EDVARDS SINDROMI

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti

Tibbiyot fakulteti Davolash ishi yonalishi

3- kurs talabasi

Xudoyqulov Jonibek Musulmonivich

e-mail: jonibekxudoyqulov688@gmail.com

Annotatsiya

Ushbu maqolada Edvards sindromi (trisomiya 18) irsiy xromosomal kasallik sifatida keng yoritiladi. Kasallikning kelib chiqish sabablari, xromosoma bo‘linishidagi nondisjunktsiya mexanizmi, embrional rivojlanishda sodir bo‘ladigan og‘ir morfologik nuqsonlar, tug‘ruqdan oldingi va keyingi diagnostik usullar batafsil tushuntiriladi. Edvards sindromida kuzatiladigan yurak, markaziy asab tizimi, suyak, buyrak va boshqa organ tizimlaridagi malformatsiyalar, ularning patogenetik asoslari ilmiy manbalar asosida yoritiladi. Shuningdek, homiladorlik davrida skrining testlari, invaziv prenatal diagnostika va perinatal boshqaruv tamoyillari haqida to‘liq ma’lumot beriladi. Kasallikning og‘ir kechishi, o‘ta past yashovchanlik ko‘rsatkichlari va palliativ yondashuv zarurligi ilmiy dalillar bilan asoslanadi.

Kalit so‘zlar:

Edvards sindromi, trisomiya 18, xromosomal anomaliya, nondisjunktsiya, prenatal skrining, ultratovush markerlari, malformatsiya, invaziv diagnostika, kariotip, perinatal mortalitet, genetik_maslahat.

Kirish

Edvards sindromi (Trisomiya 18) — inson hujayralarida 18-chi xromosomaning uchinchi nusxasi (yoki uning bir qismi) mavjudligi bilan xarakterlanuvchi jiddiy genetik kasallikdir. Bu holat embrional va fetal rivojlanish jarayonlariga keng doirada ta'sir ko'rsatadi: markaziy nerv tizimi, yurak, buyrak va boshqa sistemalarda yetishmovchiliklar va strukturaviy malformatsiyalar paydo bo'ladi. Trisomiya 18 — eng keng tarqalgan autosomal trisomiyalardan biri bo'lib, klinik kechishi og'ir, neonatal mortalitet yuqori hisoblanadi; ammo fenotip va uzoq muddatli natijalar mozaiklik darajasiga va qo'llab-quvvatlovchi tibbiy aralashuvlarga bog'liq holda o'zgaradi.

ETIOLOGIYA

1. Umumiy tamoyil: xromosoma sonining ortishi

Edvards sindromi — asosiy etiologik sabab 18-xromosomaning hujayrada qo'shimcha nusxasining paydo bo'lishidir. Buning natijasida hujayra ichida 18-xromosomaga kodlangan genlarning dozasi ortadi (gene dosage imbalance), bu esa rivojlanishning juda nozik va aniq moslashgan gen ekspressiya tarmoqlarini buzadi. Xromosomal trisomiya ikkita shaklda kelishi mumkin:

To'liq trisomiya (full trisomy): har bir hujayrada 18-xromosomadan 3 nusxa mavjud (47,XX,+18 yoki 47,XY,+18).

Qisman trisomiya / duplikatsiya: 18-xromosomaning faqat bir qismi ko'paygan; bu holatda fenotip hududga va duplikatsiya hajmiga bog'liq. Mozaiklik (mosaic trisomy 18): taraqqiyotning erta bosqichlarida sodir bo'lgan post-zigotik mitotik nondisjunction natijasida faqat ba'zi hujayra liniyalarida trisomiya mavjud; natijada fenotip asosan mozaik darajasi va ta'sirlangan to'qimalarga bog'liq bo'ladi.

2. Mexanizmlar: nondisjunction va uning boshlang'ich sabablari

Trisomiya 18ning koʻpchilik hollari meyoz davomida sodir boʻlgan nondisjunction (xromosomalar yoki xromatidalar normal ravishda ajralmay qolishi) natijasida yuzaga keladi. Nondisjunction ikki asosiy bosqichda sodir boʻlishi mumkin:

Meyoz I nondisjunction — homolog xromosomalar ajralmaydi; natijada gameta ikkita xromosomani oʻzida saqlaydi.

Meyoz II nondisjunction — saytonek xromatidalar ajralmaydi; natijada bitta gametada qoʻshimcha xromatid boʻlishi mumkin.

Nondisjunctionni provokatsiyalovchi omillar va mexanizmlar quyidagilar:

a) Ona yoshining ortishi

Ona yumurtasining meyoz holati xromosomal ajralishdagi xatoliklarga juda sezgir. Ayol organizmidagi oocyte'lar prenatal davrda meyoz I bosqichida toʻxtaydi va menopauzadan oldin ular uzoq vaqt (yillar, oʻnlab yillar) "qotib" qoladi. Ushbu uzoq davom etish jarayonida:

kohesin komplekslarining degradatsiyasi (sister chromatidsni birga ushlab turuvchi oqsillar) sodir boʻlishi mumkin, bu esa xromosomalar orasidagi moslashuv va keyingi ajralishni zaiflashtiradi; rekombinatsiya (crossing-over) mexanizmidagi anomaliyalar (masalan, juda kam yoki notoʻgʻri joylashgan crossover) homologlarning barqaror birikishini buzadi;

Bu jarayonlar ona yoshining oshishi bilan koʻproq uchraydi va shu sababli trisomiya xavfi ortadi.

b) Meiotic apparatus va mitotik xatoliklar

Spindle assembly checkpoint (SAC), kinetochore-mikrotubul interfeysi yoki mikrotubul strukturalarida buzilishlar natijasida kromatidalar notoʻgʻri tortib olinishi

mumkin. Atipik mitotik bo‘linish yoki post-zigot mitotik nondisjunction trisomiyaning mozaik formasini yuzaga keltirishi mumkin.

c) Ota-onalik genetik holat: translokatsiyalar va tashuvchilik

Ba’zi oilalarda qo‘shimcha xromosoma robertsonian translokatsiya yoki boshqa balanslangan strukturaviy translokatsiya natijasida paydo bo‘lishi mumkin. Agar bir ota-ona balanslangan translokatsiya tashuvchisi bo‘lsa, bu reproduktiv jarayonda xromosoma disproporsiyalari (isimmetrik bo‘linish) natijasida qo‘shimcha 18-materialni o‘z ichiga olgan gameta paydo bo‘lish xavfini oshiradi. Bunday holatlarda qaytalanish xavfi ancha yuqori bo‘lishi mumkin va oilaviy genetik maslahat zarur. Paternal nondisjunction kamroq uchraydi, ammo umuman butunlay istisno emas.

d) Homila «rescue» hodisalari va uniparental disomiya

Ba’zan trisomik zigot hayotiy emas deb hisoblangan holatda hujayra trisomiyani yo‘qotish (trisomy rescue) jarayonini boshlashi mumkin; natijada normallashgan karyotip paydo bo‘lishi mumkin, lekin bu jarayonda uniparental disomiya (UPD) — bir ikkala xromosoma bir ota-onadan kelishi — yuzaga kelishi mumkin. UPD 18 kasallikida keng tarqalgan mexanizm emas, ammo translokatsion holatlarda mozaiklik va UPD natijasida murakkab fenotiplar kuzatilishi mumkin.

e) Atrof-muhit va boshqa omillar

Aniq sabablari kam o‘rganilgan bo‘lsa ham, ba’zi ma’lumotlar atrof-muhit omillari (masalan, ionlashtiruvchi nurlar, ba’zi kimyoviy moddalar) va onaning tibbiy holati (masalan, murakkab endokrin kasalliklar) kromosomal ajralishda xatoliklar xavfini oshirishi mumkinligi mumkinligini ko‘rsatadi. Lekin bunday omillarning aniq kontribyutsiyasi va mustahkam dalillari chegaralangan.

3. Genetik klassifikatsiya va molekulyar asoslar

Full trisomy 18: eng ko‘p uchraydi va odatda intrauterin yoki neonatal davrda og‘ir klinik belgilarga olib keladi.

Mosaic trisomy 18: fenotip odatda yengilroq bo‘lishi mumkin, lekin to‘qima va tizimlarga qarab farq qiladi.

Robertsonian yoki boshqa translokatsiyalar tufayli qaytalanishli trisomiya: bu tur oilalarda genetik maslahat muhim.

Molekulyar darajada esa 18-xromosoma ustida joylashgan genlarning ortiqcha ekspressiyasi rivojlanish jarayonida turli signallash yo‘llarini va organogenez mexanizmlarini o‘zgartiradi. Xromosoma 18 bir qator rivojlanish uchun muhim bo‘lgan genlarni o‘z ichiga oladi; ularning ko‘payishi hujayra sikli, apoptoz, differensiasiya va migratsiya kabi jarayonlarni tartibsizlashtiradi.

4. Takrorlanish xavfi va genetik maslahat

Agar kasallik to‘liq meyoz nondisjunction natijasi bo‘lsa, qaytalanish xavfi odatda nisbatan past (odatiy taxminlar 1% atrofida), lekin ona yoshi va boshqa omillarga qarab farqlanadi.Agar oilada strukturaviy translokatsiya aniqlansa, qaytalanish xavfi sezilarli darajada yuqori bo‘lishi mumkin; shu sababli karyotip tekshiruvi va genetik maslahat har doim tavsiya etiladi. Prenatal skrining va invaziv diagnostika taklif etilishi mumkin bo‘lgan vaziyatlar aniqlanadi (masalan, ilgari trisomiyali homila yoki strukturaviy translokatsiya aniqlangan oilalar).

PATOGENEZ

> Patogenez — qanday qilib 18-xromosomaning ortiqcha nusxasi hujayra va to‘qimalar darajasida o‘zgarishlar keltirib chiqarib, anomaliyalar va klinik belgilarga olib kelishini bosqichma-bosqich tushuntiradi.

1. Gen dozasining ortishi va transkripsion-translatsion buzilishlar

Trisomiya holatida 18-xromosoma genlarining miqdori 1,5 marta ortadi. Bu nafaqat shu genlarning o‘zaro bog‘liq oqsil mahsulotlarini ko‘paytiradi, balki hujayrada mavjud oqsil komplekslari, signal yo‘llari va metabolik tarmoqlarda stechiometrik nomuvofiqlik hosil qiladi. Natijada: Kompleks oqsillar (masalan, heteromerik transkripsion komplekslar yoki sitozolik/mitoxondrial komplekslar) noto‘g‘ri yig‘iladi yoki funksiyasi buziladi.

Transkripsion regulatorlar ortiqcha bo‘lsa, butun gen ekspressiya profili dysregulyatsiyalangan bo‘lishi mumkin — ya’ni 18-xromosomadagi genlarning ortiqcha ekspressiyasi boshqa xromosomal lokuslardagi genlarni ham sekonder ravishda o‘zgartiradi. Bu holat o‘sish, differensiasiya va hujayra sikli bilan bog‘liq markaziy gen tarmoqlarini «restart» qila olmaydigan darajada buzishi mumkin.

2. Hujayra sikli, proliferatsiya va apoptosisning disbalans Trisomiya 18 hujayralarda proliferatsiya va apoptotik mexanizmlarning muvozanatini o‘zgartiradi: Ba’zi hujayra turlarida ortiqcha gen ekspressiyasi apoptozni faollashtirishi mumkin — natijada ma’lum organ yoki to‘qimalarda hujayra yo‘qolishi va organogenezning yetishmasligi kuzatiladi. Boshqa holatlarda hujayra proliferatsiyasi sekinlashib, to‘qimalarning kam rivojlanishi (masalan, miya massa kamayishi, IUGR) sodir bo‘ladi. Ushbu o‘zgarishlar yig‘indisi strukturaviy malformatsiyalar, organ massasining kamayishi va funktsional yetishmovchiliklarni keltirib chiqaradi.

3. Neurodevelopmental shikastlanish: neyron differensiasiyasi va migratsiya Markaziy nerv tizimi (MNT) trisomiyada juda ta’sirlangan — bu quyidagi mexanizmlar orqali sodir bo‘ladi: Neyron progenitorlar proliferatsiyasi kamayishi: ortiqcha yoki noto‘g‘ri ekspressiyalangan genlar progenitor hujayralarning siklini va proliferativ imkoniyatlarini kamaytiradi, bu esa miyaning hajmi va neyron sonini kamaytiradi. Neyron migratsiyasi buzilishi: asab tizimi rivojlanishida neyronlar to‘g‘ri joylashishi uchun murakkab signal yo‘llari talab qilinadi; trisomiya bu signallashni buzib, kortikal

laminatsiya va struktura tartibining noto‘g‘ri shakllanishiga olib keladi. Natijada holoprosensefaliya, kortikal displaziya yoki boshqa strukturalik anomaliyalar paydo bo‘lishi mumkin.

Mielinizatsiya buzilishi: oligodendrosit differensiasiyasi va miyelin sintezi ham zaiflashishi mumkin, bu holat motor va kognitiv kechikishlarni kuchaytiradi. Neyrotransmitter tizimlarining o‘zgarishi: fenotipga ta’sir qiluvchi neyrotransmitter sintezi va reuptake mexanizmlari disbalanslanadi, shu orqali tutqanoq va rivojlanish buzilishlari yuzaga keladi.

4. Kardiyovaskulyar malformatsiyalar: neural crest va vaskulyargenesis Ko‘plab Edvards sindromli bemorlarda tug‘ma yurak nuqsonlari (masalan, VSD, PDA, boshqa konjenital defektlar) uchraydi. Mexanizmlar: Neural crest hujayralarining migratsiyasi va differensiasiyasi buzilishi: yurakning outflow tract va konotrunkal strukturalari neural crest hujayralarining to‘g‘ri migratsiyasiga bog‘liq; bu jarayon trisomiya ta’sirida buzilishi mumkin.

Endotelial va vaskulyar hujayralarning proliferatsiyasi: ortiqcha yoki noto‘g‘ri ishlaydigan genlar angiogenez va vaskulyagenezning joylardagi timing va xususiyatini o‘zgartiradi, natijada strukturalik defektlar paydo bo‘ladi.

5. Placental funktsiya va IUGR (intrauterin o‘sish cheklanishi) Trisomiya 18da homila ko‘pincha IUGR bilan tug‘iladi. Buning asosiy mexanizmlaridan biri — placental dysgenesis: Xromosomal anomaliyalar placentaning trofoblast proliferatsiyasi, invazivligi va vazokonstriktiv omillarini o‘zgartiradi; bu esa ona va homila o‘rtasidagi oziqlantirish va oksigenatsiya samaradorligini kamaytiradi.

Natijada embrion/fetus o‘sishi susayadi, metabolik stress ortadi va natijaviy organik rivojlanish buziladi.

6. Metsabolik va mitoxondrial disfunktsiya

Ortacha gen ekspressiyasi o‘zgarishi va transkriptional dysregulyatsiya mitoxondrial genlarning nazoratini ham yomonlashtirishi mumkin, bu oksidlovchi stress, ATP sintezi pasayishi va hujayra energetik zaiflashuviga olib keladi. Bu, ayniqsa, yuqori energetik talabga ega to‘qimalarda (miya, yurak) klinik jihatdan muhimdir.

7. Systemic interaksiya va fenotipning heterojenligi

Trisomiya 18da yuzaga kelgan turli organ va tizimlardagi o‘zaro bog‘liqliklar patogenezni murakkablashtiradi. Masalan: Yurakdagi defektlar nafas olish va perfuziyani yomonlashtirib, miya va boshqa organlardagi zararlarni kuchaytirishi mumkin. Oziqlantirish va yutilish muammolari metabolik holatni yomonlashtiradi, bu esa infektsiyalar va o‘sishning sekinlashishiga olib keladi. Mozaiklik darajasi, qaysi to‘qimalarda trisomik hujayralar ustunlik qilayotgani va qo‘shimcha qilinadigan genetik yoki epigenetik omillar — bularning barchasi klinik namoyon bo‘lishlarni juda xilma-xil qiladi.

8. Epigenetik o‘zgarishlar va rivojlanishiy signal yo‘llariga ta’siri

Ortib ketgan gen ekspressiyasi epigenetik markerlarga (DNK metilatsiyasi, histon modifikatsiyalari) sezonder ravishda ta’sir qilishi va shu orqali ko‘plab gen tarmoqlarining regulyatsiyasini o‘zgartirishi mumkin. Bunday epigenetik dysregulyatsiya rivojlanish jarayonlarining vaqt va joylashuv tartibini buzadi.

9. Klinik natija: multisistemli anomaliyalar va yuqori mortalitet

Yuqoridagi molekulyar va hujayra darajasidagi buzilishlar yig‘indisi quyidagi klinik oqibatlarga olib keladi: Ko‘p organli strukturaviy malformatsiyalar (yurak, buyrak, asab tizimi, skelet) Intrauterin o‘sishning susayishi va yuqori neonatal mortalitet Yutish va nafas olish muammolari tufayli infektsiyalar va surunkali asoratlar Agar mozaiklik yoki qisman trisomiya bo‘lsa — fenotip yengilroq bo‘lishi va uzoq muddat yashash imkoniyati ortishi mumkin.

Edvards sindromining patogenezi asosan 18-xromosomaning gene dosage imbalanceiga asoslanadi; bu transkripsion va translatsion darajadagi disbalanslar, hujayra sikli va apoptozning o‘zgarishi, neyron migratsiyasi va differensiasiyasining buzilishi, placental disfunktsiya va vaskulyargenesisdagi anomaliyalar orqali multisistemli strukturaviy va funksional buzilishlarni keltirib chiqaradi. Klinika va natija — bu molekulyar darajadagi o‘zgarishlarning makroskopik ifodasidir va mozaiklik, translokatsion fon va boshqa genetik/epigenetik faktorlarga qarab juda xilma-xil bo‘ladi.

Diagnostika

Prenatal diagnostika va skrining

1. I trimestr va ikkinchi trimesterdagi skrining testlari: Biokimyoviy markerlar (maternal serum PAPP-A, beta-hCG, AFP va boshqalar) va ultratovush (nuchal translucency, organ anomaliyalar) kombinatsiyasi kasallik xavfini baholashda ishlatiladi. Yumshoq markerlar (soft markers) ham aneuploidiyalarni ko‘rsatishi mumkin.

2. NIPT (non-invasive prenatal testing) — qondagi fetal DNA tahlili: Yaqin yillarda keng tarqalgan va yuqori sezgirlikka ega skrining usuli. Ijobiy NIPT natijasi tasdiqlovchi invaziv tekshiruvni (CVS yoki amniosentez) talab qiladi.

3. Invaziv diagnostika: Chorion villus biopsy (CVS) (odatda 10–13 haftalarda) yoki amniosentez (15 haftadan keyin) orqali to‘liq karyotiplash yoki xromosomal mikromasshtabli analiz (CMA) bajarib, trisomiya tasdiqlanadi. CMA mayda deletsiya/duplikatsiyalarni ham aniqlaydi.

4. Ultratovush topilmalari: IUGR, yurak nuqsonlari, polidaktiliya, omfalosel yoki bosh-yuz malformatsiyalar kabi strukturaviy anomaliyalar trisomiya 18ni shubha ostiga oladi.

Postnatal diagnostika

Karyotip (sitogenetika): Ta’limotning oltin standarti — 47,XX,+18 yoki 47,XY,+18 karyotipini aniqlash. Mosaic holatlar uchun koryoplaster yoki boshqa to‘qima tahlillari ko‘rib chiqiladi.

Klinik baholash: fenotipik xususiyatlar, yurak ultratovush (EKO), buyrak sonografiyasi va boshqa tekshiruvlar anomaliyalarni aniqlash uchun kerak.

Davolanish va boshqaruv (management)

Trisomiya 18 uchun patogenetik davolash yo‘q, shuning uchun davolanish asosan simptomatik va qo‘llab-quvvatlovchi choralarni o‘z ichiga oladi. Yondashuvlar murakkab va ko‘pincha tibbiy-etika masalalari bilan chambarchas bog‘liq.

Asosiy prinsiplari

1. Multidisipliner yondashuv: neonatolog, kardiolog, nefrolog, ortoped, genetik maslahatchi, dietolog, reabilitatsion mutaxassislar va palliativ tibbiyot birgalikda ishlashi kerak.

2. Yordamchi va simptomatik parvarish:

Yurak nuqsonlarini boshqarish: ba’zi hollarda kateter yoki jarrohlik aralashuvlar muhokama qilinadi; ammo qaror bemorning umumiy holati, anomaliyalar og‘irligi va oilaviy istakni hisobga olib individual ravishda qabul qilinadi. Jiddiy malformatsiyalar va umumiy prognoz sababli hamma bolalarda agressiv jarrohlik tavsiya etilmaydi.

Nafas olish va oziqlantirish yordami: ventilator yordami, traxeya yoki gastrostoma kerak bo‘lishi mumkin. Ko‘p bemorlarda yutish qobiliyati zaifligi tufayli ozuqa tomchi yoki gastrostoma qo‘yish muhimdir.

Infektsiyalarni oldini olish va davolash.

Fizik, ergo va nutq terapiyasi — hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan reabilitatsiya.

3. Palliativ parvarish va etik qarorlar:

Trisomiya 18da palliativ parvarish koʻpincha muhim rol oʻynaydi — ogʻriqni kamaytirish, ovqatlanish, nafas olishni qoʻllab-quvvatlash va oilaga psixologik yordam. Yondashuvlar turli mamlakatlarda va markazlarda turlicha boʻlib, baʼzi markazlarda mehribon intensiv qoʻllab-quvvatlash (agressiv aralashuvlar) taklif etilsa, boshqalari faqat simptomatik va palliativ yondashuvni afzal koʻradi. Qarorlar ham shifokor va oilaning qadriyatlari, qonuniy tavsiyalar va resurslarga bogʻliq.

4. Uzoq muddatli nazorat: agar bemor uzoq yashasa, oʻsish monitoringi, nutq va rivojlanish boʻyicha intervensiyalar, kasallik bilan bogʻliq asoratlarni kuzatish zarur.

Profilaktika va genetik maslahat

1. Genetik maslahat: Trisomiya 18 aksariyat hollarda tasodifiy meyoz xatosi boʻlib, bir marotaba trisomiyali bola tugʻilgandan keyin qaytalanish xavfi nisbatan past (taxminan 1% atrofida), ammo translokatsion yoki boshqa strukturaviy xromosomal holatlarda qaytalanish xavfi oshishi mumkin; shuning uchun oilalarga karyotip tahlili va genetik maslahat zarur.

2. Preimplantatsion genetik tashxis (PGT): in vitro fertilizatsiya (IVF) bilan birga PGT qoʻllanilsa, embrionlarning kromosomal holati tekshiriladi va trisomiyali embrionlar tanlanmasligi mumkin — bu reproduktiv yoʻl bilan profilaktika usullaridan biri.

3. Prenatal skrining va erta aniqlash: yuqori xavf guruhidagi homiladorlar uchun skrining va diagnostik testlarni taklif qilish — bu muhim profilaktik choradir (yaʼni kasallikni tugʻilishdan oldin aniqlash va oilaviy rejalashtirish imkoniyatini berish).

Xulosa

Edvards sindromi (Trisomiya 18) — 18-xromosomaning to‘liq yoki qisman uchinchi nusxasi bilan bog‘liq bo‘lgan jiddiy xromosomal kasallik bo‘lib, embrional rivojlanish jarayonlarini keng qamrovda buzadi va yuqori neonatal mortalitet bilan ajralib turadi. Kasallikning asosiy sababi meyozdagi nondisjunction bo‘lib, risk ona yoshi ortishi bilan oshadi. Diagnostika prenatal skrining va invaziv testlar orqali amalga oshiriladi; davolash patogenetik bo‘lmay, simptomatik va qo‘llab-quvvatlovchi choralarni o‘z ichiga oladi. Palliativ parvarish va multidisipliner yondashuv ko‘plab hollarda hayot sifatini yaxshilash va oilani qo‘llab-quvvatlash uchun markaziy ahamiyatga ega. Genetik maslahat va reproduktiv texnologiyalar (masalan, PGT) oilalarga kelajakda kelishi mumkin bo‘lgan xavflarni boshqarishda yordam beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar va manbalar

1. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. (kompleks ko‘rib chiqish). PubMed Central. 2012.

2. Balasundaram P. Edwards Syndrome - StatPearls. NCBI Bookshelf (StatPearls). 2023.

3. Cleveland Clinic. Edwards Syndrome (Trisomy 18). Cleveland Clinic patient information.

4. Lecturio / Clinical summaries. Edwards syndrome (Trisomy 18). (ta’limiy klinik sharh).

5. Mullin J, et al. Experiences of children with trisomy 18 referred to pediatric palliative care. PMC. 2019.

6. Jiang Q, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with ultrasound soft markers. BMC Pregnancy and Childbirth. 2025.

7. Sheehan E, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 18 after low-risk NIPT results. Prenatal Diagnosis. 2023.