eredményeket mértek, de kromoszómák tekintetében nem tértek el a magzatok. Prenatalis időszakban az összes terhességet vizsgálva 68 (5,15%) eset volt, ahol spontán vetélés következett be. 18 (1,36%) terhesség esetében történt újszülött-, illetve csecsemőhalálozás, 154 (11,67%) esetben pedig művi abortusz mellett döntöttek a várandós nők. A terhességmegszakításindikációi a következők voltak:

- prenatalis magzati rendellenességek diagnózisa,
- progrediáló magzati rendellenességek,
- hydrops vagy szülői kérés.

Azoknál a magzatoknál, ahol nem volt kimutatható szerkezeti rendellenesség, de emelkedett NT-t mutattak ki, a postnatalis időszakot figyelték meg. 1080 (81,82%) esetből, 60 (5,56%) olyan magzatot írtak le, akiknél későbbiekben szükségessé vált valamilyen sebészeti beavatkozás, vagy idegrendszeri probléma merült fel. A kutatók azt a következtetést vonták le, hogy az emelkedett tarkóredő összefüggésbe hozható a kromoszóma-rendellenességekkel és a szerkezetileg ép kromoszómákkal is. A tanulmány további bizonyítékaul szolgál arra, hogy az emelkedett NT-vel rendelkező, de kromoszómálisan ép magzatok esetében nagyobb vetélési kockázat, a méhen belüli elhalálozás és a terhességmegszakításhoz vezető súlyos szerkezeti rendellenességek előfordulási aránya. A megvastagodott tarkóredő összefüggést mutat a szívfunkciós zavarokkal, a szív és nagy artériák rendellenességeivel, idegrendszeri zavarokkal, szellemi fogyatékoságra utaló jelekkel és rendellenességekkel, vagy a megkésett fejlődéssel, illetve a beszűkült magzati mozgászavarokkal is.

Az emelkedett tarkóredő-vastagság milyen összefüggést mutat normál kariotípus és pozitív CMA eredmények között?

LinjuanSu és munkatársai (2019) tanulmányaik során olyan kutatások eredményeit elemezték, ahol azt vizsgálták, hogy a szubmikroszkópikus kromoszóma-egyenlőtlenségek hogyan állnak kapcsolatban az emelkedett tarkóredővel. A legtöbb tanulmány alátámasztja, hogy CMA vizsgálat alkalmazása javasolt az antenatális időszakban, amennyiben a tarkóredő 3,5 mm vagy afeletti kóros értéket jelez. LinjuanSu és munkatársai saját kutatásuk során alacsonyabb, de kóros tarkóredő értékekkel foglalkoztak, és azt vizsgálták, hogy ezeket az eseteket ki kell-e zárni a CMA vizsgálatból. Összesen 192 terhes nő került a kutatásaikba, akik invazív eljárásokon estek át. Kizártak a kutatásaikból minden olyan terhességet, ahol kariotipizálás során aneuploidiát véltek felfedezni, és minden olyan betegséget, ami strukturális kromoszóma aberrációt eredményezett, így összesen 18 eset került kiszűrésre, amiből 14 főnél aneuploidiát, nyolc főnél 21-es triszómiát, míg egy esetben 13-as triszómiát tártak le. Turner-szindrómát (45,XO) két esetben, 47,XN,+mozaicizmust szintén két esetben mutattak ki. Négy főnél egyéb szerkezeti rendellenességet diagnosztizáltak (egy transzlokáció, egy duplikáció, egy delécia és egy inverzió). A 192 terhesség közül 174 (90,625%) olyan eset volt, ahol szerkezetileg normális kromoszóma mutatkozott. A 174 esetet két csoportra osztották: „A” csoportban voltak a kisebb, de kóros tarkóredővel rendelkező magzatok, ez összesen 119 (68,4%) esetet érintett, az NT esetükben 2,5-3,4 mm között volt. A „B” csoportba 55 magzat került be 3,5 mm vagy afelett mért tarkóredővel. Az „A” csoportban 104 esetben nem találtak abnormális ultrahang jeleket. A későbbiekben igazoltak olyan eredményeket, ahol 6 esetben CNV-ket mutattak ki (6/119, 5,9%), ezek közül kettő klinikailag patogén CNV volt. Egy esetben valószínűleg jóindulatú CNV-t mutattak ki, a másik két esetben VOUS-ról volt szó, melyből egyet véletlenszerűen fedeztek fel. 15 olyan eset volt, ahol negatív CMA eredményeket kaptak a kutatók. A „B” csoportban az 55 résztvevő közül 43 esetben olyan terhesség volt, ahol izoláltan abnormális NT-t szűrtek ki, míg 12 várandósságban egyéb ultrahangeltéréseket találtak. A 11 CNV-vel rendelkező páciense esetében három esetben végeztek elektív terhességmegszakítást kromoszómahiba miatt. Öt várandós tovább viselte a terhességét, ők egészséges magzatnak adtak életet. Három nő a vizsgálat befejezésének időpontjáig még nem szült meg, ezért az ő eredményeik nem szerepelnek a kutatásban. Következtetésként levonható, hogy a megnövekedett NT a CMA indikációja lehet, ami egy technikailag jobb, nagyobb felbontással rendelkező eljárás a kariotipizáláshoz képest, így

lehetővé teszi a kisebb problémák kimutatását is, amelyek már csak szubmikroszkópikus szinten láthatóak. A CMA-vizsgálat pontosabb prognosztikai eredményeket nyújthat, mint a citogenetikai-kariotipizálás, ez pedig befolyásolja a terhesség kezelését és kimenetelét, illetve a magzatok sorsát.

ACOG és SMFM iránymutatások alapján a kariotipizálás valóban elegendő-e azoknál a várandósoknál, ahol emelkedett tarkóredővastagság-méréstörtént?

Sara B. Hay és munkatársai (2018) célkitűzésében nagy szerepet kapott az ACOG (College of Obstetricians and Gynecologists) és az SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) ajánlása, amely során mindkét szervezet hasonló véleményen volt a CMA vizsgálatról: azoknak a gondozottaknak, akik a prenatalis diagnózist választják és magzatuk szerkezeti strukturája normális, lehetőségük van microarray vizsgálatra vagy kariotipizálásra, amely során pontosabban beazonosítható a magzati anomália. Kiválasztottak 3223 várandós nőt, akiknél korábban CMA-vizsgálat történt, és ezt a prenatalis mintát értékelték ki. A vizsgálati alanyokat két csoportra osztották: az első csoportba kerültek azok, akik megfeleltek a CMA-ra vonatkozó ACOG irányelveknek, a második csoportot azok képezték, akik megfeleltek a CMA-ra és a kariotipizálásra vonatkozó ACOG irányelveknek. A 3223 esetből 1475 (45,8%) prenatalis minta felelt meg a CMA-ra vonatkozó ACOG ajánlásoknak, további 1748 (54,2%) felelt meg a CMA-ra vagy kariotipizálásra vonatkozó ajánlásoknak. Azok a betegek, akik választhattak a CMA-vizsgálat és kariotipizálás között, esetükben 2,5%-nak volt olyan jelentős kromoszóma-rendellenessége, amely a kariotipizálást követően nem lett volna kimutatható. Ez azt mutatja, hogy a gondozottak 2,5%-ának van olyan CSCA-ja (jelentős kromoszóma-rendellenessége), amelyet csakis CMA vizsgálat során lehet bizonyítani. A vizsgálatot végzők bebizonyították, hogy a CMA és a kariotipizálás nem egyenértékűek. CMA vizsgálat során számos rendellenességet lehet kimutatni, beleértve triploidiákat, kromoszóma átrendeződéseket, mikrodélciókat és mikroduplikációkat, melyhez nagyban hozzájárul a nagy felbontással rendelkező SNP (egynukleotid polimorfizmus) alapú microarray. Az elmúlt években ezeket az ajánlásokat figyelembe véve a microarray technológia átállt az érzékenyebb SNP-alapú módszerre, amely szélesebb körben tette lehetővé aneuploidiák, triploidiák és egyéb rendellenességek kimutatását. Amíg a kariotipizálás során az egész kromoszómára lokalizálódik az eljárás, tehát kromoszóma aneuploidiát, nagymértékű deléciókat és duplikációkat lehet vizsgálni, addig a microarray

vizsgálat képes mikrodelációk és mikroduplikációk felbontására is, ezért nagyon fontos a két eljárást megkülönböztetni.

2,5 mm-es, vagy afeletti tarkóredő-vastagság esetén, mikroszkópos vizsgálat

ZhuZhang és munkatársai (2019) megfigyelték, hogy nem csak 3,5 mm feletti tarkóredő-vastagság lehet kórjelzője bizonyos betegségcsoportoknak, így elkezdtek vizsgálni a 2,5 mm feletti tarkóredő értékeket is, hogy ott is megtalálhatóak-e azok a kórjelző betegségek, amiket 3,5 mm felett kimutattak már. Kutatásaik 2015-től 2018 decemberéig tartottak. Célkitűzéseikben megfogalmazták, hogy kvantitatív fluoreszcens polimeráz láncreakcióval (QF-PCR) és kromoszóma-mikroarray analízissel (CMA) végzik vizsgálataikat magzatvíz- vagy chorionvillus-mintából. Összesen 499 egypetéjű terhességet vizsgáltak, ebből 494 esetben magzatvíz-mintavétel történt, további öt esetben pedig chorionvillus mintavételi eljárást alkalmaztak. A vizsgált magzatok 2,5 mm-nél nagyobb vagy azzal egyenlő NT-értékekkel rendelkeztek a terhesség 11. hét 0. napja és a 13. hét 6. napja között. Minden esetet QF-PCR-rel vizsgáltak meg, ahol negatív eredményt kaptak, továbbá CMA segítségével elemezték. 499 esetből 65 esetben (13%) abnormális QF-PCR-t írtak le, 33 magzatnál 21-es triszómiát, 16 magzatnál 18-as triszómiát, míg két magzatnál 13-as triszómiát diagnosztizáltak. 10 esetben Turner-szindrómát írtak le. További egy triploidiát és egy 21-es triszómiamozaicizmust azonosítottak, illetve két esetben X/XX mozaikosságot igazoltak a 2,5 mm-es tarkóredő vagy afeletti értéknél. A QF-PCR eredmény 434 egypetéjű terhesség esetén normálisnak bizonyult, és további microarray vizsgálattal új patogéneket mutattak ki. Nagyobbdelációkat és duplikációkat hat esetben találtak. 15 olyan eset volt, ahol a patogén CNV-ket csak microarray analízis segítségével tudták kimutatni. A 2,5-3,5 mm-es NT-vel rendelkező esetekben öt patogén CNV-t fedeztek fel. A 3,5-4,5 mm közötti tarkóredők esetén hét patogén CNV került felfedezésre CMA segítségével. A kariotipizálást a CMA-val összehasonlítva az eredményeket tekintve szignifikánsabban több patogén került kimutatásra az utóbbi módszerrel. A fejlődő országokban a QF-PCR+FISH-t elsődleges módszerként lehetne alkalmazni azokban az esetekben, ahol emelkedett NT igazolódik. Azoknál a magzatoknál, ahol ennek a módszernek az eredményei negatívak, további microarray analízis alkalmazása jöhet szóba. Fontos tény, hogy a vizsgálatban a 2,5-3,5 mm között mért NT értékek 5,4%-ban mutattak kromoszóma aneuploidiát és 2,3%-ban patogén CNV-t, amihez a CMA vizsgálat eredményei vezettek.

Emelkedett tarkóredő és magzatok prenatalis diagnosztikája új módszerekkel: kvantitatív fluoreszcens polimerizáció és molekuláris genetikai vizsgálatokon alapuló eljárás.

Min Pan és munkatársai (2016) 175 olyan terhességet vizsgáltak, ahol 3,5 mm vagy afeletti tarkóredő-vastagságot mértek. A kutatás 2013 januárja és 2014 októbere között zajlott le, a vizsgálat elsősorban retrospektív dokumentumelemzés által történt. Kvantitatív fluoreszcens polimeráz láncreakción (QF-PCR) keresztül mutatták ki a gyakoribb aneuploidiákat. A negatív QF-PCR eseteket CMA-vizsgálatnak is alávetették. A vizsgálat a 11. hét 0. napja és a 13. hét 6. napja között történt. 175 terhességből a QF-PCR után ($n=53$, 30,2%) 53 magzatnak lett pozitív lelete. Ezek közül 30 esetben Down-szindrómát mutattak ki, hét esetben Edwards-szindróma volt jelen, míg három esetben Patau-szindrómát írtak le. 12 magzatnál Turner-szindrómát (45,XO) írtak le és további egy esetben Klinefelter-szindrómát (47,XXY) diagnosztizáltak. 122 esetben negatív QF-PCR eredmény született ($n=122$, 69,8%). Ezeknél a magzatoknál CMA mikroarray analízist végeztek, amely során további patogenitásokat találtak. Hét esetben volt patogenikus CNV és egy esetben VOUS-t állapítottak meg. Ez a kutatás is alátámasztotta, hogy a mikroarray vizsgálat további klinikailag szignifikáns eltéréseket tud kimutatni és releváns információkkal tud szolgálni. Az esetek többségében aneuploidiák okozzák a defektusokat, de ezzel az új molekuláris eljárással más problémák is kimutathatóak nagyfokú érzékenységgel. Jelen vizsgálat korlátja az, hogy 3,5 mm emelkedett tarkóredő feletti érték esetén végzik csak el a CMA vizsgálatokat, de a patogenitás már 2,5 mm felett is megfigyelhető. Nemcsak a tarkóredő mérést kell figyelembe venni, mert más tényezők is állhatnak a háttérben. Ha ezentúl felmerülnek továbbiproblémák a terhesség folyamán, akkor a tanulmány a teljes-exomszekvenálást ajánlja, amely az egész DNS-t vizsgálja.

3. Célkitűzések

A kutatás fő célja annak vizsgálata volt, hogy a várandósgondozás során kiszűrt, emelkedett tarkóredővel rendelkező magzatok esetében a hagyományos citogenetikai vizsgálaton túl alkalmazott molekuláris DNS-vizsgálatok milyen eltéréseket igazolnak. A hazai szakmai irányelvek a 3 mm-t határozzák meg az invazív beavatkozások küszöbértékének, azonban a szakirodalmi adatok alapján az ennél kisebb, de a 95 percentilt meghaladó tarkóredő esetén is történtek vizsgálatok. Ezen várandósok eredményeit szintén megvizsgáltuk azzal a céllal, hogy található-e összefüggés az emelkedett tarkóredő érték és a szubmikroszkópikus rendellenességek gyakoribb előfordulása között.

4. Hipotézisek

1. Ultrahangvizsgálat során mért emelkedett tarkóredő érték szoros összefüggést mutat a magzati aneuploidiákkal, különös tekintettel a magzati Down-szindrómára.
2. Az első trimeszteri kiterjesztett kombinált szűrés során mért 2,5-3 mm vastagságú tarkóredő, melynek mérete meghaladja a 95 percentilt, összefüggést mutat genetikai rendellenességekkel.
3. A hagyományos kariotipizálással negatívnak bizonyult esetekben is várható pozitív molekuláris CMA eredmény.

5. Tervezett kutatás

Kutatás típusa: A kutatás egy kvantitatív, retrospektív eset-kontroll vizsgálat.

Tervezett kutatás helye: KYNCS Magzati Diagnosztikai Központ, 9023 Győr, Corvin u. 4.

Kutatás időpontja: 2019. január 01. és 2021. december 31. között.

Célcsoport: Azon betegek kerültek kiválasztásra, akiknél az első trimeszteri ultrahangvizsgálat során mért tarkóredő emelkedett értéket mutatott. Az alapsokaság becsült nagysága megközelítőleg 50 eset. A vizsgálat anonim módon, a várandósok személyes adatainak felhasználása nélkül történt.

Mintavételi eljárás: A vizsgált időszakra vonatkozóan teljeskörű az adatgyűjtés.

Beválasztási kritériumok: Beválasztásra kerül minden olyan várandós, akiről a vizsgált időintervallumban magzatának eltérő NT értékekkel rendelkezik. Vizsgálatot minden olyan beteg képezi ahol 2,5 és 3,00 mm között vagy afeletti tarkóredő vastagsággal rendelkeztek a várandósok a vizsgálat során.

Kizárási kritériumok: A vizsgálat során nem kerülnek beválasztásra azok a várandós asszonyok, akiknek a terhességi kora, a magzati CRL értéke és NT vastagság a referencia értéken belüliek voltak.

Várható mintanagyság: A nevezett intézmény: KYNCS Magzati Diagnosztikai Központja. Vizsgálatunk célcsoportja: 50 eset.

Alkalmazott módszertan: Dokumentumelemzés. A vizsgálat során a KYNCS Magzati Diagnosztikai Központ adatbázisából kerülnek kiválasztásra. A vizsgálat tárgyát képezi az emelkedett tarkóredő-vastagság, a terhességi kor meghatározása és a magzati méret. A vizsgálat helyéül szolgáló intézmény informatikai rendszerében nyomon követésre kerül sor. Az intézmény betegdokumentációjából a vizsgálat során figyelembe vett adatok: a beteg életkora, a minta típusa, AC/CVS eredményeik, amelyek, negatív vagy pozitív értéket mutattak, a terhességi kor, a CMA-vizsgálat során létrejött pozitív/negatív eredmények és a tarkóredő mérete.

Alkalmazott statisztikai módszerek: Átlag, gyakoriság és megbízhatósági tartomány számítása. Chi-négyzet próba elvégzése a változók között és T-próba számítása.

Változók ismertetése: Függő változók: Emelkedett tarkóredő, CMA vizsgálati eredmények, terhességi kor figyelembe vétele, AC/CVS és a minta típusa.

Független változók: Minden olyan változó függetlennek tekinthető, amely nem a magzati méret, nem a terhességi kor és nem a tarkóredő vastagságot képezi. Nem kerül figyelembe vételre a magzat neme, a várandós életkora és semmilyen olyan tényező, ami nem áll kapcsolatban az említett függő változókkal, például: lakhely, iskolai végzettség, munkahely, munkahelyi körülmények, lelki megterhelés és a megbecsültség mértéke.

Használni kívánt informatikai szoftverek: Microsoft Excel 2018 Software.

6. Eredmények bemutatása:

Szakirodalom alapján az emelkedett tarkóredő-vastagság összefüggést mutat kromoszóma-rendellenességekkel és szubmikroszkópikus eltérésekkel. A kutatások mind hazai, mind külföldi viszonylatban ígéretes eredményeket mutatnak, ezért igazolódott, hogy kutatásunk során sem történik másképp. Feltételezzük, hogy a vizsgálat helyszínéként szolgáló fogadóintézmény a KYNCS Magzati Diagnosztikai Központ.

2019-2021 között pontosan 45 esetet vizsgálva, ahol a várandós nőket terhességi koruk szerint, AC/CVS és CMA eredményeiket, illetve atarkóredő-vastagságot vették figyelembe, a 45 terhességből AC/CVS pozitivitás (8,8%) volt megfigyelhető, amely 4 várandóst érintett. CMA pozitivitás 31,1% volt, összesen 14 várandós nő rendelkezett pozitív CMA teszttel. Három olyan eset fordult elő, ahol Down-szindróma volt azonosítható, ez a vizsgált magzatok 6,7%-át képezte. Négy várandós volt az összes terhességre nézve, aki a terminus befejezése mellett döntött. Aki a TOP mellett döntött, azoknál is találtak mikroduplikációt és mikrodeleciót, de ennek a genetikai tanácsadása rendkívül nehéz, szakembert igénylő feladat, mert az észlelt elváltozások tekintetében felmerül bizonytalanság, de emiatt a terhességek nagy részét nem szakítják meg, hanem utólag gyermekkardiológusi, -neurológusi, sebészeti beavatkozások és további lehetőségek segítik születés után a diagnosztizálást.

7. Eredmények elemzése, megbeszélése

A vizsgált várandósokról elmondható, hogy az első trimeszteri ultrahangvizsgálat során részt vettek további molekuláris diagnosztikai vizsgálatokon, ahol kiderült, hogy 45 terhességből pozitív CMA-eredmény jelentkezett négy esetben, és további négy eset volt, ahol a várandósa terhesség befejezése mellett döntött. Megfigyelhető volt az AC/CVS pozitivitás is és három esetben találtak Down-szindrómát. A szakirodalom mind hazai, mind pedig nemzetközi viszonylatban alátámasztja kutatásainkat, indokolja ezeknek a betegcsoportoknak a további szűrését és diagnosztizálását. Fontos, hogy ezekről a vizsgálati tényezőkről tudjanak és önállóan döntsenek a várandósok, mind a vizsgálatokat tekintve, mind pedig a terhességük kimenetelével kapcsolatban. Ehhez elengedhetetlen megfelelő hiteles tájékoztatás és a szakemberhez való irányítás.

8. Következtetések és javaslatok

Következtetések

Számos tanulmány született arról, hogy az emelkedett tarkóredő összefüggést mutat a kromoszóma-rendellenességekkel és azon túl a szubmikroszkópikus, a fénymikroszkóppal már nem látható mikrodeléciókkal és mikroduplikációkkal. Sok elmélet támasztja alá azt, hogy az emelkedett tarkóredő és a spontán vetélés, intrauterin elhalás, magzati retardáció között kapcsolat van.

Az emelkedett tarkóredő felhívja a figyelmet arra, hogy ezek az eltérések akár kromoszómaszinten, akár szubmikroszkópikusan, de részletes kivizsgálást igényelnek, hiszen a klasszikus magzati számbeli kromoszómahibák mellett számos génszintű megbetegedés tünete lehet.

Több tanulmány született arról, hogy az emelkedett tarkóredő kapcsolatot mutat kromoszómahibák mellett egyéb szubmikroszkópikus eltérésekkel is. Ilyen például ShuyaXue 2020-as tanulmánya, ahol szemlélteti az új molekuláris vizsgálatok jelentőségét, illetve azt, hogy milyen többletinformációkhoz jut vizsgálatai során. ShuyaXue és munkatársai sok esetet megvizsgáltak, használva minden olyan eljárást, amely a magzati betegségek felderítéséhez vezethetnek. Javasolt minden várandós nőnek, akinek magzata emelkedett tarkóredővel rendelkezik, hogy első körben genetikai tanácsadáson, majd vizsgálaton vegyen részt, amely lehet invazív és noninvazív eljárás, például: CMA(ChromosomalMicroarray), mint genetikai vizsgálati eljárás, és ha olyan probléma áll fenn, akkor ezen túl a WES (whole-exomsequence) szekvenálás kérdésköre is felmerülhet. ZhuZhang (2019) tanulmánya tökéletesen alátámasztotta kutatásomat, illetve a vizsgálatok fontosságát, mivel az ő kutatásai során is alkalmazott molekuláris diagnosztika által más egyéb betegségcsoportokat tudott vizsgálni, így megerősítette ezeknek a vizsgálatoknak hatékonyságát és jelentőségét. Kutatásom során igazolódott a vizsgálat fontossága, mivel 50 betegvizsgálatakor ezekkel az új eljárásokkal újabb eltérések voltak megfigyelhetőek, amely a molekuláris diagnosztika által lett felfedezve. Az Amerikai Szakmai Kollégium és az Amerikai Humángenetikai Társaság javasolja ezeket a vizsgálatokat és annak elvégzését ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzését, ha ilyen lelettel rendelkezik a várandós. Magyarországon ez ez a lehetőség még csak

önköltséges vizsgálat formában érhető el. Ez a vizsgálat 15-20% többletinformációval szolgálhat.

Javaslatok

Már az első jelentkezéskor kiemelt jelentőséggel bír az egyes szűrővizsgálatokról való tájékoztatás, de a fenti eredmények alapján kiemelt jelentőségű a magzati kromoszóma-rendellenességek és genetikai szűrési lehetőségek. Ez napjainkban kibővült, és nem csak ultrahang-diagnosztika, hanem a kiszűrt esetek további vizsgálatában molekuláris diagnosztikus eszközök állnak rendelkezésre. A szülésznő nem klinikai genetikus, de a hiteles tájékozódásban komoly segítséget nyújthat a várandósoknak.

Az eredmények és a szakirodalom alátámasztja, hogy nem csak a Down-szindróma köthető az emelkedett tarkóredő értékhez, hanem egyéb strukturális és genetikai elváltozás is. A társadalmi igény óriási a teljes körű szűrésre. Megfelelő időben kell tájékoztatni a várandósokat, mert az egyes vizsgálatok elvégzése terhességi héthez kötött. Szülésznői kompetencia a várandósok precíz tájékoztatása és megnyugtatója, illetve a terhesség további viselésében való támogatása.

9. Irodalomjegyzék

1. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginography in first trimester. *Lancet* 1990; 3; 336(8723): 1133.
2. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster² MPH et al: Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenatal Diagnosis*, 2015; 35: 663–668.
3. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E et al: Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007; 10:1-8.
4. Xue S, Yan H, Chen J et al: Genetic Examination for Fetuses with Increased Fetal Nuchal Translucency by Genomic Technology. *Cytogenetic and Genome Research*, 2020;160:57-62.
5. Souka AP, Kramp E, Bakalis S et al: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001;18:9-17.
6. Su L, Huang H, An G et al: Clinical application of chromosomal microarray analysis in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2019;7: 811-814.
7. B. Hay S, Sahoo T, K. Travis M et al: ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? *Wiley Prenatal Diagnosis*, 2018;38: 184–189.
8. Zhang Z, Hu T, Wang J et al: Prenatal Diagnostic Value of Chromosomal Microarray in Fetuses with Nuchal Translucency Greater than 2.5 mm. *BioMed Research International*, 2019; 6504159: 1-9.
9. Pan M, Han J, Zhen L et al: Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency using an approach based on quantitative fluorescent polymerase chain reaction and genomic microarray. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; 197: 164-167.