

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN FETÜSLERİN  
SEREBRAL KAN DOLAŞIMININ SAĞLIKLI FETÜSLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Müşerref Gamze PATİR**

**TRABZON - 2020**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN FETÜSLERİN  
SEREBRAL KAN DOLAŞIMININ SAĞLIKLI FETÜSLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Müşerref Gamze PATİR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN**

**TRABZON - 2020**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde katkıları olan , destek olan tüm Karadeniz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği çok kıymetli hocalarıma; sayın Prof. Dr. Hasan BOZKAYA'ya, sayın Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Turhan ARAN'a, sayın Prof. Dr. Cavit KART'a, sayın Dr. Öğr. Üye. Dr. Gülseren DİNÇ'e, sayın Dr. Öğr. Üye. Dr. Ömer DEMİR'e teşekkür ederim.

Öğrencilik, asitanlık ve bitirme esnasında bana her zaman destek olan annem Sultan ÖZERK'e sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden desteğini esirgemeyen ,her zaman yanımda olan sevgili eşim İrfan PATİR'a teşekkürü borç bilirim.Son 1 yılda hayatımı güzelleştiren canım kızım Azra İlayda PATİR'a teşekkür ediyorum.

## ÖZET

### **Konjenital Kalp Hastalığı Olan Fetüslerin Serebral Kan Dolaşımının Sağlıklı Fetüslerle Karşılaştırılması**

**Amaç:** Amaç, kliniğimizde takip edilen, konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin serebral kan dolaşımının , sağlıklı fetüslerle karşılaştırmak ve konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin nörolojik gelişimi açısından olası ilişkiyi saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma prospektif klinik bir araştırma niteliğindedir. 19 Aralık 2019- 16 Ocak 2020 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebelik takibi için başvuran herhangi risk faktörü içermeyen 18-28 gebelik haftasındaki toplam 37 tekiz gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların yaşı, gravidası, paritesi, gebelik haftası, fetal biyometrik ölçümleri, EFW'si kaydedildi. Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-28 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, konjenital kalp hastalığı şüphesi ile gönderilen ya da tanısı alıp ileri tetkik ve tedavi için sevk edilen, 18-35 yaş aralığında olan tek gebeliklerden (n = 16) oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-28 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, 18-35 yaş aralığında olan tek gebeliklerden (n = 21) oluşmaktaydı. Ultrasonografiye her bir fetüs için ölçülen fetal MCA PI, MCA RI, MCA PSV, MCA S/D parametreleri kaydedildi. Mann Whitney U testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama ± SD olarak verildi.

**Bulgular:** Gebelikte konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde olmayanlara göre MCA PSV, RI damar çapı kontrole göre yüksek, S/D oranı, PI ise kontrole göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde serebral kan akımını değerlendirmek için orta serebral arter (MCA) damar çapı, PI, RI, PSV, S/D parametreler kullanılabilir.

**Sonuç:** Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde ikinci trimesterde yapılan ultrasonografide bakılan serebral dolaşım ile ilgili bu parametreler ; erken postnatal müdahaleye olanak kılabilir ve erken prenatal müdahalelerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Bu çalışma ile tarif edilen değişikliklerin geliştirilmesi ve daha sonraki nörolojik gelişim açısından ilişkilerini belirlemek için daha çok sayıda olguya ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** konjenital kalp hastalığı, orta serebral arter, mca, serebral dolaşım

## SUMMARY

### **Comparison of cerebral blood circulation of fetuses with congenital heart disease with healthy fetuses**

**Objective:** The aim is to compare the cerebral blood circulation of fetuses with congenital heart disease, followed in our clinic, with healthy fetuses and to determine the possible relationship in terms of neurological development of fetuses with congenital heart disease.

**Material and Methods:** This study is a prospective clinical trial. A total of 37 singleton pregnant women in the 18-28 gestational week, who didn't include any risk factors, who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology between 19 December 2019 and 16 January 2020, were included in the study. pregnancy, age, gravida, parity, gestational week, fetal biometric measurements and estimated fetal weight (EFW) of all participants were recorded. the research group consisted of single pregnancies between the ages 18-35 who were admitted to the pregnant outpatient clinic for routine follow-up, who were pregnant between 18-28 weeks, had no complaints, were sent for suspected congenital heart disease, or were diagnosed and referred for advanced examination and treatment (n=16) occurred. the control group (n=21) consisted of single pregnancies between the age 18-35 who were pregnant between the week of applying to the pregnant outpatient clinic for routine follow-up, without any complaints. Fetal MCA PI, MCA RI, MVA PSV, S/D parameters measured for each fetus were recorded on ultrasonography. Statistical analysis was done in computer environment with Mann Whitney U test. P value <0,05 was considered statistically significant. Data are given as mean  $\pm$  SD.

**Results:** MCA PSV, MCA RI and MCA vessel diameter were higher than control, S/D ratio and MCA PI were statistically lower than control, compared to those not in fetuses with congenital heart disease during pregnancy.

**Conclusion:** These parameters related to cerebral circulation in ultrasonography in fetuses with congenital heart disease; it will enable early postnatal intervention and contribute to the development of early prenatal interventions. More cases and more studies are needed to develop the changes described with this study and to determine their relationship in terms of later neurodevelopment .

**Key Words:** congenital heart disease , middle cerebral artery, MCA, cerebral circulation

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.Konjenital Kalp Hastalıkları.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Sınıflandırılması.....	6
2.1.5. Normal Kalp embriyolojisi.....	11
2.1.6.Fetal kalp dolaşımı.....	17
2.2. Fetal kalp ultrasonografisi .....	20
2.2.1.Kalbin muayenesi.....	21
2.2.1.1. Kalbin dört oda görüntüsü.....	21
2.2.1.2. Kalbin çıkış yolları.....	23
2.2.1.3. Ultrasonografi tekniği.....	24
2.2.1.4 Doppler ultrasonografi.....	27
2.2.1.5 Fetal ekokardiyografi.....	27
2.3. Fetal beyin damarları.....	29
2.3.1. MCA(Orta serebral arter) Doppler ultrasonografi .....	31
2.4. Konjenital kalp hastalığı ile MCA ilişkisi:.....	32
<b>3.MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>33</b>
3.1.Çalışma Tasarımı .....	33
3.2.Hasta seçimi .....	33
3.3 MCA doppler, damar çapı ölçümleri.....	34

3.4 Diğer bilgiler.....	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA .....	38
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	42
7.KAYNAKLAR .....	43



## KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

<b>EFW</b>	: Ortalama fetüs ağırlığı
<b>IUGR</b>	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>MCA</b>	: Orta serebral arter
<b>PI</b>	: Pulsatil indeks
<b>RI</b>	: Rezistan indeks
<b>KKH</b>	: Konjenital kalp hastalığı
<b>PSV</b>	: Tepe sistolik akım
<b>S/D</b>	: Sistol/ diyastol oranı
<b>PS</b>	: Pulmoner stenoz
<b>PA</b>	: Pulmoner atrezi
<b>DA</b>	: Duktus arteriozus
<b>TA</b>	: Triküspit Atrezisi
<b>BAT</b>	: Büyük arter transpozisyonu
<b>VSD</b>	: Ventriküler septal defekt
<b>ASD</b>	: Atrial septal defekt
<b>AVSD</b>	: Atriyoventriküler septal defekt
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriozus
<b>TOF</b>	: Fallot tetralojisi
<b>TPVDA</b>	: Total Pulmoner Venöz Dönüş anomalisi
<b>IUGR</b>	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Konjenital kalp hastalıklarının cinsiyete göre sıklığı

Tablo 2. Bazı Tek gen mutasyonlarında görülen kardiyak lezyonlar

Tablo 3. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Tablo 4. Fetal ekokardiyografi endikasyonları

Tablo 5. Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı

Tablo 6. Araştırma grubunda konjenital kalp hastalıkları dağılımı

Tablo 7. Araştırma grubunda konjenital kalp hastalığı olan ve olmayan olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Fetal kalp dolaşımı

Şekil 2 : Normal kalp ve konjenital kalp hastalıklarındanki kan dolaşımı

Şekil 3: Willis halkası

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Gelişimin değişik evrelerindeki embriyoda kalp tüpünün gelişimi

Resim 2: 4. haftadaki primordial kalp tüpü.

Resim 3: Atriumların ve ventriküllerin bölünmesi

Resim 4: Kalbin dört odacık ultrasonografik görüntüsü

Resim 5: Sağ ventrikül çıkış yolu görüntüsü.

Resim 6: Kalbin üç damar görüntüsü.

Resim 7: Kalbin üç damar ve trakea (3VT) görüntüsü.

Resim 8 : Willis halkasının renkli Doppler görüntüsü



## 1- GİRİŞ

Konjenital kalp hastalıkları canlı doğanlarda yaklaşık %0,4-1,3 oranında görülmektedir (1,2).Dünya sağlık örgütü(DSÖ), 1950-1994 yılları arasındaki çocuk ölümlerinin %42 'sini konjenital kalp hastalıklarına bağlı olduğunu saptamıştır(3). Gelişmiş ülkelerde , konjenital kalp hastalıklarının %50 'si doğumdan sonra 1 hafta içinde, diğer %50 si de 1 ay içinde tanı alırken ; bu hastalıklara intrauterin tanı koymak son derece önem arz etmektedir.(4)

Konjenital kalp hastalığında bir sonraki çocukta konjenital kalp hastalığı olma riskinin artmış olarak saptanmaktadır. Bu nedenle annenin önceki doğum öyküsünden daha önceden konjenital kalp hastalığı olan çocuk öyküsü olup olmadığı sorgulanmalı ve risk faktörleri araştırılmalıdır. Bu risk faktörleri; defektin tipi, ağırlığı ve genetik sendromun olup olmadığıdır. Örneğin Noonan sendromunda konjenital kalp hastalığı görülme oranı yaklaşık %70 ve bu sendromun tekrarlama riski daha düşüktür. Çünkü sporadiktir(5). Kardiyak lezyonlarla beraber görülen Di George sendromu gibi bazı genetik sendromlar bildirilmiştir(6).

Konjenital kalp hastalıklarının etiyolojisi tam bilinmemekle beraber %90 'ı multifaktöriyel (genetik ve çevresel) geçişlidir .(7) Konjenital kalp hastalıklarının %5-8 'i kromozomal anomalilerle birlikte görülmekte ve Down sendromlu fetüslerin %50'sinde konjenital kalp hastalığı saptanmıştır (8). Bu yüzden konjenital kalp hastalıklı tüm fetüslere karyotip analizi önerilmelidir (9).

Konjenital kalp hastalığı sadece neonatal ölüm açısından değil neonatal nörolojik gelişim açısından da önemlidir. Nörolojik ve gelişimsel disfonksiyonlar, konjenital kalp hastalığında görülen ekstrakardiyak komplikasyonlardır ve yaygın olarak saptanmaktadır (10-11).Yapılan çalışmalarda konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde anormal serebral kan akışı saptanmıştır (12-13). Fetal anomali taramasında bakılan doppler ultrasonografi ile serebral kan akışı ölçülmektedir.Bu çalışmalarda orta serebral artere (MCA) yapılan doppler ultrasonografik incelemede pulsatil indeks(PI), rezistan indeks(RI) parametrelerine bakılmıştır.

Bu alışmada, Rutin fetal anomali taramasında bakılan ultrasonografi ile konjenital kalp hastalığı olan fetüslara tanı koyulabilmekte ve bu fetuslarda pratik olarak serebral kan dolaşımı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olası genetik hastalıklara yönelik bu fetuslara karyotip analizi önerilmekte ve perinataloji kliniğimizde karyotip analizine yönelik işlemler yapılmaktadır.

Bu çalışmadaki temel amaç, kliniğimizde takip edilen, konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin sereral kan dolaşımının , sağlıklı fetüslerle karşılaştırmak ve konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin nörolojik gelişimi açısından olası ilişkiyi saptamaktır.



## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1.Konjenital Kalp Hastalıkları:

#### 2.1.1. Tanım

Konjenital kalp hastalıkları doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, yapısal ya da fonksiyonel kalp hastalıkları olarak tanımlanmakta ve konjenital kalp hastalığı, konjenital kalp defekti ya da kardiyovasküler malformasyon olarak adlandırılabilir (14-15).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Yenidoğanlarda kalp anomalileri %0.4-1.3 arasında görülmekte olup en sık rastlanan doğumsal anomali grubudur.(1-2) Doğumsal anomaliye bağlı erken neonatal ölümlerin de en sık görülen nedenini oluşturmaktadır ve ölü doğumlarda % 3–4, düşüklerde % 10–25 ve erken doğanlarda %2 olarak saptanmıştır(1-16).

Sıklığı ırka bağlı olarak değişmezken; cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.Örneğin; ciddi kalp hastalıkları özellikle siyanotik kalp hastalıkları erkeklerde kızlara göre daha fazla sıklıkta görülmektedir.(Tablo-1)(17-18)

<b>Erkek</b>
▪ Çift çıkışlı sağ ventrikül
▪ Hipoplastik sol kalp
▪ Büyük damar transpozisyonu
▪ Aort stenozu
▪ Pulmoner atrezi
▪ Triküspid atrezisi
▪ Aort koarktasyonu
<b>Kız</b>
▪ Atriyal septal defekt
▪ Atriyoventriküler septal defekt
▪ Patent duktus arteriyozus

Tablo 1. Konjenital kalp hastalıklarının cinsiyete göre sıklığı (17-18)

### **2.1.3. Etiyoloji**

Konjenital kalp hastalıklarının etiyojisi tam bilinmemekle beraber %90 'ı multifaktöriyel (genetik ve çevresel) olarak saptanmıştır.(7)

### 1-Genetik Faktörler:

Konjenital kalp hastalıklarının nedenleri; % 3 'ü tek gen mutasyonları, % 5 'i kromozomal anomaliler, %3 'ü çevresel faktörler iken geriye kalan kısmı multifaktöriyeldir (19).

Tek gen mutasyonları ;otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçişli hastalıklardır. Bu hastalıklar genellikle kompleks anormalliklerin bir parçası olarak görülmekte ve bunların en yaygını olarak görüleni Noonan sendromudur. Noonan sendromunun görülen en sık kardiyak lezyonu pulmoner stenozdur. (Tablo-2) (19)

<b>Tek gen mutasyonu olan hastalıklar</b>	<b>Kardiyak lezyon</b>
Noonan Sendromu	Pulmoner stenoz(en sık)
Ellis-Van Creveld	Tek atriyum
Holt-Oram sendromu	Atriyal ve ventriküler septal defekt
Apert sendromu	Ventriküler septal defekt

Tablo-2 :Bazı Tek gen mutasyonlarında görülen kardiyak lezyonlar(19)

Kromozomal anormallikler ise kardiyak lezyonla beraber kompleks lezyonlara da sahiptirler (20). Örneğin; Down sendromlu fetüslerin yaklaşık yarısında konjenital kalp hastalığı saptanmıştır.(8) Bakılan kromozomal incelemede Atriyovenriküler septal defektli( AVSD) çocukların % 75'inde ise Down sendromu saptanmıştır. Down sendromunda 21. kromozomdan üç tane bulunmaktadır. Bu durum 21. kromozomun özellikle kalbin endokardiyal yastık gelişimindeki rolü olduğunu düşündürmektedir.(20)

Trizomi 13 ve Trizomi 18 kardiyak septal defektler , Tetrazomi 22p (Cat-Eye sendromu) de total pulmoner venöz dönüş anomalisi ve Turner sendromunda sol taraf obstrüktif lezyonlar gibi kalp defektleri saptanmaktadır (18).



## **2-Çevresel ve Maternal Faktörler:**

Bazı çevresel faktörler konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur.(21)Örnek olarak; yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ile kardiyak anomaliler arasında ilişki saptanmış. Fallot tetralojisi, atrioventriküler septal defekt, hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner stenoz, atriyal ve ventriküler septal gibi kalp anomalisi ile doğan bebeklerin doğum kilosuna aynı gebelik haftasında doğan sağlıklı bebeklerden daha düşük saptanmıştır. (18-22)

İntrauterin teratojen ilaç maruziyeti de konjenital kalp hastalığı riskini artırmaktadır(23).Örneğin lityum kullanan gebelerin fetüslerinde konjenital kalp hastalığı olan ebstein anomalisi saptanmıştır.

İnsüline bağımlı Diyabetes Mellitusu olan gebelerin fetuslarında konjenital kalp hastalığı riski 4 kat artmış olarak bulunmuştur ve özellikle ilk trimestirdaki maternal hiperglisemi ; yapısal konjenital kalp hastalığına neden olmakta iken 2.-3. trimestirlarda hipertrofik kardiyomyopatiye neden olmaktadır (24).

Gebeliğin ilk 3 ayında Rubella enfeksiyonuna maruz kalan fetuslarda konjenital kalp hastalığı görülme riski yüksektir (21). Gebelikte alkol ve kokain kullanımı da kalp defektlerinin oluşma riskini yükseltmektedir. (25). Gebelikte sigara kullanımı trunkus arteriyozus, patent duktus arteriyozus ve atriyal septal defekt gibi yapısal defektlerin oluşmasında risk faktörü oluşturmaktadır (26).

### **2.1.4 Sınıflandırılması:**

Konjenital kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır (Tablo-3)(27).

### Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

<b>Siyanotik KKH</b>	<b>Asiyanotik KKH</b>
<b>Sol-Sağ Şanlı</b>	<b>Pulmoner Kan Akımı Azalmış</b>
Ventriküler septal defekt	Fallot tetralojisi
Atriyal septal defekt	Pulmoner atrezi
Patent duktus arteriyozus	Triküspid atrezisi
	Pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu
<b>Obstrüktif Lezyonlar</b>	<b>Pulmoner Kan Akımı Artmış</b>
Aort koarktasyonu	Büyük arter transpozisyonu
Pulmoner stenoz	Trunkus arteriyozus
Aort stenozu	Tek ventrikül
	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Tablo-3.Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması ( Ulusoy S. Siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda hmostatik değişiklikler İstanbul 2008 ‘dan alınmıştır.)

#### **Asiyanotik konjenital kalp hastalıkları:**

**Ventriküler septal defekt(VSD):** En sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Tek başına ya da diğer konjenital kalp hastalıklarıyla birlikte görülebilir(28). Defekt sağ ve sol ventriküller arasındaki septumda bulunur. Bu soldan sağa şanta ve pulmoner kan akımında artışa neden olarak kalp yetmezliğine yol açabilmektedir (7-29).

**Atrial septal Defekt(ASD):** Atriyal septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması sonucu görülmektedir.

**Patent duktus arteriyozus (PDA):** Embriyonel hayatta 6. aortik arktan oluşan duktus arteriyozus doğumdan sonra kapanır.Kapanmazsa patent duktus arteriyozus (PDA) oluşur ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir. (Tablo-1)

**Atriyoventriküler septal defekt:(AVSD)** Endokardiyal yastık defekti olarak tanımlanmaktadır. Prevalansı canlı doğumda 1000 ‘de 0,20-0,25 olarak saptanmıştır. Bu defekt konjenital kalp hastalıkların %4- 5’ini oluşturmaktadır. (102) Down sendromlularda %33 oranında kardiyak defekt olarak görülmektedir.(103)

**Aort stenozu (darlığı):** Aort stenozu doğumsal kardiyak anomalilerin %5’ ini oluşturmaktadır.(103) En sık valvüler tip görülürken bu darlıkların %70’ inde aort kapağ biküspittir.

**Aort koarktasyonu:** Aort koarktasyonu konjenital kalp hastalıklarının %5-8’ ini oluştururken prevalansı 1000 canlı doğumda 0,33 oranında görülmektedir. Erkeklerde daha sık görülür (103). Turner sendromluların % 35 ‘inde aort koarktasyonu saptanmaktadır. Yenidoğanda kalp yetmezliği yapan en sık asiyanotik konjenital kalp hastalığıdır. (107)

**Pulmoner stenoz (darlık) :** İzole pulmoner stenoz kojenital kalp hastalıklarının % 5-6’ sında görülmektedir. (39,104) Prevalansı canlı doğmda 1000’de 0,36’ dır (103) Yenidoğan döneminde prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonu uygulaması, balon valvuloplasti veya cerrahi valvulotomi uygulanabileceğinden intrauterin tanı koymak önemlidir.(105,106)

#### **Siyanotik konjenital kalp hastalıkları:**

**Fallot Tetralojisi (TOF):** Konjenital kalp hastalıklarından görülme oranı %8-10 iken 1000 canlı doğumda 0,25-0,45 oranında görülmektedir.(108) Fallot Tetralojisinin tanımında dört anatomik bozukluk vardır.Bunlar; VSD, sağ ventrikül çıkış yolu darlığı (pulmoner darlık) , sağ ventrikül hipertrofisi ve aortanın dekstropozisyonudur.

Hastanın kliniğini ve prognozunu en fazla etkileyen parametre pulmoner darlığın derecesidir. Sağ ventrikül hipertrofisi, sonradan gelişir. Aorta %50' den fazla dekstropeze olursa çif çıkışlı sağ ventrikül olarak adlandırılır ve %20 olguda sağ arkus aorta görülebilmektedir.( 108,109) Fallot tetralojili hastalarda kalp yetmezliği, görülmemektedir.

**Pulmoner Atrezi:** VSD ile birlikte ya da tek başına pulmoner atrezi görülebilir. Ventriküler septal defekt olmaksızın pulmoner atrezi: 1000 canlı doğumda 0,06-0,08 oranında görülmektedir.(111) Ventriküler septal defekt ile birlikte pulmoner atrezi: 1000 canlı doğumda 0,07 oranında görülmektedir.(111) . Fallot tetralojisinin ileri bir formu olarak nitelendirilebilir. VSD'nin konumu, aortanın dekstropezesi, sağ ventrikül hipertrofisi bulguları Fallot tetralojisi ile aynı olmakla birlikte sağ ventrikül çıkış yolu tamamen kapalıdır. Hipoksi ve siyanoz doğumu izleyen günlerde görülür.

**Triküspid Atrezisi:** : Triküspid atrezisi sıklıkla sağ atriyum ve sağ ventrikül miyokardları arasında devamlılık olmaması veya nadir olarak triküspit kapağın imperfore olması ile karakterizedir. Prevalansı 1000 canlı doğumda 0,05 olarak görülmektedir.(110) Hastalar doğumdan sonra siyanotik görülmektedir.

**Ebstein anomalisi:** Triküspit kapağın anatomik olarak sağ ventrikül içine doğru yer değiştirmesi ile tanımlanmaktadır. Sağ atriyum büyük, sol ventrikül küçük ve triküspit kapak yetersizdir. Sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu sonucu fonksiyonel pulmoner atrezi gelişmekte ve doğum sonrası artmış sağ atriyal kan hacmi foramen ovale yoluyla sol atriya şant yapar ve siyanoz oluşmaktadır (103).

**Büyük Arter Transpozisyonu (BAT) :**Büyük arterlerin transpozisyonunun prevalansı 1000 canlı doğumda 0,3 olarak saptanmıştır. Konjenital kalp hastalıklarının %5'ini oluşturur ve siyanotik kalp hastalıkları içinde ikinci sıklıkta görülür. Diyabetik anne bebeklerinde ve erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. (103).

**Total Pulmoner Venöz Dönüş anomalisi (TPVDA):** Total anormal pulmoner venöz dönüş (TAPVD) pulmoner venlerin gelişim anomalisidir. Sistemik ve pulmoner venöz dönüşün kalp içinde tamamen karışımı sonucunda siyanoza yol açan bir konjenital anomalidir. 1000 canlı doğumda 0,05 oranında görülmektedir. Konjenital kalp hastalıklarının %8' ini oluşturur (113).

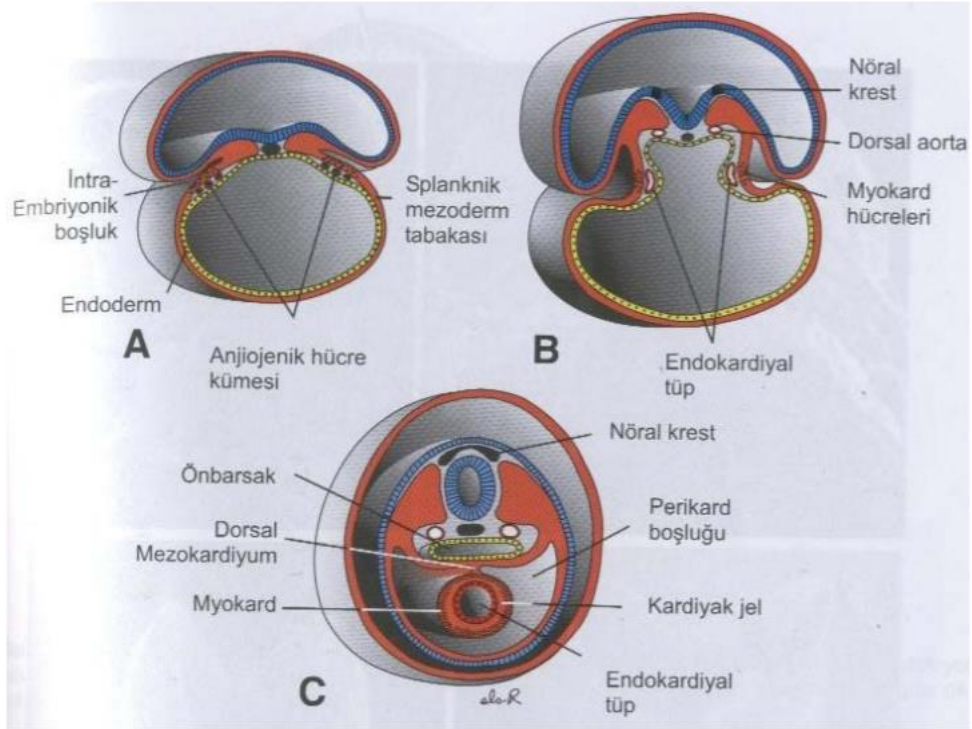
**Trunkus Arteriozus:** Kalpten çıkan tek bir ana arteriel damar vardır ve sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımını besler. Trunkus arteriosus'un prevalansı 1000 canlı doğumda 0,07 olarak bulunmuştur. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %1,2'si iken olguların %35' inde 22q11 delesyonu saptanmıştır. Ventriküler septal defekt eşlik etmektedir. (112) Tip I trunkus arteriosusda; ana pulmoner arter trunkal kapağın yukarisından, trunkusun sol posterolateralinden çıkar ve daha sonra sağ ve sol pulmoner arter dallarına ayrılır. Tip II trunkus arteriozusda; ana pulmoner arter olmaksızın sağ ve sol pulmoner arter dalları tip I ile aynı yerden ancak ayrı ayrı çıkar. Tip III trunkus arteriozus de ise çıkış yeri daha yukarıda ve lateralden ayrı ayrı olur. Koroner arter anomalileri sık görülmektedir. (112) Tedavisi cerrahi olarak tam düzeltme yapılmasıdır. Postnatal cerrahinin doğum sonrası 4-8 haftadan fazla gecikmesi pulmoner vasküler hastalık olasılığını arttırdığından intrauterin tanı koymak önemlidir. (108)

**Tek Ventrikül:** Ventrikül septumu gelişmemiş olup aort ve pulmoner arter tek ventrikülden çıkar. Erken dönemde kalp yetmezliği bulguları gelişir.

**Hipoplastik sol kalp sendromu:** Sol ventrikül ve çıkan aortanın ileri derece hipoplazisi, aorta ve mitral kapakların atrezileri ile karakterize, ölümcül seyreden en nadir görülen anomalidir. Sistemik dolaşım duktus arteriosus aracılığı ile pulmoner arterden sağlanır. Doğum sonrası duktusun kapanmasıyla sistemik hipoperfüzyon sonucu şok ve asidoz gelişmektedir (112).

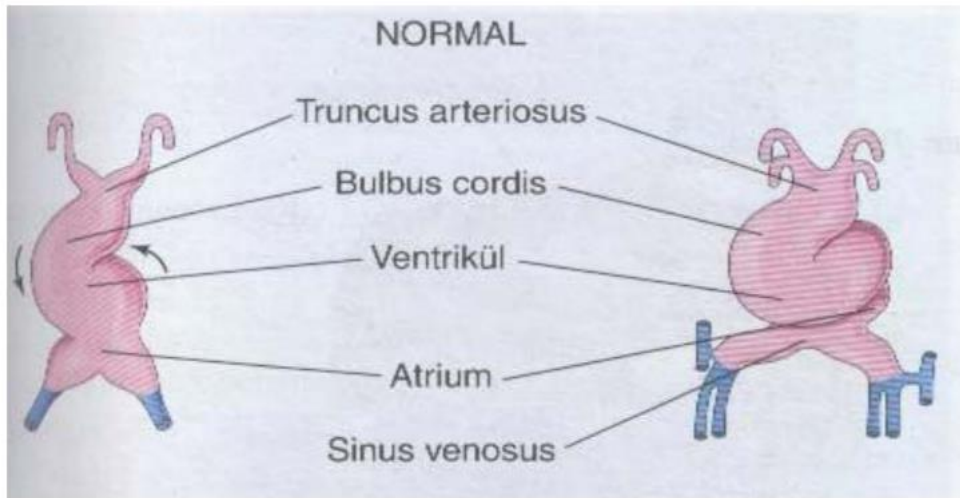
### 2.1.5. Normal Kalp embriyolojisi:

Embriyonik kalp gelişimi fertilizasyonun 3.haftasında başlar. Anjiogenetik hücre kümeleri ilk saptanan öncü kalp öncülleridir(30). Bu hücre kümeleri gebeliğin 18. gününde bir çift kardiyak tüpünü oluşturmaktadır. 21-22. gününde kardiyak tüpler birleşerek primitif kalp tüpünü meydana getirmektedir (31) (Resim-1). Primitif kalp tüpünde kraniyal bölgeler ventrikülleri, kaudal bölgeler de atriyumları oluşturmaktadır. Primitif kalp tüpünde bulunan sinus venosus ve atriyum, primitif ventrikül, bulbus kordis ve trunkus arteriyozus matür kalpte sırasıyla sağ ve sol atrium, sol ventrikül, sağ ventrikül, aorta ve pulmoner artere denk gelmektedir.20-22. günlerde embriyonik kalp kasılmaya başlar.Kalp atmaya ve kan dolaşmaya başlamaktadır.Bu nedenle embriyolojik yaşamda kardiyovasküler sistem fonksiyonel olan ilk sistemdir.Ultrasonografi ile kalp atışları son adet tarihine göre yaklaşık 7. haftada saptanabilmektedir.(33) 4. - 7. haftalar arasında kalbin dört odacıklı yapısı oluşmaktadır(30).



Resim-1: Gelişimin değişik evrelerindeki embriyoda kalp tüpünün gelişimi A. 17. gün, B. 18. gün, C. 22. Gün (31)(Sadler TW. Kardiyovasküler sistem. Langman's medical embryology (Ed. Sadler TW), 6. baskı, Williams& Wilkins, USA , 1990, 171-215.'den alınmıştır)

Embriyonik hayatın 22-24. günlerinde kardiyak tüp bilinmeyen nedenler sonucunda ventrale ve sağa doğru hareket etmeye başlar ve S şeklinde kıvrılır(30) (Resim-2). Bu kıvrılma ilerde sol ventrikül devamlılığını sinus venosus (ileride sol ve sağ atriyum) yardımcı ile sağlarken sağ ventrikül sağa doğru yer değiştirir ve daha sonra aorta ve pulmoner arterin geliştiği trunkus arteriozus ile devam eder. Bu gelişim evrelerindeki anormallikler çift çıkışlı sağ ventrikül, çift girişli sol ventrikül, çift çıkışlı sol ventrikül ve çift girişli sağ ventrikül oluşumuna yol açabilmektedir (31).



1. Resim-2: 4. haftadaki primordial kalp tüpü. Kalp ventrale ve sağa doğru kıvrılır. S şeklinde bir kalp oluşur.(30) (Sadler TW. Kardiyovasküler sistem. Langman's medical embryology (Ed. Sadler TW), 6. baskı, Williams& Wilkins, USA , 1990, 171-215.'den alınmıştır.)

Kardiyak septasyon 26. embriyolojik günde endokardiyal yastık, atriyoventriküler ve konotrunkal bileşkeler tarafından oluşturulmaktadır(30). Atriyoventriküler kanalın tam septasyonu endokardiyal yastığın füzyonu ile meydana gelmektedir ve atriyoventriküler kapak dokusunun çoğu ventriküler miyokardiyumdan oluşmaktadır. Bu oluşum asimetrik olduğundan triküspit kapak anulusu mitral kapak anulusuna göre daha apikal yerleşimli meydana gelmektedir. Bu iki kapağın fiziksel olarak bölünmesi atriyoventriküler septumu oluşturur. Bölünmenin hiç olmaması atriyoventriküler kapak defektlerinin oluşmasına neden olmaktadır. (32).

Bölünmenin kısmen olması ; kapaklardan birinin ventriküler miyokardiyumdan tam ayrılamamasına ve Ebstein anomalisine neden olabilmektedir(31).

4. haftada atrioventriküler kanal, atrium ve ventrikül bölmelenmeye başlar ve bu bölmelenme 5. haftada tamamlanmaktadır. 4. haftada atrioventriküler kanalın ön ve arka duvarında endokard yastıkları adı verilen şişkinlikler oluşmakta ve 5. haftada mezenşim hücreleri endokard yastıklarını istila ederek yastıkları birleştirmektedir. Bu birleşme sonucu septum primum oluşmaktadır.Septum primumu endokardiyal yastığa doğru büyüyerek yaklaşık 30. günde atriyum bölünmesi gerçekleşmektedir. Septum primum ile endokardiyal yastıkçık arasında boşluk meydana gelmektedir. Bu boşluğa ostium primum denir. Ostium sekundum ise septum primumun orta kısmında, programlanmış hücre ölümü sayesinde meydana gelmektedir. Septum sekundum sayesinde fetal venöz dönüş önce sağ atriuma oradan da sol atriuma geçmektedir. Ostium sekundum oluşurken septum primumun üzerinde yeni bir septum oluşmakta ve bu oluşuma septum sekundum denmektedir.Septum sekundum ile atriumlar arasında bir açıklık meydana gelir ve bu açıklık foramen ovale adını alır.(31) (Resim-3). Septum sekundumun kalan parçası flap şeklinde foramen ovalenin üzerini örter. Bunun sonucu olarak vena kava inferior akımının foramen ovale yoluyla sol ventriküle doğru yönlendirilmesi sağlanmış olmaktadır (31).Foramen ovale: fetal dönemde sağ atriuma gelen kanın sol atriuma geçmesine izin verirken doğum sonrası sol atriumdaki basıncın yükselmesiyle işlevsel olarak kapanmaktadır. Anatomik kapanma ise doğumdan sonra 3. haftada gerçekleşmektedir (33).

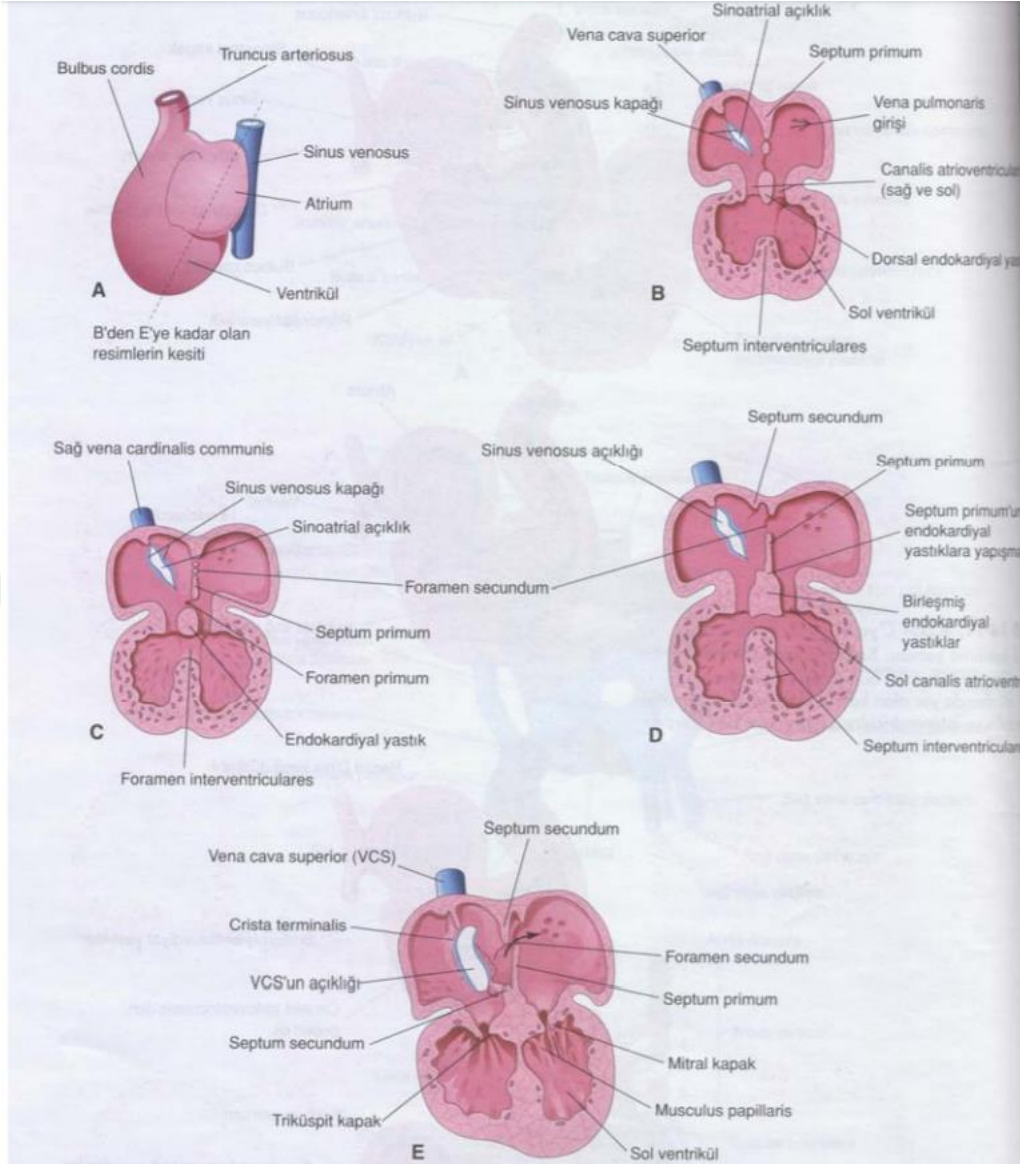
Ventrikül bölünmesi yaklaşık 25. günde oluşmaktadır. Ventrikül bölünmesi ilk olarak median muskuler çıkıntı ile başlamaktadır. Bu çıkıntı ventrikülün apeksine yakın kısımda ventrikül tabanında yer almaktadır ve yukarı doğru uzamaya başlar. Ventriküler genişlemeler meydana gelmektedir. Bu ventrikül genişlemelerin medial duvarları birbirine yaklaşarak interventriküler septumunun muskuler kısmını oluşturur.(33) Bu septumun herhangi bir bölgesindeki defekt Ventriküler septal defekt (VSD)'ye neden olmaktadır (30,31). Yedinci haftaya kadar interventriküler septum ile endokardiyal yastıkçıklar arasında yarım ay şeklinde açıklık meydana gelmektedir. Bu açıklığa foramen interventrikülare denmektedir.



Bu foramene sağ ve sol ventriküller arası geçişi sağlamaktadır. 7. haftanın sonunda bu foramen kapanmaktadır.(33)Foramen interventrikülerinin kapanmasından ve septum interventrikülerinin membranöz parçasının oluşmasından sonra ; trunkus pulmonalis sağ ventrikülle, aort ise sol ventrikülle ilişki hale gelmektedir.(33) Konotrunkal septumun çıkış bölgesi atriyoventriküler yastıklarınkine benzer şekilde kardiyak jelden oluşmuştur ve bu kardiyak jel füzyona uğradığında spiral septum oluşur. Bu sayede ileride pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise sol taraf ve arkadan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı konotrunkal ve aort ark anomalileri (trunkus arteriyozus, fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, çift çıkışlı sağ ventrikül ve kesintili arkus aorta) gibi anormallikler oluşmaktadır (32).

Ventrikül duvarlarında boşlukların oluşması ile kas demetlerinden oluşan bir ağ meydana gelmektedir ve bu kas demetlerinden ventriküllerin trabeküler yapısı, papiller kaslar ve korda tendinealar oluşmaktadır.

Kalp kapakları subendokardiyal bağ dokusundaki 3 şişkinlikten meydana gelmektedir. Bu şişkinlikler çukurlaşır , çoğalıp şekillenerek 3 adet ince duvarlı kapakları oluşturmaktadır. Sol atrium ve ventrikül arasında mitral (biküspid) kapak , sağ atriumla sol ventrikül arasında triküspid kapak gelişmektedir . Aort ve pulmoner trunkus delikleri etrafında semilunar kapaklar meydana gelir. Semilunar kapakların gelişimi 9. haftada tamamlanır .



2. Resim-3 : Atriumların ve ventriküllerin bölünmesi (31) (Sadler TW. Kardiyovasküler sistem. Langman's medical embryology (Ed. Sadler TW), 6. baskı, Williams& Wilkins, USA , 1990, 171-215.'den alınmıştır.)

Arkus aorta , baş ve boyun damarları, proksimal pulmoner arterler ve duktus arteriyozus; aortik kese, arteriyel arklar ve dorsal aortadan gelişirler ve genellikle 6 çift arkus aortikus gelişmesine rağmen, hepsi aynı zamanda bulunmaz. Zaman ilerledikçe 6. çift arkus aorta oluşurken , ilk 2 çift kaybolur. 6. ve 8. haftalar sırasında erişkin arteriyel düzeni oluşmaktadır. Kalp tüpü oluştuğunda distal çıkış bölgesi sağ ve sol 1. aortik ark olarak ikiye bölünür ve çift dorsal aorta ile birleşir.

Dorsal aortalar daha sonra desenden aortayı oluşturmak için füzyona uğrar. Bir ve ikinci arklar 22. günde büyük oranda kaybolmaktadır. Üçüncü ark innominate arter, ana ve internal karotid arterlerin oluşumunda yer alır. Dördüncü sağ aortik ark innominate ve sağ subklaviyan arteri oluştururken sol dördüncü aortik ark sol karotid arter ve duktus arteriosus arasındaki aortik arkın oluşmasını sağlamaktadır. Beşinci ark, tamamlanmış dolaşımında majör yapılar içinde bulunmaz iken altıncı sağ aortik ark daha çok distal pulmoner artere bağlanarak proksimal sağ pulmoner arteri oluşturmaktadır. Altıncı sol aortik ark, duktus arteriozusu oluşturur. Aortik arkın oluşumu sırasında sağ aortik ark, çift çıkışlı sağ ventrikül ve vasküler halka gibi anomaliler meydana gelebilir (31,32).

Arkus aorta anomalileri:

Aort koarktasyonu: Konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerin ve çocukların %10 unu oluşturmaktadır (35). Koarktasyon; aortanın değişik uzunlukta daralması sonucu oluşmakta ve en sık daralma; duktus arteiozus giriş seviyesinde arteria subklavia sinistranın kök kısmının distalinde oluşmaktadır. Aort koarktasyonu erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sık görülmektedir. Ve olguların %70'inde biküspit aorta kapağı bulunmaktadır.(33) Aort koarktasyonun embriyolojik oluşumuna dayanan 3 ana görüş bulunmaktadır, bunlar;

1. Aortik ark oluşurken duktus arteriozusun kas dokusu aort duvarını da kapsayarak doğum sonrası duktus arteriozusun kontraksiyonu ile aortanın içindeki bu kas da kantrakte olur ve koarktasyon meydana gelir.

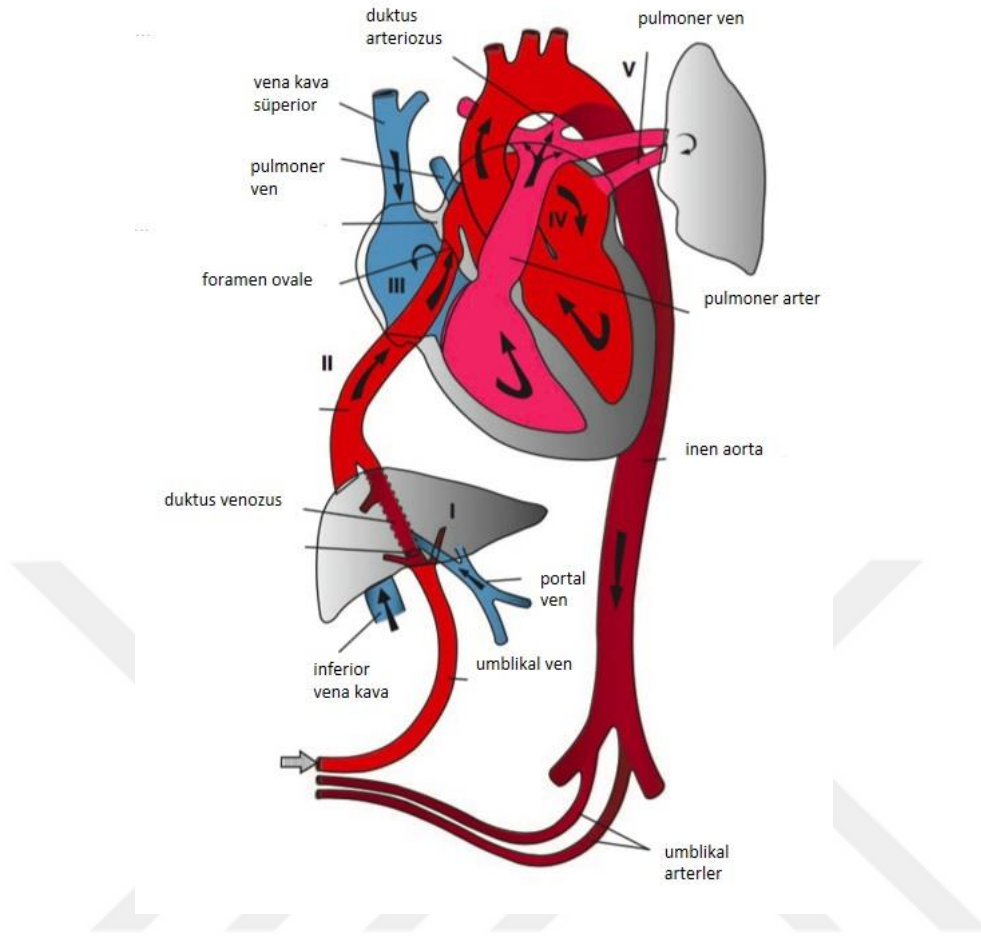
2. Aorta dorsalis sinistra'nın küçük segmentinin anormal involusyonu sonucu dar olan segment arteria subklavia sinistra ile kraniale doğru hareket etmektedir.

3. Aortik arkın arteria subklavia ile duktus arteriozus arasındaki segmenti normal olarak dardır çünkü çok az miktarda kan taşır. Normalde Duktus arteriozusun kapanmasından sonra bu alan aortayla aynı çapa gelene kadar genişlemesi gerekirken genişlemez dar kalırsa koarktasyon meydana gelmektedir.

### 2.1.6. Fetal kalp dolaşımı:

Fetal kardiyak output yaklaşık 450 ml/kg/dk' dır. Bunu yaklaşık %65'i inen aorta ile plasentaya döner; kalan %35'i ise fetal organ ve dokulara dağılmaktadır(32) . fetal dolaşımında 3 vaskuler yapı çok önemlidir: 1. duktus venozus 2. foramen ovale 3. duktus arteriozus (33).

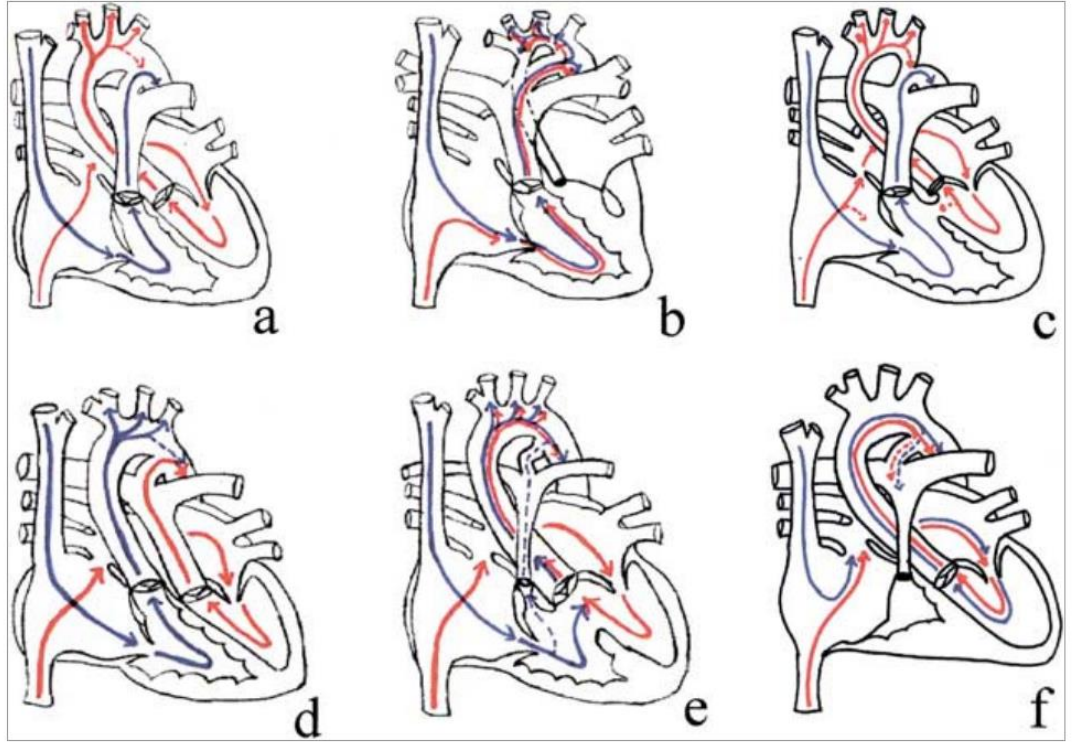
Yüksek oksijenli ve besin maddelerinden zengin kan plasentadan umbilikal ven ile fetusa gelmektedir.Umbilikal venle gelen bu kanın bir bölümü hepatic venlere ve karaciğerin portal sistemine geçerken, yarıdan fazlası duktus venosus aracılığıyla vena kava inferiora direk açılarak vücudun alt tarafından gelen venöz dolaşımına birleşir (34) . Kan vena kava inferior ile kısa bir yol izledikten sonra sağ atriyumuna açılır ve sağ atriyumuna giren kanın yaklaşık %40' ı foramen ovale' den geçerek sol atriyumuna girer. Böylece baş ve üst ekstremitelere oksijeni yüksek kan pompalanmaktadır. Vena kava inferior kanının %60'ı ise sağ atriyumdan triküspit kapak ile sağ ventriküle girer. Sağ ventrikülden pulmoner arterlere pompalanan kanın %10'u akciğerlere geçmektedir. Çünkü alveollerin içi sıvı ile doludur ve pulmoner arterioller kontrakte halde bulunmaktadır. Kanın geri kalan %90 'lık kısmı ise duktus arteriosus yoluyla inen aortaya sonra da iki umbilikal arterler aracılığı ile plasentaya geri dönmektedir .( 36,37).(Şekil-1)(38)



Şekil-1: Fetal kalp dolaşımı (38) (Aydoğan Ü. Fetal ve neonatal dolaşım. Neonataloji (Ed. Dadaloğlu T) Nobel tıp kitapçevleri, Ankara, 2000, 387-390.'den alınmıştır.)

İntrauterin dönemde pulmoner dolaşım büyük oranda devre dışı olduğundan , pulmoner venöz dönüş anomalisine sahip fetüslerde intrauterin gelişim geriliği saptanmamaktadır. Ancak doğum sonrası bu bebekler yaşamla bağdaşmazlar. Mitral kapak atrezisi veya darlığı, aort kapak atrezisi veya darlığı ve hipoplastik sol kalp sendromunda ise dolaşım sisteminin yükünü sağ ventrikül yüklenir ve beyin ve miyokardı duktus arteriozusta gelen kan beslemektedir. Büyük arterlerin transpozisyonunda ise oksijenden zengin kan pulmoner arter ve ductus arteriosus yoluyla inen aortaya giderken, miyokard ve beyine düşük oksijen içerikli kan gitmektedir. Ancak içerisinde bir miktar vena umbilikalisten gelen kan bulunması nedeniyle fetüs gelişimi önemli ölçüde etkilenmez (36). (Şekil-2)

Doğumdan sonra sistemik dolaşımda direnç iki katına çıkar ve aort, sol ventrikül ve sol atriyum basıncı artar. Akciğerler genişleyerek pulmoner vasküler direnç azalır (39). Solunumun başlaması ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon meydana gelir ve bu olay pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azaltır. Kan fetal hayattakinin zıt yönünde sol atriyumdan sağ atriyuma akmaya başlar ve bunun sonucu olarak foramen ovale kapanır. Duktus arteriozus ise normal bir bebekte doğumdan sonra birkaç saat ile birkaç gün içinde kapanır. Duktus arteriozus 10-15. saatte fizyolojik kapanır, 1-8. günler arasında fonksiyonel kapanır, 1-4 ay içinde ise anatomik olarak kapanır (36).



Şekil-2:Normal kalp ve konjenital kalp hastalıklarındaki kan dolaşımı (a) normal fetal kan akımı.(b)hipoplastik sol kalp sendromu (c) sol ventrikül çıkış obstruksiyonu (d) büyük arterleri transpozisyonu (e) Fallot tetralojisi. (f) Hipoplastik sağ kalp (kırmızı ok, oksijene kan, mavi ok deoksijene kan ).(Donofrio MT,massoro AN ,Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome.International Journal of Pediatrics Washington;2010:13 'te alınmıştır.

## 2.2 Fetal kalp ultrasonografisi:

Son yıllarda fetal kalp anatomisini ve anormalliklerini incelemek için ultrasonografi çalışmalarında büyük gelişmeler meydana gelmiştir. Kalp hastalıklarında ultrasonografinin ilk kullanımı 1972 yılında Winsberg tarafından yapılmış olup (40) antenatal dönemde konjenital kalp hastalıklarının tanınabileceğini ilk kez 1980 yılında Kleinman ve arkadaşları tanımlamıştır.(41) Son yıllarda ultrasonografinin iyice gelişmesi, pulse ve renkli Doppler ultrasonografinin yaygın kullanılmaya başlaması ile antenatal dönemde kalbin yapısal olarak değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır.

En sık görülen yapısal bozuk olan kalp anomalilerinin erken dönemde tanısının konulması yaşamla bağdaşmayan olgularda gebeliğin sonlandırılması açısından büyük önem kazanmaktadır.(1,4) Ayrıca doğum sonrası fetüsa acil müdahale gerektirecek kalp anomalilerinde doğumunun bu şartları karşılayacak bir merkezde doğumun sağlanması açısından da fetal dönemdeki ultrasonografinin önemi büyüktür.(6)

Fetal kalbin optimal değerlendirme aralığı 22-24. gebelik haftaları arasındadır.(41,42) Ancak son yıllarda ultrasonografi cihazlarındaki iki boyutlu görüntü kalitesinin artması ve fetal ekokardiyografideki deneyim ve bilgilerin artması, daha erken haftalarda kalp anomalisi tanısını koydurabilmektedir (43).Böylece gebeliğin ilk üç ayında bile kalp anomalilerine tanı koymak mümkün olabilmektedir.(44, 45)

Artmış ense kalınlığı olan ve kromozomal olarak normal olan fetuslerin önemli kısmında kalp anomalisi saptanmaktadır. (45) Erken gebelik haftalarında bakılan ultrasonografide ense kalınlığı artmış olan fetuslarda detaylı kalp taraması yapılmalıdır.

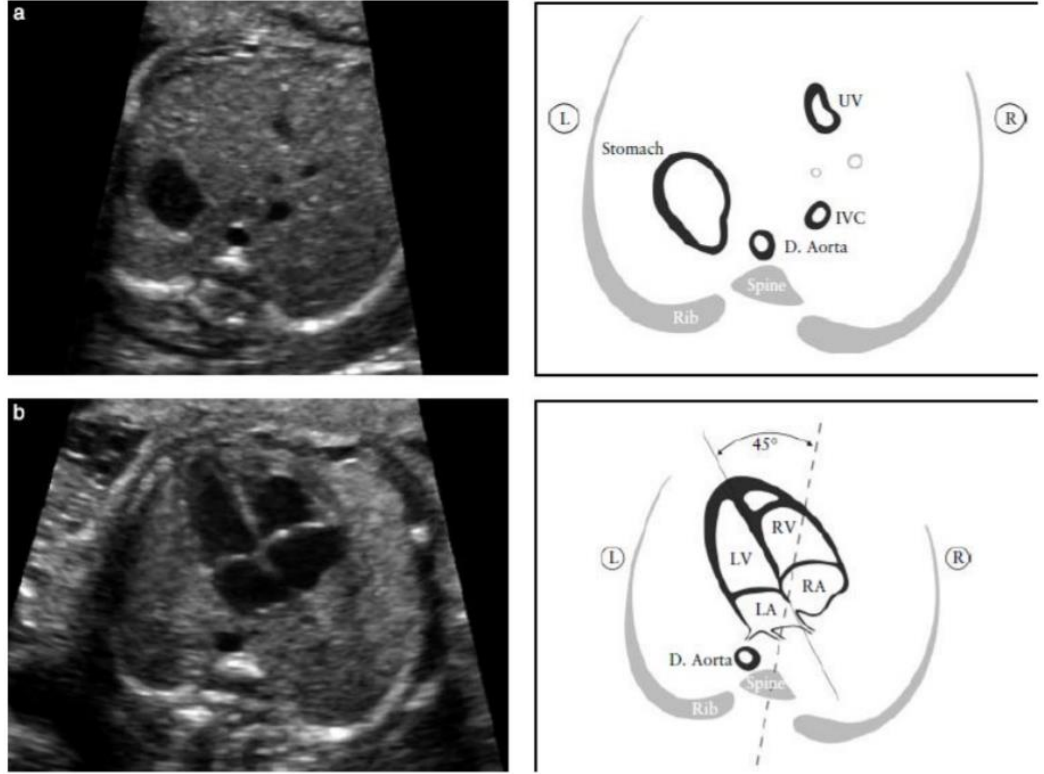
### **2.2.1 Kalbin muayenesi**

Kalp taraması 18-22. gebelik haftası arasında yapılmaktadır. (46) bu taramada önce fetüsün yön tayini yapılmalıdır. Kalbin situsu sağda mı solda mı olduğu tespit edilmelidir. Kalbin muayenesinin bütün olarak yapılması ve dört oda görüntüsü dışında kalbin çıkış yollarına da bakılması da oldukça önemlidir (47,48). Büyük damar transpozisyonu, aort koarktasyonu gibi bazı anomaliler sadece dört oda görüntüsü bakıldığında gözden kaçabilmektedir. (46)

#### **2.2.1.1 Kalbin dört oda görüntüsü**

Dört oda görüntüsü sadece kalbin odalarının sayıldığı bir muayene değildir. Daha ayrıntılı olarak incelenmeli (46)ve önce kalbin situsunun belirlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden öncelikle fetusun sağ ve sol taraflarının saptanıp kalbin ve midenin solda olup olmadığından emin olunmalıdır. Normal boyutlardaki kalp göğüs kafesi alanının 1/3'ünden daha az yer kaplamaktadır. Kalp, göğüs kafesinde esas olarak sola yerleşmiş ve kalbin uzun aksı yaklaşık  $45^{\circ}\pm 20^{\circ}$  açıyla solu göstermektedir.(49) (Resim 4). Sonrasında kalbin aksı ve yerleşimi belirlenmelidir. (50)





3. Resim-4:(45) Kalbin dört odacık ultrasonografik görüntüsü a : Fetus batının enine kesiti.fetusun situsı belirlenir.fetusun uterusu göre sağ ve solu belirlendikten sonra kalp ve mide solda olup olmadığı belirlenir. İnen aorta (D. Aorta) omurganın solunda ve vena cava inferior (IVC) omurganın sağında olmalıdır.(b) Kalbin aksı ve yerleşimi: Kalbin büyük kısmı solda olmalıdır. (L). Kalbin apeksi göğüs kafesinin ön-arka aksına göre  $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$  açıyla solu göstermelidir. LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; R, sağ; RA, sağ atrium; RV, sağ ventrikül; UV ,Vena umbilicalis.(Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 348–359.‘den alınmıştır.)

Fetusun kalbi ve/veya midesi sol tarafta izlenmezse situs anomalilerinden şüphelenilmelidir.Kalbin anormal aksında çıkış yolları anormallikleri ve kalpte malformasyon riski artmaktadır. Bu durum kromozomal anormalliklerle ilişkili olabilir. Kalbin normal yerinden farklı bir yerde yerleşmesi konjenital diafragma hernisi ya da akciğerin kistik adenoid malformasyonu gibi hastalıklara bağlı olabilir. Aksın sola kayması durumunda fetusta gastroşizis veya omfalosel saptanabilir.

Kalbin hızı ve ritmi tespit edilmelidir. Normal kalp hızı 120-160 atım/dakika arasındadır. İkinci üç aydaki fetuslarda hafif bradikardi saptanabilir. Bu bradikardi durumu geçicidir. Bradikardi kalıcı olur ve özellikle de kalp hızı 110 atım/dakika'nın altında olursa kalp bloğu açısından araştırılması gerekmektedir. (51)

Bazı olgularda klinik olarak saptanan belirgin disritmi varsa fetusun ekokardiyografisi çekilmelidir(52-53) . Fetusun iyilik halini ortaya koyacak bir diğer yol ise doppler ile kalp hızının sayılması, kalpte efüzyon olup olmadığının ve kalbin normal görünümde olup olduğunun ispatı için ultrasonografi muayenesinin yapılmasıdır. (46) Kalp hızı  $\geq 180$  atım/dakika saptanmış ise fetus hipoksi olabilir ya da daha ciddi taşiaritmiler açısından araştırılmalıdır.(54) Normal kalpte her iki atrium eşit büyüklüktedir ve foramen ovale kapağı sol atriuma doğru açılmalıdır. İnteratrial septumun alt parçası septum primum adını almakta ve mutlaka görülmelidir.(46) Pulmoner venler sıklıkla sol atriuma girerken görülebilmektedir ve teknik olarak mümkünse en az 2 tanesi görüntülenmelidir.

Sağ ventrikül boyunca uzanan moderatör bant apekse yakın belirginleşir; bu sayede yapısal olarak da sağ ventrikülün incelendiği anlaşılmaktadır. Her iki ventrikül benzer büyüklükte olmalı ve duvarlarında kalınlaşma bulgusu olmamalıdır. Gebeliğin orta döneminde ventriküller arası bariz sağ-sol ventriküllerde dengesizliği var ise daha kapsamlı incelemek gerekmektedir.(55). İnterventriküler septum bütünlük açısından detaylı incelenmeli ve septumun en iyi görüntüsü ses dalgalarının septuma dik olduğu kesitlerde sağlanmaktadır. Her iki atrioventriküler kapakların serbestçe ve rahatça hareket ettiği görülmelidir.

### **2.2.1.2 Kalbin çıkış yolları**

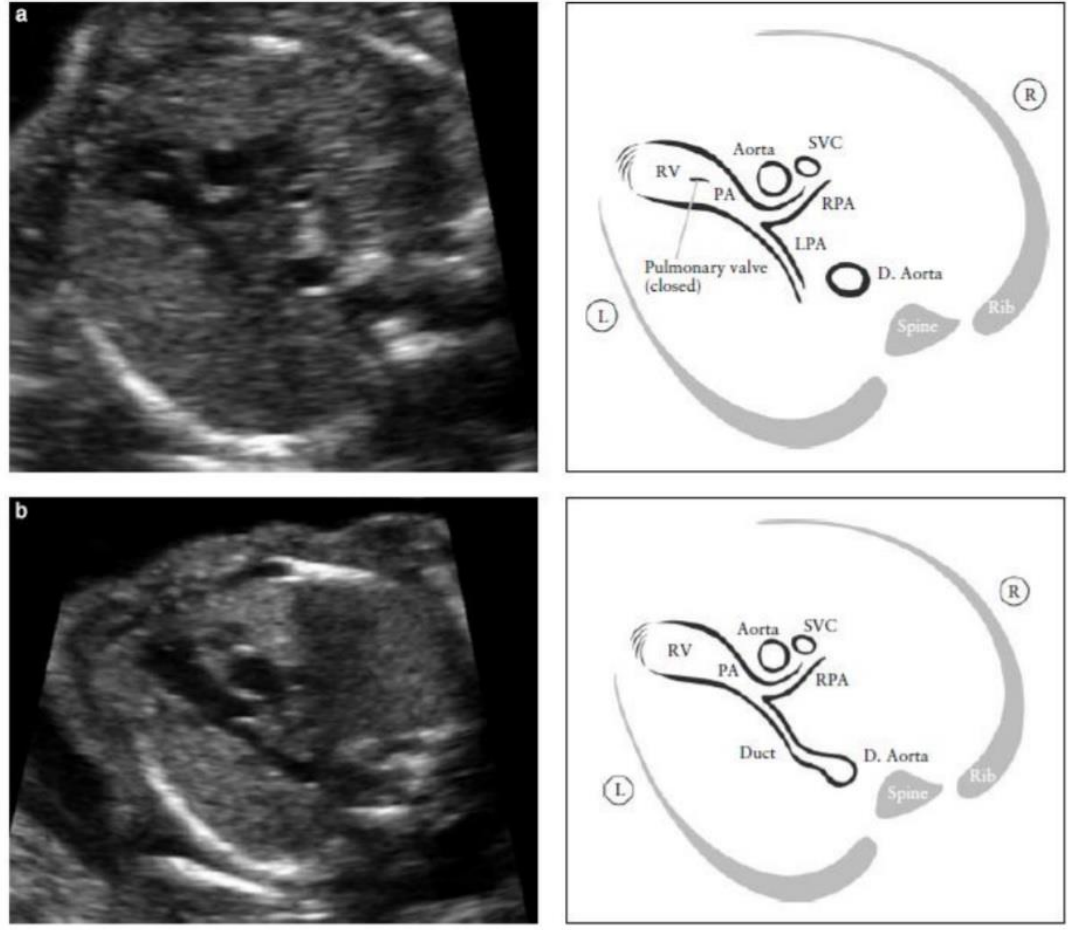
Fetus kalp muayenesini ana unsuru olan sol ve sağ ventriküllerinin çıkış yollarının görülmesi gerekmektedir. Çıkan damarların kendilerine ait ventrikülden çıktıkları, birbirlerine kıyasla boyutları ve konumları, arterlerin kapaklarının yeterince açılıp açılmadığı incelenmelidir. Bunların tümünün görülemediği hastalarda ileri inceleme gerekmektedir. Büyük damarların yaklaşık olarak eşit boyutta olduğu ve doğru ventrikülden, doğru açıyla çıktıktan sonra birbirlerini çaprazladıkları görülmelidir .

Yapılan gözlemsel bir çalışmada 30 dakikalık ultrasonografik muayenede 18.000'den fazla gebede kalbin standart dört oda görüntüsüne ek olarak kalbin çıkış yolları da değerlendirilmiş( 56) . Hastaların %93 'ünde kalbin dört oda ve çıkış yolları görüntüsü uygun şekilde elde edilebilmiş.

Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) % 4,2; sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) % 1,6 ve her ikisi de % 1,3 hastada görüntülenememiş. Bunun üzerine ilave kesitsel görüntüler ile büyük damarların ve çevrelerindeki yapılar değerlendirilmiş ve üç damar (3V) ve üç damar trakea (3VT) kesitleri değerlendirilmiş. Çıkış yollarının incelenmesi sayesinde, önemli kalp anomalilerinin saptanma oranı dört oda görüntüsüyle elde edilenin üzerine çıktığı saptanmıştır (57,58,59,60,61). Saptanan bu kalp anomalilerinden bazıları ; Fallot tetralojisi, büyük damar transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül ve trunkus arteriozus gibi konotrunkal anomalilerdir (48, 62,63,64 ).

### **2.2.1.3 Ultrasonografi tekniği**

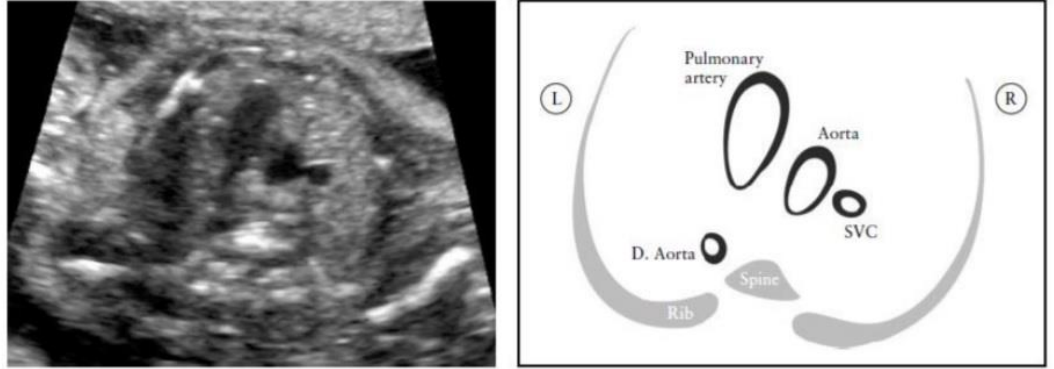
Muayenede fetusun karnından başına doğru prob kaydırılarak görüntüler elde edilmekte ve kalp sistematik olarak incelenmektedir. Bu sırada elde edilen çeşitli kesitlerde kalbin dört odacık görüntüsüne ilave olarak çıkış yollarına ait görüntüler de elde edilir ve bunların normal olup olmadığı değerlendirilir (65) . Sol ventrikül çıkış yolunun değerlendirilmesi ile , çıkış (outlet) tipi ventriküler septal defektler ve konotrunkal anomaliler saptanabilir.(46) Normalde pulmoner arter sağ ventrikülden çıkıp sola ve çıkan aortanın arkasına doğru yönelmektedir. Pulmoner arter aortayı çarpazlar ve bu seviyede vena cava superior aortanın sağında görülmektedir (46)(Resim-5).



Resim-5 : Sağı ventrikül çıkış yolu görüntüsü. Pulmoner arter aortayı çaprazlar Pulmoner kapakta kalınlaşma olmamalı ve serbestçe açılabilir. PA'nın her iki dalına çatallanma yeri görülebilmektedir (a). pulmoner kapak kapalıdır. (b). PA, sağı pulmoner arter (RPA) ve duktus arteriozus izlenmektedir. RV:sağı ventrikül, PA:Pulmoner arter, D. Aorta:inen aorta, L:sol, LPA: sol pulmoner arter, R: sağı, SVC: vena cava superior.(Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 348–359.‘den alınmıştır.)(48)

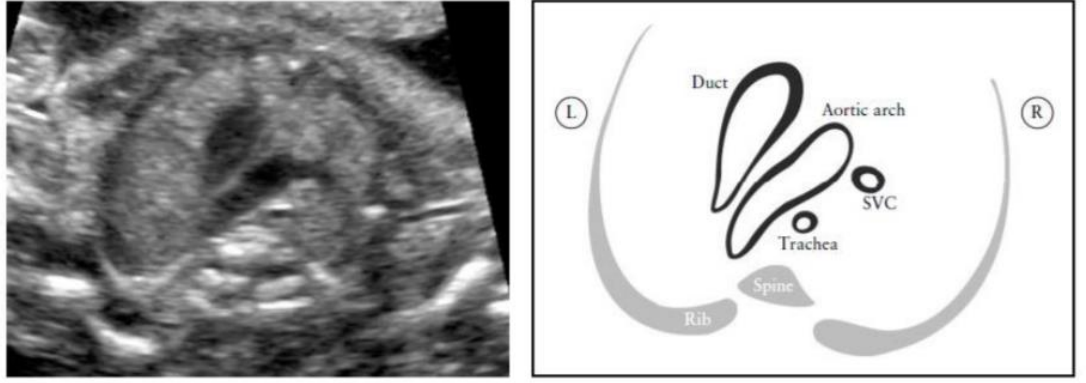
Üç damar (3V) ve üç damar trakea (3VT) görüntülerinin elde edilmesi tavsiye edilmektedir.(46) Bazı hastalarda bu yapıları değerlendirmek teknik olarak mümkün olmayabilir. Bu iki standart ultrasonografi kesitinde üç damarsal yapının hem kendi aralarındaki, hem de hava yollarıyla (trakea) ilişkisi incelenmektedir. Yoo ve arkadaşları bu kesitleri tanımlamışlardır.(63) 3 damar kesiti; pulmoner arter, çıkan aorta, vena cava superiorudur. Yoo ve arkadaşları bu damarları değerlendirip; damarların boyutları ve birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koymak için çalışmalar yapmışlardır.

Kabaca damar sayısı, boyutları, uzanımları ve dizilimleri değerlendirilmelidir. Soldan sağa doğru damarlar pulmoner arter, aorta ve vena cava superiorudur ve soldan sağa doğru damarların çapları azalmaktadır.(46)(Resim-6) Büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defekt ile birlikte pulmoner atrezi gibi anomalilerde anormal 3 damar görüntüsü izlenmektedir.



4. Resim-6:Üç damar (3V) görüntüsü. Bu görüntü üst mediastende pulmoner arter, aorta ve vena cava superior (SVC) arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde ortaya koyar. Bu üç damarın doğru konum, sıralanma ve kendi aralarında boyut ilişkisine sahip olduğuna dikkat edilmesi önemlidir. Pulmoner arter en solda, en önde ve en büyüktür. SVC ise en arkada ve en ufak olanıdır. D. Aorta, inen aorta.(Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 348–359.‘den alınmıştır.)

Yagel ve arkadaşları tarafından 3 damar trakea (3VT) kesiti tanımlanmıştır(66). Bu biraz daha başa yakın bir kesitten değerlendirilir ve arkus aorta daha iyi görüntülenmekle beraber trakea ile ilişkisi de belirlenmektedir. Trakea genellikle içi sıvı dolu , hiperekojenik halka şeklinde görülmekte ve trakeanın solunda duktal arkus ve aorta arkusu yer almaktadır.Bu arkuslar inen aortaya bağlandıkları için “V” şeklini oluştururlar (46)(Resim 7). Bu kesit ile değerlendirilen fetal kalpte; aort koarktasyonu, sağ aorta arkusu, çift aorta arkusu ve damarsal halkalar gibi anomaliler saptanabilir.



5. Resim 7:Üç damar ve trakea (3VT) görüntüsü. arkus aorta ve trakea ilişkisini en iyi gösteren kesit. Normal kalpte hem arkus aorta, hem de duktal arkus trakeanın soluna yerleşip, “V” şekli oluştururlar. L, sol; R, sağ; SVC, vena cava superior.(Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 348–359.’den alınmıştır.)

#### 2.2.1.4 Doppler ultrasonografi

Renkli akımla inceleme fetal ekokardiyografinin esas unsurlarından birisidir ve doğumsal kalp hastalıklarının tanısında rolü büyüktür. Eğer ultrasonografiyi yapan kişi bu konuda yeterli ise, renkli Doppler görüntülemeyi rutin olarak kullanabilir. Renkli Doppler incelemesi kalpteki çeşitli yapıların ve anormal kan akımı şekillerinin görüntülenmesini kolaylaştırırken şişman hastalarda kalp anatomisi değerlendirmede önemli bir araçtır(67).

#### 2.2.1.5 Fetal ekokardiyografi

Konjenital kalp hastalığından kuşkulandığında, tarama incelemesi sırasında dört oda ve çıkış yolu görüntüleri elde edilemediğinde veya konjenital kalp hastalığı için bilinen bir risk varsa fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Fetal ekokardiyografi endikasyonları fetal, maternal ve ailesel nedenler olarak gruplandırılmıştır (65) (tablo 4).

<b>Fetal risk faktörleri</b>	<b>Maternal risk faktörleri</b>	<b>Ailesel risk faktörleri</b>
Ekstrakardiyak anomaliler	Annede konjenital kalp hastalığı	Ailede konjenital kalp hastalığı
Fetal kardiyak aritmi	Kardiyak teratojeniteye maruz kalma	-Önceden konjenital kalp hastalıklı çocuk
Nonimmün hidrops fetalis	Maternal metabolik bozukluklar(diyabetes mellitus, fenilketanüri)	-Babada konjenital kalp hastalığı
Ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi	Polihidramnios	Sendromlar
Artmış ense kalınlığı (NT>3,5 mm)	Maternal infeksiyonlar(kabakulak, sitomegalovirüs,toksoplazma, rubella)	-Noonan sendromu -Tuberoskleroz

Tablo 4: Fetal ekokardiyografi endikasyonları(Kimya Y.Fetal Kalp Hastalıklarının Prenatal Tanısı. T Klin J Gynocol Obst Bursa; 2002:12'den alınmıştır.)

Hiçbir risk faktörü bulunmayan ya da kalp dışı anomalisi olmayan fetüslerde de konjenital kalp hastalığı saptanabilir.(61) Hangi hastaların ekokardiyografi için sevk edileceği hakkında bilgi sahibi olunmalıdır.(69)Örnek verilecek olursa; 11-14 gebelik haftasında ense kalınlığı(NT) 3,5 mm'den fazla olduğunda kalp detaylı değerlendirilmelidir (70,71) . Fetal ekokardiyografide; iki boyutlu ,kalp sistematik olarak fetal kalbin pozisyonu, kardiyak odacıklar, atriyoventriküler bağlantılar , ventriküloarteriyel bağlantılar , sağ ve sol atriuma gelen venler incelenmelidir.(72) Doppler ultrasonografi ile kan akım hızları, kalbin odalarındaki ve damarlarındaki anormal akım şekilleri değerlendirilebilmektedir.

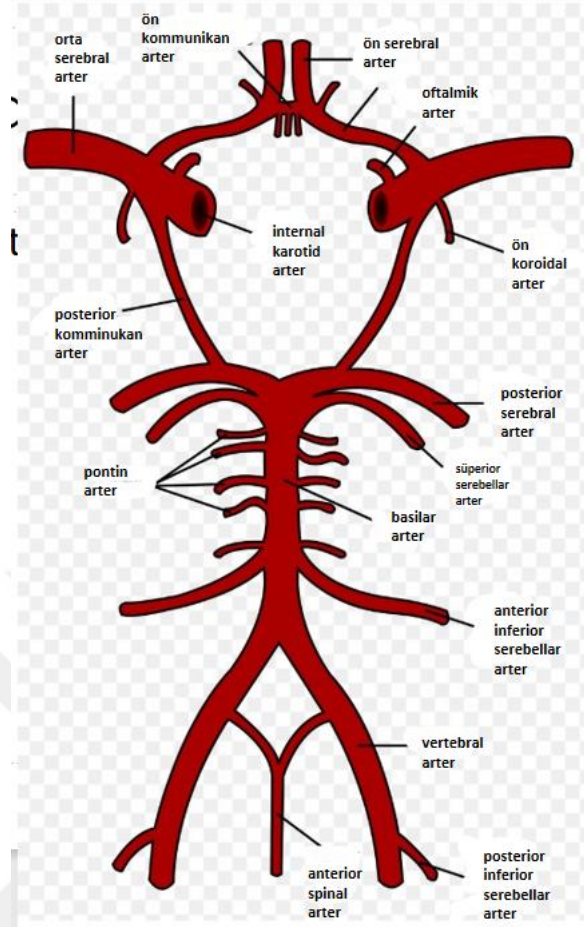
M-mod ekokardiyografi, tek ses dalgasında zamana karşı meydana gelen değişikliklerin ekrana yansmasıyla oluşan ultrasonografik bir yöntemdir. Kalbin ritmi, büyük damarların ve kalp kapak boyutlarının ölçülmesi , perikardiyal efüzyonun değerlendirilmesi, ventrikül işlevleri ve myokard duvar kalınlığı değerlendirilmesi için kullanılan önemli bir araçtır.(41,73,74)

Fetusun kalbinin 4 boyutlu ekokardiyografi incelenmesi ile konotrunkal malformasyonlar, aorta arkus anomalileri ve anormal pulmoner venöz dönüş anomalilerinin tanısı konulabilmektedir.(75,76)

### **2.3. Fetal beyin damarları**

Beyin beslenmesini ; arcus aorta, iki internal karotid arter ve iki vertebral arterden sağlamaktadır.(77) Vertebral arterler pons seviyesinde birleşerek basilar arteri oluştururlar. Basilar arter orta beyin seviyesinde ikiye ayrılarak sağ ve sol süperior serebral arterleri ve posterior serebral arteri oluşturmaktadır. Posterior serebral arterler dallanarak internal karotid arter ile birleşir ve posterior kommunikan arterleri oluşturmaktadır. Posterior kommunikan arterler dallanarak middle serebral arter dalını ve anterior serebral arter dalını verir. Bu yapılar kendi aralarında bağlanarak bir çember yapısını oluşturmaktadır. Bu yapıya Willis halkası adı verilmektedir.(78) (Şekil- 3) Willis halkasını oluşturan yapılar: 1. Bilateral internal karotid arter 2. Bilateral anterior serebral arter'in horizontal segmentleri 3. Anterior kommunikan arter 4. Bilateral Posterior kommunikan arter 5. Bilateral posterior serebral arter in horizontal segmentleri 6. Basilar arter bifürkasyonu (79).





Şekil-3 :Willis halkası (Drake RL, Vogle AW, Mitchell AWM.Gray's Anatomi Atlası.Yıldırım M.2.Baskı.Güneş Tıpkıtapevi:İstanbul;2009'den alınmıştır.)

Çeşitli çalışmalarda ana karotid arter, internal karotid arter, anterior serebral arter, orta serebral arter ve posterior serebral arterler doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. (80,81) Ana karotid arter baş ve boyun bölgelerini beslediğinden, serebral dolaşım doğru olarak değerlendirilemeyeceği için yapılan çalışmalarda en sık orta serebral arter değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı fetuslarda intraserebral damarlarda diyastolik akım düşüktür. Bu yüzden S/D (sistol/diyastol) oranı yüksek saptanmıştır. S/D oranları gebelik haftası ilerledikçe artış göstermektedir. (82)

Fetüs hipoksik strese maruz kaldığında refleks olarak kardiyak outputun önemli kısmı beyne ,kalbe ve sürrenal organlara yönlendirilmektedir. Böylece hayati organlara besin desteği sağlanmaktadır. Beyne giden artmış kan akım düzeyi MCA doppler ultrasonografi ile saptanabilmektedir.

Bu etkiye beyin koruyucu etki denilmektedir. Bu olgularda bakılan MCA doppler ultrasonografide PI (pulsatif indeks) değerleri düşük saptanmaktadır. Böylece baş büyüklüğü normal kalırken karın çevresinin küçük kalacak asimetric intrauterin gelişim kısıtlılığına (IUGR) neden olabilmektedir.(83,84)

### **2.3.1. MCA (Orta serebral arter) Doppler ultrasonografi**

Orta serebral arter internal karotid arterin en kalın dalıdır. Willis halkasına katılmaz.

Doppler ultrasonografi ile inceleme yaparken ; talamuslar ve sfenoid kemiğin kanatlarını iğeren enine kesit elde edilip, büyütülmelidir. Renkli doppler aktif hale getirilip, Willis halkası ve MCA'nın başlangıç kısmı görünür hale getirilmelidir (Resim 8) (85).

MCA en iyi ölçüm yeri , arteria karotis interna'nın çıktığı yere yakın olan MCA'nın 1/3 başlangıç kısmıdır.(86) Ultrasonografinin ses dalgaları ile kan akımı yönü arasındaki açı mümkün olduğunca 0° olmalı ve ölçüm sırasında fetusun başına fazla bastırılmamalıdır. 3 ila 10 adet arası dalga elde edilmelidir. Dalganın en tepe noktası PSV (peak sistolik velocity, maksimum sistolik hız) (cm/sn) olarak adlandırılmaktadır. Bu ölçüm elle ya da otomatik olarak yapılabilir. Otomatik işaretleyiciler kullanıldığı zaman ortanca değer belirgin derecede daha düşük olarak bulunmasına rağmen , klinikte kullanılan yayınlanmış ortanca değerlerine daha yakın olarak saptanmışlardır.(87)



Resim 8 : Willis halkasının renkli Doppler görüntüsü (Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W and Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 233–239'den alınmıştır.)

#### **2.4. Konjenital kalp hastalığı ile MCA ilişkisi:**

Konjenital kalp hastalıkları canlı doğanlarda yaklaşık %0,4-1,3 oranında görülmektedir(1,2).konjenital kalp hastalıklarına antenatal dönemde tanı konulması ;doğum öncesi fetüs gelişimi, fetüs beyin gelişimi ve doğum sonrası bebeğin değerlendirilmesi amacıyla günümüzde önem kazanmaktadır. Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin beyin kan akımında değişiklik olup olmadığına dair son yıllarda çalışmaların sıklığı artmıştır.

## 3-MATERYAL VE YÖNTEM

### 3.1 Çalışma Tasarımı

Bu prospektif kohort çalışmasında, konjenital kalp hastalığı olan fetusların serebral dolaşımının sağlıklı fetuslar ile karşılaştırılması için ikinci trimester (18-28 gebelik haftasında) anomali taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran toplam 40 gebe kadın çalışma kapsamında değerlendirildi.

### 3.2 Hasta Seçimi

Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-28 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, konjenital kalp hastalığı şüphesi ile gönderilen ya da tanısı alıp ileri tetkik ve tedavi için sevk edilen, 18-35 yaş aralığında olan tek gebeliklerden (n = 16) oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-28 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, 18-35 yaş aralığında olan tek gebeliklerden (n = 21) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma süresi boyunca arka arkaya başvuran tüm olgular kliniğe başvuru sırası ile araştırma dahil edilme kriterini açısından değerlendirilip araştırmaya kabul edildi. Bu kapsamda kliniğe başvuran ilk 40 olgu araştırma kapsamına alınmıştır.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) Endokrinopatiler (diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn., Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü;(ii) koroner arter hastalığı, anjina veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteridisit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar, maternal otoimmün hastalık; (iii) gebelik öncesi 3 ay içinde herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler) kullanımı; (iv) çok fetuslu gebelik; (v) mevcut içici; (vi) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları; (viii) çalışmaya katılmayı reddetme; (ix) Rh uygunsuzluğu; (x) Araştırma grubu için kalp hastalığı dışında başka yapısal anomalisi olma; (xi) anormal anöploidi tarama/tanı (ikili, üçlü test, serbest fetal DNA testi, koryon villus örnekleme, amniosentez) testi bulguları. 3 olgu araştırma dışlama kriterlerini içerdiğinden dolayı araştırma dışı bırakılmıştır.

Değerlendirilen 37 olgu (16 olgu konjenital kalp hastalığı, 21 olgu kontrol) ; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tespit edildikten sonra araştırmaya kabul edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, her fetüs için 2. trimesterde yapılan BPD (biparietal çap), AC (abdominal çevre), FL (femur uzunluk), EFW (tahmini doğum ağırlığı) ölçümü verileri kaydedildi. Bu sırada her bir fetüs için doppler ultrasonografide MCA (orta serebral arter) tepe sistolik akımı (PS), pulsatilite indeks ( $PI=(Sistol-Diastol)/Ortalama$  akım), rezitans indeks ( $RI=(Sistol-Diastol)/Sistol$ ) (88), S/D oranı, orta serebral arter transvers kesit ölçümü (mm) verileri kaydedildi.

### 3.3 MCA doppler, damar çapı ölçümleri

Doppler çalışmaları; VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak tek kişi Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN (ESGG) tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler kaydedildi. Konjenital kalp hastalıkları tanısı fetal ekokardiografi ile doğrulanmıştır.

### 3.4 Diğer bilgiler

**Araştırma Bölgesi:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

**Etik kurul onay:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 16.12.2019 tarihinde 2019/348 etik kurul onayı.

**Araştırma Tipi:** Prospektif cohort çalışması.

**Araştırma grubu:** 16 Aralık 2019- 31 Ocak 2020 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası, 18-28 gebelik haftasına sahip tek gebe olgular.

**Araştırma grubu büyüklüğü:** 37 olgu.

**Bağımlı-bağımsız değişken:** Bağımlı değişken MCA PSV (tepe sistolik akım), RI (rezistivite indeksi), PI (pulsatilite indeksi), damar transvers çapı değerleri. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası ve diğer demografik faktörler.

**Veri kaynakları:** Anket, ultrasonografik ölçüm sonuçları.

**Araştırma süresi:** 1.5 ay (16 Aralık 2019- 31 Ocak 2020).

**İstatistiksel yöntemler:** Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Mann Whitney U testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama  $\pm$  SD olarak verildi.

## 4.BULGULAR

Araştırma kapsamında analiz için toplam 37 olgu değerlendirildi. Araştırma grubunun bazı demografik ve sonografik faktörlerine göre dağılımı tablo 1 'de verilmiştir.

**Tablo 5:** Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=37).

Demografik/Sonografik faktörler	
Yaş (yıl)	29.27 ± 4.31
Gravida (no.)	2.35 ± 1.55
Parite (no.)	1.05± 1.17
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	22.23± 3.38
Fetus EFW (gr)	752.30± 365.08
MCA PSV (cm/s)	30.13 ± 5.09
PI (oran)	2.01 ± 0.78
RI (oran)	0.93 ± 0.38
MCA Damar çapı (mm)	0.83 ± 0.27
S/D oranı	5.07 ± 1.74

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Araştırma grubunda ortalama **yaş 29.27 ± 4.31** olarak bulunmuştur.

Araştırma grubunun konjenital kalp hastalıkları dağılımı tablo 2 'de verilmiştir.

**Tablo 6:** Araştırma grubunda konjenital kalp hastalıkları dağılımı (n=16).

<b>Konjenital kalp hastalıkları</b>	
Trunkus arteriozus	%31.3 (5)
Hipoplastik sol kalp sendromu	%31.3 (5)
Trikuspid yetmezliği (ileri derece)	%6.3 (1)
Duktus venosus agenezisi	%6.3 (1)
Aort Koarktasyonu	%6.3 (1)
Pulmoner atrezi	%6.3 (1)
Fallot tetralojisi	%6.3 (1)
Trikuspid yetmezliği + Pulmoner kapak darlığı	%6.3 (1)

Veriler yüzde (parantez içinde olgu sayısı) olarak verilmiştir.

Araştırma grubunda en sık görülen kalp anomalisi **trunkus arteriosus ve hipoplastik sol kalp sendromu** olarak bulunmuştur.

Araştırma grubunda konjenital kalp hastalığı olan ve olmayan olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması tablo 3 'de verilmiştir.

**Tablo 7** : Araştırma grubunda konjenital kalp hastalığı olan ve olmayan olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.

Demografik/Sonografik faktörler	K. kalp hastalığı olan grup (n=16)	K. kalp hastalığı olmayan grup (n=21)	p
Yaş (yıl)	30.37 ± 4.05	28.43 ± 4.41	>0.05
Gravida (no.)	2.50 ± 1.46	2.24 ± 1.64	>0.05
Parite (no.)	1.19 ± 1.22	0.95 ± 1.16	>0.05
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	31.01 ± 5.88	29.98± 4.22	>0.05
Fetus EFW (gr)	22.89 ± 3.58	23.50 ± 3.28	>0.05
MCA PSV(cm/s)	33.20 ± 4.50	27.79 ± 4.27	<0.001
PI (oran)	1.41 ± 0.26	2.47 ± 0.74	<0.001
RI (oran)	1.19 ± 0.43	0.73 ± 0.15	<0.001
MCA Damar çapı (mm)	1.07 ± 0.20	0.67± 0.16	<0.001
S/D oranı	4.40 ± 2.45	5.52 ± 0.61	<b>0.018</b>

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Mann- Whitney U testi kullanılmıştır.

Gebelikte konjenital kalp hastalığı olan fetuslarda olmayanlara göre **MCA PSV, RI damar çapı kontrole göre yüksek, S/D oranı, PI** ise kontrole göre istatistiksel anlamlı olarak **düşük** bulunmuştur.



## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan fetüsler ve sağlıklı fetüslerin MCA damar çapı, pulsatif indeks(PI), PSV (tepe sistolik akım), RI (rezistivite indeksi),S/D(sistol/diyastol) oranına bakıldı.

Bir damar içindeki kan akışını direnci 3 faktör tarafından belirlenmektedir. Bunlar; kan viskozitesi,damarın uzunluğu ve çapıdır. En önemlisi damar çapıdır. Damar uzunluğu sabit olduğundan ve kan viskozitesindeki değişiklikler hafif olduğundan en değişken parametre damar çapıdır .(89,90) Bu yüzden biz de çalışmamızda MCA damar çapını ölçtük. Literatürdeki çalışmalarda IUGR fetuslarındaki beyin koruyucu etki MCA akış hızına göre tanımlanmıştır.(91) 2015 yılında Barzilay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada IUGR , ikiz fetuslar değerlendirilmiş.(92) Artan MCA çapının perinatal sonuç ile anlamlı saptanmamış.

Damar çapını doğrudan değil, renkli doppler sinyal değişikliği ile saptadıklarından anlamlı bulmamışlar. Biz tekil gebeliklerde konjenital kalp hastalığı olan ve sağlıklı fetüslerde damar çaplarını doğrudan ölçtük. Konjenital kalp hastalığı olanlarda sağlıklı fetüslere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptadık.(p<0,001) Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde beyin kan akımını değerlendirmede bir parametre olabilir. Ancak damar çapı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

J. Gielecki ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada gebelik haftası 12-40 hafa arasında değişen 152 adet fetüs beyninde yapılan otopsi çalışmasında MCA damar çapı ölçülmüş(93). Gebelik haftalarına göre MCA gelişimi ile ilgili ortalama veriler bizim baktığımız sağlıklı fetüslerdeki ortalama ile hemen hemen aynı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada direk damar çapının ölçülmesi uygulanmış olup ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerde damarın görüntülenmesi zorlaşabilir ve ölçümlerde  $\pm 1$  mm yanılma payı olabilmektedir. Biz çalışmamızda MCA damar çapını değerlendirirken ultrasonografik yöntemi kullandık. Çalışmamızda canlı ve intrauterin fetüsler çalışmaya dahil edilmiş olup sağlıklı fetüslerin ortalama damar çapı bu çalışma ile yakın sonuçlar vermiştir. Çalışmamız gösteriyor ki; MCA damar çapını intrauterin olarak ölçmek mümkün olabilmektedir.

Birçok çalışmada konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin MCA PI değerleri sağlıklı fetüslerle karşılaştırılmıştır. Hahn ve ark. (94), Masoller ve ark. (95), Itsukaichi ve ark. (96), Chen ve ark. (97), Meise ve ark. (98) 'nın yaptığı çalışmalarda MCA pulsatil indeks (PI) sağlıklı fetüslerde daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin MCA PI değeri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur.

Zeng ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada 224 fetüs incelenmiş olup bunların 28 'i hipoplastik sol kalp sendromlu , 32 tanesi sol taraf obstruktif lezyonlar , 29 'u sağ taraf obstruktif lezyonlar , 23 'ü büyük arter transpozisyonu olan hasta grup ve 112 tane sağlıklı grup karşılaştırılmıştır. Gebelik yaşı ve tahmini fetal ağırlık (EFW) parametrelerinde konjenital kalp hastalığı olan ve sağlıklı fetüsler arasında anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda 37 adet fetüs incelenmiş olup bunların 16 tanesi konjenital kalp hastalıklı, 21 tanesi sağlıklı fetüs idi.

Çalışmamızda da konjenital kalp hastalığı olan fetüsler ve sağlıklı fetüsler arasında gebelik yaşı ve fetal ağırlık açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,005$ ) Çalışmamız az sayıda fetüs ile yapılmış olsa da bu çalışma ile aynı sonuçlar elde edildi. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak biz konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde MCA PI değerini sağlıklı fetüslere göre daha yüksek saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Ancak Zeng ve ark. (99) 'nın yaptığı çalışmada sol taraf obstruktif kalp hastalığı olan fetüslerde daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sağ ventrikül obstruktif kalp hastalığı ve büyük arter transpozisyonu olan hastalarda ise MCA PI değeri sağlıklı fetüslerle arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Biz çalışmamızda tüm konjenital kalp hastalıklarını karşılaştırdığımızdan ve daha az hasta sayısı olduğundan anlamlı fark çıkmış olabilir. Konjenital kalp hastalığı alt grupları arasındaki farkları belirlemek için daha fazla sayıda olguya ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında konjenital kalp hastalığı olan ve MCA RI, PSV (tepe sistolik akım), RI (rezistivite indeksi), S/D (sistol/diyastol) bakılan ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Sağlıklı fetüslerde yapılan çalışmalar mevcuttur. Morales-Rosello ve ark. 'nın (100) yaptığı bir çalışmada 19-41 gebelik hafta arası 2323 tekiz gebeler incelenmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda MCA PSV ortalama değeri

27.79 ± 4.27 olarak saptadık. Bu değer Morales-Rosello ve ark. nın(100) yaptığı çalışmada 5-10 persentil değer arasına denk gelmektedir. Çalışmamız bu çalışma ile uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda normal değerlerin konjenital kalp hastalığı olan fetüslerle karşılaştırıldığında MCA PSV daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde başka çalışma olmadığından konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin serebral dolaşımını değerlendirirken MCA PSV parametre olarak kullanılabilir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda MCA RI ortalama değeri 0.73 ± 0.15 olarak saptadık. Tarzamni ve ark (101) nın yaptığı çalışmada İrandaki fetüslerin MCA normogramları diğer ülkelerle karşılaştırılmış. Diğer ülkelerdeki çalışmalardan daha düşük saptamışlar.Ancak yapılan parabol eğrisinde diğer ülkelerle benzer sonuçlar elde etmişler. Biz de bu çalışmayla karşılaştırdığımızda bizim MCA RI oranımız 24 -28 haftalar arasındaki ortalama değerlerle uyumlu saptandı. Çalışmamızda S/D oranı ise ortalama 5.52 ± 0.61 olarak saptandı.Bu çalışma ile sonuçlar uyumlu bulunmuştur. Etnik ve coğrafik farklılıklar olmasına rağmen aynı gebelik haftasındaki MCA RI ve S/D düzeyleri benzer gelmiştir. Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde sağlıklı fetüslere kıyasla S/D oranı daha düşük saptandı.(p<0,018) Böylece konjenital kalp hastalığı olan fetüslerin serebral dolaşımı için bir parametre olarak kullanılabilir.

Yaptığımız çalışmada demografik parametrelerde(yaş, EFW, gebelik sayısı, parite sayısı, gebelik haftası) kontrol grubuyla anlamlı bir fark saptamadık(p>0,005). Zeng ve ark.(99) nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamız gibi demografik parametrelerde anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamız literatürle uyumlu idi. Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerdeki serebral dolaşımın; yaş , parite, gebelik sayısı gibi demografik parametrelerden etkilenmediği sonucuna vardık.

#### **Araştırmanın güçlü yönleri ve sınırlayıcıları:**

Yapılan ölçümlerin tek bir hekim tarafından yapılması, uygulanabilirlik açısından kolay olması, ek maliyet gerektirmemesi, rutin tarama sırasında yapılabileceği için ek vizit gerektirmediği ve olgu için ek zaman kaybının olmaması, prospektif tasarlanmış olması çalışmayı güçlü kılmaktadır. Araştırmamızda

kullanılan olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle daha geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Literatürde konjenital kalp hastalarında MCA RI , MCA PSV, S/D oranı ve damar çapı parametrelerine bakılan çalışma yoktur. Çalışmamız bu açıdan yapılan ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde olmayanlara göre MCA PSV, RI damar çapı kontrole göre yüksek, S/D oranı, PI ise kontrole göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulduk.

Bu parametrelere intrauterin erken dönemde konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde bakılması postnatal nörogelişimsel müdahaleler için erken tanıyı ön görebilir. Ancak olgu sayısının artırılması için daha çok çalışma gereklidir.

Konjenital kalp hastalığı olan fetüslarda ikinci trimesterde yapılan ultrasonografide serebral kan akımındaki değişiklikler gösterildi. Burada tarif edilen değişikliklerin geliştirilmesi ve daha sonraki nörogelişim ile ilişkilerini belirlemek için daha çok sayıda olguya ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Erken dönemde bakılan serebral dolaşım ile ilgili bu parametreler ; erken postnatal müdahaleye olanak kılacak ve erken prenatal müdahalelerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31–36
2. Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. *J Perinatol* 2004; 24:674–678.
3. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:660–666.
4. Hoffmann JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19 502 births with long-term follow up. *Am J Cardiol* 1978;42:641.
5. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21;507.
6. Rossifer JP, Callan NA. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Onstet Gynecol Clin NA* 1993;20:485
7. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Dogumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertugrul T (Editorler) *Pediatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 947-73.
8. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forlogo F, Borghese A, Martinelli P. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:104
9. Copel JA<sup>1</sup>, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:409.
10. Dittrich H, Buhner C, Grimmer I, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart*. 2003;89:436–441.
11. Ballweg JA, Wernovsky G, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 2007;28:126–133
12. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC, Kleinman CS. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 436–443.
13. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 32–36.
14. Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*. Ankara: Antıp AŞ-Baran ofset, 2002: 1065–84

15. Botto LD and Correa A, Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol* 18 (2003), pp. 111–121.
16. Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 1999: 577–596.
17. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı*.1. baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004:503-512.
18. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 19 2004;1: p.5-13.
19. Ulusoy S. Siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda hemostatik değişiklikler.[tez]İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 2008.
20. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. *Rudolph's Pediatrics*.20th ed. The United States of America: Prentice Hall International,1996:1457-71.
21. Mone SM, et al. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. *Pediatrics*, 113. 2004; 4: pp. 1058-1069.
22. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA and Ferencz C, Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. *Am J Epidemiol* 133 (1991), pp. 1273–1281.
23. Gembruch U1, Shi C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation.*Fetal Diagn Ther* 2000;15;20.
24. Rowland TW, Hubbell JP Jr, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1973;83;815.
25. Abel EL, Fetal alcohol syndrome: the 'American Paradox'. *Alcohol Alcoholism* 33 (1998), pp. 195–201
26. Kallen K, Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 15 (1999), pp. 731–737.
27. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician* 1999 Apr 1; 59(7): 1857-68.
28. Saylam GS. Ventriküler septal defektlerde ekokardiyografik değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34 (2):110-125.
29. Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ (Çeviri Ed: M.Yurdakök). *Rudolph's Fundamentals of PEDIATRICS*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003:660-73.

30. Sadler TW. Kardiyovasküler sistem. Langman's medical embryology (Ed. Sadler TW), 6. baskı, Williams& Wilkins, USA , 1990, 171-215.
31. Bernstein D. Developmental biology of the cardiovascular system. Nelson Texbook of Pediatrics (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB), 16.baskı, W.B. Saunders Company, Philadephia, 2000, 1475-1481.
32. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. Pediatric Cardiology 1995;16: 103-113.
33. Moore K. and Persaud T, Moore ve persaud İnsan Embriyolojisi 1;mehmet yıldırım; İstanbul;nobel: 2002
34. Arıncı K, Elhan A, Fetal dolaşım. Uygulamalı Anatomi (Ed. Arıncı K, Elhan A) Türkiye Klinkleri Yayınevi, Ankara, 1994, 22-25
35. Tikkenen J ,Heinonen OP, Risk factors of coarctation of the aorta.Teratology ,1993;47-565-72
36. Aydoğan Ü. Fetal ve neonatal dolaşım. Neonatoloji (Ed. Dadaloğlu T) Nobel tıp kitapçevleri, Ankara, 2000, 387-390.
37. Guyton AC, Hall JE. Fetal ve neonatal fizyoloji. Tıbbi Fizyoloji (Ed. Guyton AC, Hall JE. Çeviri Ed. Çavuşoğlu H), 19. baskı (Türkçe), Nobel Kitapevi, İstanbul, 1047-1056.
38. Langman's Medical Embryology, 9th Edition Thomas W.Sadler PHD
39. Hoffman JIE. Congenital heart disease: Incidence and inheritance. The pediatric clinics of North America- congenital heart disease (Ed. Gilette PC), W.B. Saunders Company, Philadelphia,1990; 37, 25-43.
40. Wimsberg F. Echocardiografi of fetal and newborn heart. Invest Radiol 1972;7;152
41. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS.Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias.Pediatrics 1980; 65:1059
42. Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. BR J Heart 1980;44:444
43. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. Lancet 1998;4:1023
44. Gembruch U, Shi C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. Fetal Diagn Ther. 2000 ;15:20
45. Zosmer N1, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaidis KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. Br J Obstet Gynaecol. 1999 ;106:829



46. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359.
47. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292: 1717–1719
48. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, Greco P. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med* 2006; 34: 309–312.
49. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 255–259
50. Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: a marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 187–191
51. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 192–202
52. Copel JA, Liang RI, Demasio K, Ozeren S, Kleinman CS. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 813–817.
53. Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT, Ovadia M. Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 307–313.
54. Srinivasan S, Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 522–531
55. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 189–192.
56. Vettraino IM, Lee W, Bronsteen RA, Comstock CH. Sonographic evaluation of the ventricular cardiac outflow tracts. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 566
57. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for 13 major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88:387–391.
58. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 427–431
59. Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 1992; 304: 671–674.

60. Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD, Jr., Benacerraf BR. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1473–1481.
61. Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348: 854–857.
62. Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, Bronshtein M, Zimand S, Lipitz S, Yagel S. Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 553–557
63. Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: a easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 173–182.
64. Berg C, Gembruch U, Geipel A. Outflow tract views in two dimensional fetal echocardiography - part ii. *Ultraschall Med* 2009; 30: 230–251
65. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367–369.
66. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 340–345.
67. Paladini D. Sonography in obese and overweight pregnant women: clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 720–729
68. Kimya Y. Fetal kalp hastalıklarının prenatal tanısı. *T Klin Jineköl Obst* 2002; 12: 400.
69. Small M, Copel JA. Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 210–222. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 245–250.
70. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major 15 cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242–246.
71. Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Vassallo M, De Robertis V, Marasini M, Russo MG. Transposition of the great arteries in the fetus: assessment of the spatial relationships of the arterial trunks by four-dimensional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 271–276.
72. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2. cilt .3. baskı* Ankara: Güneş Kitabevi; 2014.

73. Allan LD, Joseph MC, Boyd EG, Campbell S, Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J.* 1982 ;47:573-83
74. Sahn DJ, Lange LW, Allen HD, Goldberg SJ, Anderson C, Giles H, Haber K. Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation.* 1980 Sep;62(3):588-97.
75. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Di Paolo S, Caruso G, Stanziano A, Volpe N, Gentile M. Two- and four-dimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 830–837.
76. Volpe P, Tuo G, De Robertis V, Campobasso G, Marasini M, Tempesta A, Gentile M, Rembouskos G. Fetal interrupted aortic arch: 2D-4D echocardiography, associations and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 302–309.
77. Balkan S. Beyin beslenmesi, Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları 2002;5:49
78. Drake RL, Vogle AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomi Atlası. Yıldırım M.2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi: İstanbul; 2009.
79. Ökten Aİ, Güzel A. Beynin Arteriyel Anatomisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2012, Cilt: 22, Sayı: 3, 171-188
80. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler--linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol.* 1987 Jun;13(6):329-37.
81. Veille JC1, Kanaan C. Duplex Doppler ultrasonographic evaluation of the fetal renal artery in normal and abnormal fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Dec;161(6 Pt 1):1502-7.
82. Wladimiroff JW, vd Wijngaard JA, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1987 May;69(5):705-9.
83. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 May;93(5):471-5.
84. Arduini D1, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Hemodynamic changes in growth retarded fetuses during maternal oxygen administration as predictors of fetal outcome. *J Ultrasound Med.* 1989 Apr;8(4):193-6.
85. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W and Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines:

- use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239
86. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9–14.
  87. Patterson TM, Alexander A, Szychowski JM, Owen J. Middle cerebral artery median peak systolic velocity validation: effect of measurement technique. *Am J Perinatol* 2010; 27: 625–630.
  88. Maulik D, You Lagda AP, Younhood JP, Willoughy L: Components of variability of umbilical arterial Doppler a prospective analysis, *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1406–1412
  89. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 750–6
  90. Clerici G, Luzietti R, Cutuli A, Drenzo GC. Cerebral hemodynamics and fetal behavioral states. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 340–3
  91. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 209–12.
  92. Barzilay E, Jigal H, Hila DC, Yoav Y, Reuven A, Yinon G. Measurement of middle cerebral artery diameter as a method for assessment of brain sparing in intra-uterine growth-restricted discordant twins. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 137–141
  93. Jerzy Gielecki, Anna Żurada, Hanna Kozłowska, Dariusz Nowak, and Marios Loukas. Morphometric and volumetric analysis of the middle cerebral artery in human fetuses. *Acta Neurobiol Exp* 2009; 69: 129–137
  94. Hahn E, Szwaast A, Cnota J, Levine JC, Fifer CG, Jaeggi E, Andrews H, Williams IA. Association between fetal growth, cerebral blood flow and neurodevelopmental outcome in univentricular fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 460 – 465.
  95. Masoller N, Martinez JM, Gomez O, Bennasar M, Crispi F, Sanz-Cortés M, Egaña-Ugrinovic G, Bartrons J, Puerto B, Gratacós E. Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 182 – 187
  96. Itsukaichi M, Kikuchi A, Yoshihara K, Serikawa T, Takakuwa K, Tanaka K. Changes in fetal circulation associated with congenital heart disease and their effects on fetal growth. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30: 219–224.

97. Chen Y, Lv G, Li B, Wang Z. Cerebral vascular resistance and left ventricular myocardial performance in fetuses with Ebstein's anomaly. *Am J Perinatol* 2009; 26: 253–258.
98. Meise C, Germer U, Gembruch U. Arterial Doppler ultrasound in 115 second- and third-trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 398–402.
99. S. ZENG, J. ZHOU, Q. PENG, L. TIAN, G. XU, Y. ZHAO, T. WANG and Q. ZHOU. Assessment by three-dimensional power Doppler ultrasound of cerebral blood flow perfusion in fetuses with congenital heart disease . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 649–656
100. Jose' Morales-Rosello , Asma Khalil , Maddalena Morlando , David Herva's-Mari'n4, and Alfredo Perales-Mari'n. Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries, at 19–41 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015; 28(3): 338–343
101. Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N , Eshraghi N, Tarzamni M , Talebi Y . Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:50
102. Feldt RH, Edwards WD, Porter JC, Seward JB, Puga FJ, Dearan JA. Atrioventricular septal defects. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* ( Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 617-635.
103. Bernstein D. Congenital heart disease. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Berhman RE, Kliegman RM ,Jenson HB) 16.baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, 1499-1554.
104. Graham TP. When to operate the child with congenital heart disease. *The pediatric clinics of North america-symposium on pediatric cardiology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1984, 1275-1290.
105. Park MK. Obstructive lesions. *Pediatric cardiology for practitioners*. (Ed. Park MK, Troxler RG), 4.baskı, Mosby, USA 2002, 155-173.
106. Latson LA, Prieto LR. Pulmonary Stenosis. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 820-842.
107. Beekmann RH. Coarctation of the aorta. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 988-1008

108. Park MK. Cyanotic congenital heart defects. *Pediatric cardiology for practitioners* (Ed. Park MK, Troxler RG), 4. baskı, Mosby, USA 2002, 17-240.
109. Siwik ES, Patel CR, Zahka KG, Goldmentz E. Tetralogy of Fallot. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 881-900.
110. Epstein ML. Tricuspid Atresia. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 799-808.
111. Bernstein D. Cyanotic congenital heart lesions: lesions associated with decrease pulmonary blood flow. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB) 16. baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, 1524-1534.
112. Bernstein D. Cyanotic congenital heart lesions: lesions associated with decrease pulmonary blood flow. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB) 16. baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, 1534-1544.
113. Proagh VS, Geva T. Anomalies Of The Pulmonary Veins. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 736-771.