

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI



**1. VE 2. TRİMESTER FETAL DUKTUS VENOZUS  
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLEREK GEBELİK SONUÇLARININ  
ÖNGÖRÜLMESİ VE FETAL ANOMALİLER İLE  
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Karin Bozkurt

İstanbul-2013

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim sırasında tüm bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, en iyisini sunma ilkesiyle yetişmemde büyük emeği geçen her zaman örnek aldığım Prof. Dr. Cihat Şen'e, Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Velittin Yedigöz'e, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ekip ruhu içinde çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm hastane çalışanlarına, her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Prof. Dr. A. Kürşat Bozkurt'a, her zaman ve her koşulda benimle olan annem ve babama*

*EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM...*

*Dr. Karin Bozkurt*

*İSTANBUL / 2013*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR .....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYEL VE METOD.....	59
BULGULAR .....	62
SONUÇLAR.....	66
TARTIŞMA.....	69
SONUÇ.....	77
ÖZET .....	78
SUMMARY .....	79
KAYNAKLAR.....	80

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

### TABLolar

Tablo 1. Anne yaşı, Serbest beta hCG, fetal NT ve kombinasyonlarının sensitivitesi...	20
Tablo 2. Canlı doğan bebeklerde anne yaşı ile Down sendromu riski arasındaki ilişki..	28
Tablo 3. Değişik çalışmalarda anormal duktus akımı ile kromozom anomalisi bağlantısı .....	54
Tablo 4. Değişik kalp anomalileri ile duktus venozus a dalgası bağlantısı.....	56
Tablo 5. Kardiyak anomali saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu .....	63
Tablo 6. Kromozom anomalisi saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu .....	63
Tablo 7. Nonkardiyak yapısal anomali saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu.....	64
Tablo 8. Düşük ve IUMF saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu .....	65
Tablo 9. Sağ ve sağlıklı doğum yapmasına rağmen ters duktus venozus a dalgası saptanan hastalar.....	65
Tablo 10. Herhangi bir patoloji saptanma durumunun duktus venozus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi.....	66
Tablo 11. Kardiyak anomali saptanma durumunun duktus venozus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi.....	66
Tablo 12. Non-kardiyak anomali saptanma durumunun duktus venozus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi.....	67
Tablo 13. Kromozom anomalisi saptanma durumunun duktus venozus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi.....	67
Tablo 14. Abortus gelişmesi durumunun duktus venozus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi .....	68
Tablo 15. Çalışmada irdelenen tüm parametrelerin istatistik değerlendirmesinin toplu olarak gözden geçirilmesi.....	68
Tablo 16.....	71
Tablo 17.....	73
Tablo 18.....	75

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fetal Dolaşım .....	4
Şekil 2. Duktus venozus(DV) ve sol hepatic venlerden gelen oksijene umblikal kan (koyu gri) tercihen sol atrium girerken, abdominal IVC'den gelen deoksijene kan (açık gri) sağ atrium girer.....	5
Şekil 3. OSCAR'da prenatal tanıda izlenen yollar .....	21
Şekil 4. NT ve CRL ölçümü .....	21
Şekil 5. Artmış NT'in görüntüleri .....	24
Şekil 6. Vasküler USG de Doppler etkisinin şeması.....	30
Şekil 7. İnsonasyon açısı .....	31
Şekil 8. Doppler temel karakteristikleri.....	34
Şekil 9. Akım hızı dalga şekli değerlendirmesi.....	35
Şekil 10. Alan/odak/örnek volüm ayarı.....	37
Şekil 11. Direnç indeksleri .....	41
Şekil 12. Duktus venozus dalga formları.....	45
Şekil 13. Duktus venozus akım örnekleri .....	46
Şekil 14. Sinus venae portae ve ductus venosus çıkışının birlikte gösterimi. Dorsoposterior vertex prezentasyonu (27.gebelik haftası).....	47
Şekil 15. Fetal abdominal median sagittal kesit. Umblikal venlerin (mavi), Duktus venosusa (sarı) boşalışı. Renk değişimi (Alliasing fenomeni) buradaki en yüksek yüksek hızlı bölgeyi yansıtmaktadır. Dorsoposterior vertex prezentasyonu (30.gebelik haftası). .....	48
Şekil 16. Duktus venosus akım eğrileri .....	50
Şekil 17. Duktus venozus renkli Doppler'i (sol) ve duktus venozus trifazik dalga formu (sağ): S (sistol), D (diastol), ve a (atrial kontraksiyon). .....	50
Şekil 18. 20. ve 40. haftalar arası PIV değerleri.....	53
Şekil 19. Ciddi pulmoner stenozlu bir fetüste atrial kontraksiyonlar sırasında, duktus venosusda retrograd akım (29. gebelik haftası ).....	57

## **KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre sıralanmışlardır)**

AFP	: Alfa feto protein
AREDF	: Absent or reverse end-diastolic flow
AVSD	: Atrioventricular septal defect
B-Mod	: Brightness-mode
$\beta$ -hCG	: Beta human chorionic gonadotropin
CRL	: Crown rump length
CVS	: Chorion villus sampling
CWD	: Continious wave Doppler
DHEA-SO <sub>4</sub>	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
DS	: Down sendrom
DV	: Duktus venozus
DVI	: Duktus venozus indeksi
DV-PI	: Duktus venozus pulsatilite indeksi
uE3	: Estriol
EMBP	: Eosinophylic Major Basic Protein
FSH	: Foollicle-stimulating hormone
FMF	: Fetal Medicine Foundation
FWW	: Flow Velocity Waveform
İUGG	: İntra uterin gelişme geriliği
KVÖ	: Koryon villus örneklemesi
LH	: Luteinizing hormone
MCA	: Middle cerebral artery
MoM	: Multiples of Median
NT	: Nukal translusensi
OSCAR	: One-Stop Clinics for Assessment of Risk
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein-A
PFI	: Perfüzyon indeksi
PIV	: Pulsatility Index for Vein
PVIV	: Peak Velocity Index for Veins

PWD	: Pulsed Wave Doppler
SO	: Saptama Oranı
SVC	: Superior Vena Cava
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VKI	: Vena Kava İnfirior
VSD	: Ventriküler septal defekt
YPO	: Yanlış Pozitiflik Oranı

## GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal anomalili bebekler aile ve toplum açısından ciddi problemler yaşanmasına neden olmaktadır. Günümüzde bilimsel gelişmeler ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler ışığında rahim içi fetus hakkında ayrıntılı bilgi edinebilme ve gereğinde eşzamanlı rahim içi tedavi edebilme imkanı sağlanmıştır (1). Ayrıca, rahim içi fetal kayıpların ve rahim içi asfiksiye bağlı gelişebilecek komplikasyonların zamanında tanınması ve önlenebilmesi amacıyla, antepartum fetal sağlığın değerlendirilmesi önem kazanmıştır (2).

Prenatal tanı, fetal kromozomal anomalilerinin, diğer fetal malformasyon ve hastalıkların rahim içi olarak saptanması anlamına gelmektedir (3, 4). Böylece saptanan patolojinin türüne göre gerekli önlemlerin alınması mümkün olmaktadır.

Teknolojinin bilime katkıları, son 25 yıl içinde ultrasonografi tekniğindeki gelişmeler ve bu cihazları kullanan hekimlerin bilgi ve eğitimindeki ilerleme sayesinde ‘fetus ve ortamı’ hakkında çok değerli bilgiler elde edilmiş, pek çok anomalinin erken dönemde tanınması mümkün olmuştur. Fetusun fizyolojisi, organogenezisi doğuma kadar izlenebilmiş, morbidite ve mortalite riskleriyle birlikte fetus anneye beraber ikinci bir hasta sıfatını kazanmıştır. Fetal kromozomal anomali açısından risk taşıyan gebeliklerde kesin tanı konulabilmesi için invaziv prenatal tanı yöntemleri uygulanmaktadır.

Feto-maternal dolaşımın perinatal dönemde invaziv olmayan yöntemlerle ve doğrudan incelenmesi isteği Doppler ultrasonografi alanındaki araştırmaları tetiklemiştir. Doppler ultrasonografi , fonksiyonel değerlendirmeler yapmak için görüntüler oluşturulmasına imkan veren B-mod (Brightness-mode) sonografi temeline dayanan nispeten yeni bir yöntemdir. Yetmişli yıllarda kullanıma giren ve fetal kalp hareketlerini algılayabilen en basit Doppler cihazlarıyla başlayan Doppler incelemeleri oldukça ilerlemiş ve günümüzde spesifik damarların hem B-mod ultrason ile görüntülediği hem de Doppler analizinin mümkün olduğu dupleks sistemleri ve belli bir bölgedeki kan akımını rahatça görebilmemizi sağlayan renkli Doppler sistemleri şeklinde oldukça yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.

Gebelik ilerledikçe anne ile bebek arasındaki duygusal bağlanma artmakta ve bu durum ileri dönemlerde uygulanacak bir terminasyon işlemini psikolojik bir travma haline getirmektedir. Ayrıca ileri dönem terminasyonları beraberinde daha ciddi



komplasyonları getirebilmektedir. Tüm bu nedenler fetal anomalilerin erken dönemde saptanabilmesi için perinatolog ve doğum hekimlerini uyarmaktadır. Bu konuda ilk uygulamalardan biri olarak 1990'lı yıllarda Down sendromu'na ait özel cilt değışikliklerinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış nukal translusensi (NT) olarak saptanabileceği fark edildi. Burun kemik muayenesinin birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı %95'in üzerine çıktı. Ardından diğer anomaliler de artan ultrasonografi deneyimi ile gittikçe artan oranlarda prenatal tanınmaya başlandı. Bugüne kadar bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle tarama ve tanısal amaçlı ultrasonografi kullanımı gelişmiş toplumlarda %70'lere ulaşmaktadır.

Günümüzde duktus venosus doppler incelemesinde Ters a dalgası varlığının fetal anomalilerin öngörüsündeki yeri gittikçe artan oranda değer taşımaktadır. Maiz ve arkadaşları 10470 hastayı içeren bir çalışmada ters dönmüş duktus venozus a dalgasının kromozom anomalilerinde, kalp defektlerinde ve fetal ölümlerde artış ile birlikte olduğunu göstermişler, ancak ters a dalgası olan olguların %80 ninde hamileliğin normal sonlandığını bildirmişlerdir (5). Bu nedenle son yıllarda 1. ve 2. Trimester Doppler USG bulgularının gebelik sonuçları ile ilişkilendirmesi konusunda değışik araştırmalar yapılmaktadır (1).

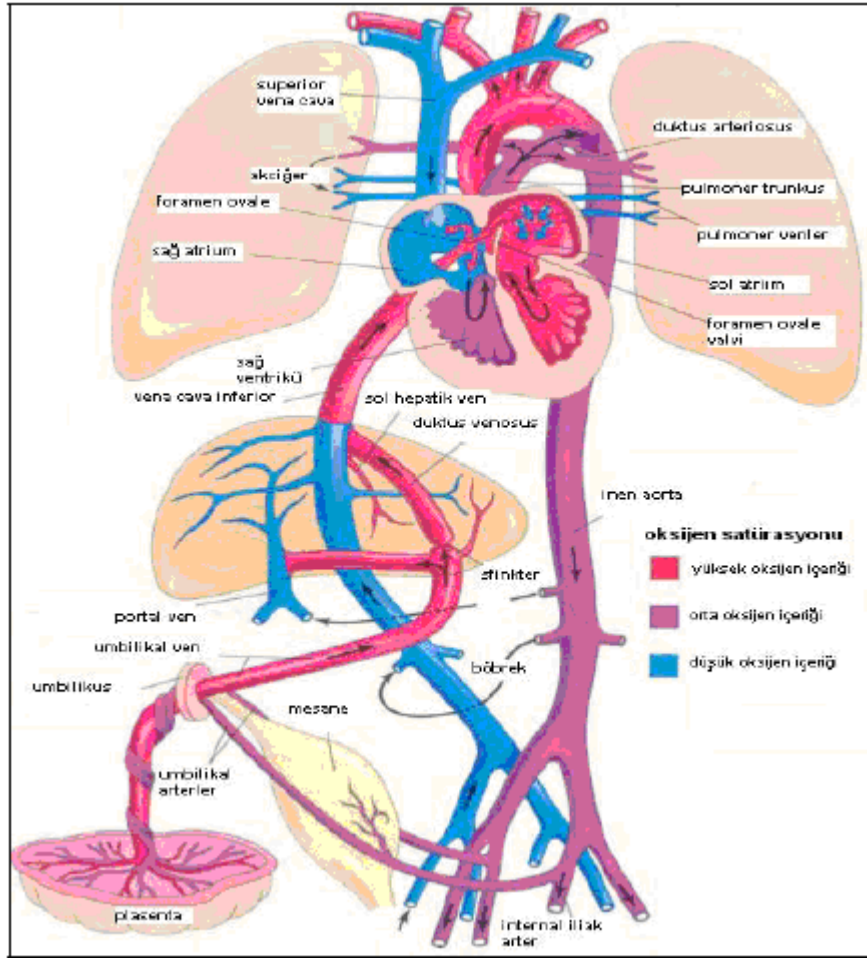
Bizim de çalışmamızın amacı 1. ve 2. Trimester fetal duktus venozus doppler ultrasonografi bulgularının değerlendirilerek gebelik sonuçlarının öngörülmesi ve fetal anomaliler ile ilişkilendirilmesidir.

## GENEL BİLGİLER

Fertilizasyondan sonraki üçüncü haftanın sonuna doğru kalp bir çift endotelial tüp ile karakterizedir ve embriyo ile ekstraembriyonik membranlardaki (vitellus kesesi, göbek kordonu ve koryon kesesi) damarlar ile ilişki içindedir. Dördüncü haftanın sonunda kardiyovasküler sistemin ilk taslağı oluşmuştur. Altıncı postmenstrüel haftadan sonra kalp atımı transvaginal ultrasonografi ile saptanabilir. Fertilizasyondan ortalama 56 gün sonra fetal kalp tamamlanmakta ve 8. haftanın sonunda atrium ve ventriküller ayırt edilebilir hale gelip dört-kadran görünümü ortaya çıkmaktadır (6).

Embryonal dönemde rölatif olarak daha geniş yer kaplayan kalp ilerleyen gestasyonel hafta ile daha az yer kaplar hale gelir. 10-11.GH 'da fetal kalpte hareketli kapakçıklar, interventriküler septum ve damar çıkışları görüntülenebilmektedir (7, 8).

Fetal abdomende yer alan duktus venozus umbilikal ven ile kalp arasındaki kısa ve dar bağlantıdır (5). Başka bir deyişle duktus venozus, umbilikal sinüsü vena kava inferior (VKİ) ve hepatik venlere birleştiren yapıdır. Plasentadan gelen oksijenlenmiş kanı foramen ovale yoluyla sol atriuma ulaştırır. Bu şekilde koroner arterlere ve beyine oksijen sağlanması garanti altına alınmış olur (9). Duktus venozus trompet şeklindedir. Umbilikal venin kısa ve dar parçasını inferior vena kava'nın sol tarafına bağlar. Duktus venozusun proksimal parçası distaline göre daha dardır. En dar yeri olan istmus umbilikal vene yakındır. Başlangıçta 0.5 mm çapta iken gebeliğin ilerleyen dönemlerinde 2 mm çapa kadar ulaşır. Çıkış tarafında genişliği 1.25 mm'den 3 mm'ye ve uzunluğu 5 mm'den 17 mm'ye ulaşır (10).



**Şekil 1. Fetal Dolaşım (9)**

### **Fonksiyonel anatomi**

Umbilikal venden gelen kanın yaklaşık %40-50'si DV'dan geçmektedir (9, 11). Umbilikal venden duktus venozusa doğru damar çapının daralması, umbilikal ven ile atrium arasında bir basınç gradyanı oluşturur ki bu durum duktusta kan akımının hızlanması ile sonuçlanır (12). DV, umbilikal ven ile VKİ arasında hem kan akımına hem de basınç dalgalarına bir filtre görevi yapmaktadır (11). Hipoksik ortamda DV'dan geçen kan akım oranı artar. Duktus venozusdaki bu açılmanın, DV'daki olası bir sfinkter mekanizmasının hipoksiye cevap olarak gevşemesine mi, yoksa fetal santral venöz basınçtaki artışa mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (11). Duktus venozusdaki bu açılma sonucunda, VKİ'daki basınç dalgaları umbilikal vene iletilmektedir. Duktus venozus boyunca ilerleyen kan akımı gebelik haftasıyla beraber artarak yüksek bir hıza ulaşır ve bu hız 1. Trimesterde 29 cm/s iken (13), 18. Haftada 65

cm/s ve miadda 75 cm/s'ye dek yükselir (14). Fetal inferior venöz dönüş trasesi Y şeklinde olup IVC-foramen ovale ünitesi ile birlikte IVC-sağ atrium yolu ve bir diğer duktus venozus-foramen ovale yolundan oluşmuştur:

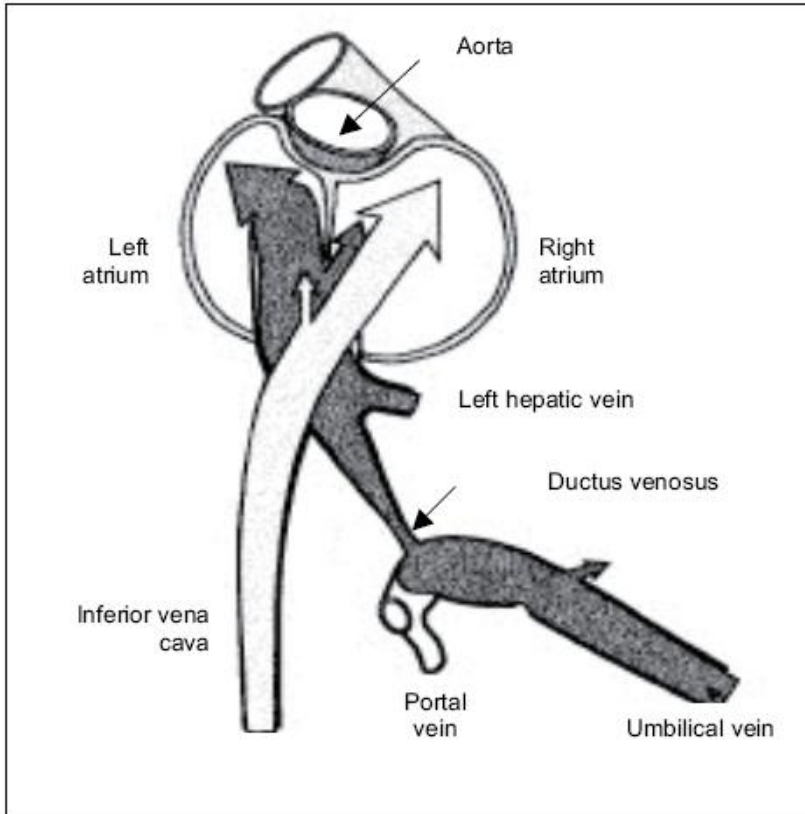
a) Öne ve sağa doğru akım , SVC'den gelen kan akımı ile beraber triküspit kapaktan geçerek sağ atrium ve sağ ventriküle doğru yönelir.

b) Arka ve sola doğru akım duktus venozustan ve sol hepatic venlerden oksijene kan akımını alır. Bu iki mekanizma ile açıklanabilir:

1)Anatomik olarak fetal atrial septum postnatal hayata nazaran daha sağdadır, bu nedenle IVC girişi fetal atrial septum üzerinde ata biner pozisyondadır. Ayrıca foramen ovale orifisi, IVC girişi üzerine eğimlidir.

2)Duktus venozustan gelen kan akımının yüksek volüm ve yüksek hızı foramen ovale-flap'ini yelken gibi şişirir ve gerer.

Bununla beraber, atrial kontraksiyon esnasında foramen ovale-flap'ini septuma doğru hareket ederek foramen ovale çapında önemli azalmaya neden olur.



**Şekil 2. Duktus venozus(DV) ve sol hepatic venlerden gelen oksijene umbilikal kan (koyu gri) tercihen sol atrium girerken, abdominal IVC'den gelen deoksijene kan (açık gri) sağ atrium girer (15).**

Bu damarların yönleri, yüksek hacimli oksijene kan ve yüksek hızda kan akımı, kan akımının foramen ovaleden geçerek sol atriuma yönelmesine neden olabilir (16).

### **Duktus venozus şantı**

Hayvan çalışmaları umblikal venden gelen kanın %50'sinin duktus venozusa şant yaptığını göstermiştir (17). İnsan fetuslarında, ultrason tekniği kullanılarak umblikal venden gelen iyi oksijene kan akımının gebelik ortasında yaklaşık %30'unun duktus venozusa şant yaptığı, 30. ve daha ileri haftalarda ise bu oranın yalnızca %20 olduğu gösterilmiştir (10).

Duktus venozus şantı aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

#### **1) Damar çapı**

Damar çapı tonik-adrenerjik kontrol altındadır. Coceani ve arkadaşları duktus venozus girişinin  $\alpha$ -adrenerjik bir kontraksiyonu ve  $\beta$ -adrenerjik bir genişlemesini bildirmişlerdir (18). Ancak diğer çalışmalar duktus venozusun tonik kasılmasının mevcut olduğunu göstermiştir ve nitrik oksid duktus venozusu genişletebilmekte iken fenilefrin gibi  $\alpha$ 1- adrenerjik agonistler kontraksiyon meydana getirememektedirler (19). Duktus venozus aynı zamanda prostoglandinlerin etkisi altında da gevşer (20), fakat en önemli cevap giriş çapının %60 artması ve damar bütününe genişlemesi ile hipoksemi altında görülür (19).

### **Sıvı dinamikleri: Viskozite ve basınç**

Ne zaman ki kan akımı duktus venozusta olduğu gibi yüksek hıza sahiptir, suya benzer düşük viskozitesi ile newton özellikleri gösterir. Diğer yandan, karaciğerde olduğu gibi düşük akım hızlarında Newton dışı davranış ile yüksek viskozite ve düşük kapanış basıncı gösterir. Umblikal venin abdominal kısmı ve IVC arasındaki basınç gradyanı karaciğer dokusu ve duktus venozusun perfüzyonundan sorumludur.

Her iki karaciğer ve duktus venozus yolları, basınç gradyanı ve viskoziteden farklı olarak etkilenecektir. Umblikal vendeki basınç ile karaciğer boyunca olan akım arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır, fakat düşük basınçlarda (1-4 mm Hg) orantısız olarak daha büyük fraksiyonda umblikal ven akımı duktus venozusa doğru yönelir. Benzer bir şekilde, yüksek viskozite ile (yüksek hematokrit), karaciğere doğru olan kan akımındaki

azalma duktus venozustakinden daha belirgindir, ve bu nedenle duktus venozusa yönlene fraksiyon daha yüksektir (21).

### **Kalıtsal hastalıkların prevalansı**

Kalıtsal hastalıklar, tedavisi mümkün olmayan ancak toplumlar arasında farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Canlı doğan her 100 bebekten ortalama 3'ünde doğumsal bir anormallik bulunur. Bu anomalilerin yaklaşık yarısı doğumda teşhis edilirken, kalan yarısı daha sonraki çocukluk döneminde, pek azı ise erişkin dönemde saptanır. Fetal anomalilerin çoğu hiçbir risk faktörü tespit edilmeyen gebelerde saptanmaktadır ve çoğu zaman bu anomalilerin nedeni bilinmez. Canlı doğan bebeklerin yaklaşık %3'nün yaşamını etkileyen doğumsal yapı bozukluklarının daha çok kalıtsal hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde kalıtsal hastalıkların, özellikle de kromozom anomalilerinin saptanması erken teşhis, genetik danışma ve gerekirse gebeliğin erken sonlandırılması için endikasyon oluşturmaktadır (22).

Spontan düşük olgularının %50-60'ında kromozom anomalisi saptanmaktadır. Böylece majör kromozom anomalilerinin genellikle fetusun canlı doğumuna izin vermediği sonucu ortaya çıkmaktadır. Canlı doğumların ise yaklaşık 1/160'ında kromozom anomalileri saptanmaktadır, doğumsal yapı bozukluklarının yaklaşık %6'sının nedeni kromozom anomalileridir (23).

## **GENETİK HASTALIKLAR**

Genetik hastalıklar geçişlerine göre üçe ayrılır:

1. Tek gen veya Mendeliyen hastalıklar
2. Poligenik veya multifaktöriyel hastalıklar
3. Kromozomal, sayısal ve yapısal anomaliler (24).

### **Tek Gen veya Mendeliyen Hastalıklar**

Tek gen mutasyonuna bağlı hastalıklar, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant ve X'e bağlı resesif kalıtım olmak üzere başlıca 4 kalıtım şeklini gösterir. Tek gen mutasyonu ile ortaya çıkan kromozom anomalileri canlı doğumların yaklaşık %1'inde görülür.

- 1- Otozomal resesif kalıtım: Anne ve babanın taşıyıcı olduğu durumlarda ortaya çıkar. Çocukların %50'si taşıyıcı, %25'i normal ve %25'i hastadır. Her iki cinsiyette de eşit oranda görülür. Çocuklarda hastalığın görülme sıklığını etkileyen faktörlerden birisi akraba evlilikleridir. Kistik fibrozis, fenilketonüri bu türden kalıtsal hastalıklardır.
- 2- Otozomal dominant kalıtım: Anne ve babanın her ikisinde de hastalık vardır. Çocukların %50'si hasta, %50'si normaldir. Hastalık her nesilde ortaya çıkar. En kolay tanınan hastalık grubudur. Sorun, hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkmasıdır. Marfan sendromu, akondroplazi bu gruba giren kalıtımsal hastalıklardır.
- 3- X'e bağlı resesif kalıtım: Mutant gen X kromozomunda bulunur ve bu geni taşıyan annelerin yalnız erkek çocuklarının %50'sinde hastalık görülür. Bu erkek çocukların kızlarının tümü mutant gen taşıyıcısıdır. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemofili A, hemofili B bu hastalıklara örnek olarak verilebilir.
- 4- X'e bağlı dominant kalıtım: Otozomal dominant kalıtıma benzer, mutant gen nesilden nesile geçer. Hasta babanın tüm kızları hasta, erkek çocukları ise sağlamdır.

#### Multifaktöriyel hastalıklar

Birden fazla genin mutasyonu ile ortaya çıkar. Örnekleri arasında; nöral tüp defekti, yarı damak-dudak, kalça çıkığı yer alır. Multifaktöriyel geçişli hastalıklara, yenidoğanların yaklaşık %1'inde rastlanır. Bunlar normal kromozom yapısına sahip olduğu halde, mutasyona maruz kalan gen lokusu tek değildir, farklı genler etkilenmiştir. Sonuçta tek bir organ sistemiyle sınırlı malformasyonlar ortaya çıkar. Bunlara örnek olarak; anensefali, spina bifida, nöral tüp defekti, renal agenezi, diafragmatik herni gibi hastalıklar verilebilir. Sonraki doğumda bu hastalıkların tekrarlama riski %1-5 arasındadır (24).

#### Kromozomal, Sayısal ve Yapısal Anomaliler

Birden fazla anatomik anomalinin olması ve bununla birlikte zeka geriliği, dış genital organ anomalilerin bulunması halinde kromozomal bozukluklar düşünülmelidir (25, 26). Çalışma konumuz, sayısal kromozomal anomalilerinden biri olan Trizomi 21 (DS) ile yakından ilişkili olduğundan, bu sendrom kısaca tanımlanacaktır.

## DOWN SENDROMU

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulguları ilk defa İngiliz Doktor John Langdon DOWN tarafından 1866'da tanımlanmıştır (27). Down sendromu spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan Down sendromlu vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında doğumsal kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve maliniteler gelir. Ölümünün %10'u lösemi ve diğer malinitelerdendir. Down sendromu 700 doğumda 1 görülmekle birlikte özellikle anne yaşı arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik non-disjunction'dır ve non-disjunction'dan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda Trizomi-21 için radyasyon ve viral ajanların bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmektedir (27, 28).

## DOWN SENDROMU'NUN SİTOGENETİK TİPLERİ

A- Regüler Tip Down Sendromu (Trizomi-21): 47,XY+21 ve 47,XX+21 tüm hastaların % 94'ünü oluşturur. Mayotik bölünmede 21 no'lu kromozomun ayrılmasındaki başarısızlık (non-disjunction) olarak tanımlanır. Bu vakalarda 3 adet 21 no'lu kromozom mevcuttur (27, 29).

B- Translokasyon Tipi Down Sendromu: Tüm hastaların %3.6'sını oluşturur. Fazla olan 21 no'lu kromozom sıklıkla D grubu (13-14-15), nadiren G grubu (21-22) kromozomlardan birisi ile translokasyon oluşturur, 46 XX,t(13q;21q) ve 46 XY,t(13q;21q) gibi (27, 29).

C- Mozaik Tip Down Sendromu: Tüm hastaların %2.4'ünü oluşturur. Normal hücre dizileri yanında trizomik hücre dizileri vardır, 46 XX / 47 XX+21 ve 46 XX / 46 XX+13/21 gibi (27, 29).

Prenatal tanı için başvuran ailelerde, daha önceki Down sendromlu çocuğun sitogenetik tipinin bilinmesi hem hastaya kesin tanı konulması hem de ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Down sendromunun prenatal tanısı ancak karyotipleme ile kesinleşir.



Down sendromunun klinik özellikleri:

Down sendromunda mental retardasyon derecesi ile sitogenetik yapı arasında tam bir ilişki görülmemektedir. Down sendromlu çocukların zeka düzeyi yaklaşık olarak IQ 20-85'dir. Ortalama boyları ise 140-160 cm arasındadır. Erken çocukluk döneminde obeziteye sık rastlanır ve bazı vakalara hipogonadizm eşlik eder (30). Down sendromu yenidoğan dönemindeki belirgin klinik özelliklerinin yanı sıra artık prenatal dönemdeki belirgin özellikleri ile de tanınır hale gelmektedir. Down sendromunda prenatal dönemde USG'de rastlanan anomaliler şunlardır (31, 32):

- a- Kraniofasial anomaliler: NT artışı, kistik higroma, makroglossi.
- b- Merkezi sinir sistemi anomalileri: Koroid pleksus kisti, ventrikülomegali.
- c- Kardiyovasküler sistem anomalileri: Atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt, korda tendinea kalsifikasyonu.
- d- Gastrointestinal sistem anomalileri: diyafragma hernisi, özefagus-duodenal atrezi, imperfore anüs.
- e- Ürogenital sistem anomalileri: pyelektazi.
- f- İskelet sistem anomalileri: brakisefali, kısa femur, kısa humerus, klinodaktili, sindaktili.
- g- Non immun hidrops fetalis, polihidroamniyos, intrauterin gelişme geriliği.

Down sendromlu çocuğu olan ailelerde tekrarlama riskleri:

Trizomik (regüler) Down sendromlu çocuğu olan 18 yaşında bir annenin, 30 yaşın altında tekrar gebe kalması halinde, kendi yaş grubu içinde riski olmayan kadınlara göre tekrar bu hastalığa sahip çocuk doğurma riski %2 artmıştır. Fakat aynı anne 33 yaşından sonra tekrar hamile kalırsa yaşa bağlı riski de artmaktadır. Ailesinde Down sendromlu çocuğu olan kişilerin gebeliklerinde, ileri yaşta olmasalar bile amniyosentez yapılmalıdır (30).

Eğer ebeveynlerden birisi D/G veya G/G translokasyon taşıyıcısı ise her gebeliğinde anne adayına 16. gebelik haftasında amniyosentez yapılmalıdır. Bu ailelerde 4 olasılık vardır; %25 normal, %25 translokasyonlu Down, %25 monozomik fetuslar (abortus ile sonuçlanır), %25 dengeli translokasyon olacaktır. Tekrarlayan düşüklerde aile ağacına bakıldığında, bu

gebelerde boş kese (blighted ovum) veya Down sendromlu çocuk doğurma sıklığı fazladır. Bu tip aileler mutlaka prenatal tanı programına alınmalıdır (30)

Down sendromunda prognoz:

Down sendromlulara, ilk yaşlarda çok belirgin olmayan zeka geriliği, giderek belirgin duruma gelir. Konuşma ve yazmayı geç de olsa öğrenebilirler. Zekaları eğitimden yarar görebilecek düzeydedir. Genellikle arkadaş canlısı, mutlu, taklitçi, ritim ve müzik yeteneği olan çocuklardır. Erken yaşlarda başlanan özel gelişim ve eğitim programları ile çocuğun sosyal gelişimine yardımcı olunarak, iyi sonuçlar alınabilir. Down sendromlu çocukların hipotonüsü yaşla birlikte gittikçe azalır. Büyüme ilk 8 ayda oldukça yavaştır, kemik yaşı geridir, daha sonraki yıllarda kemik gelişimi normalleşir. Erişkin boyu normale oranla kısadır. Ergenlik genellikle gecikir. Kızlar çoğunlukla fertil, erkekler infertildir. Down sendromlulara yaşam süresi genellikle eşlik eden malformasyonlar nedeni ile kısadır. Ölümünün çoğu hayatın ilk yılında konjenital kalp anomalilerine bağlı olarak meydana gelir. Günümüzde yaşam süre ve kalitesini kısıtlayan konjenital anomalilerin düzeltilmesi ve gelişmiş antibiyotik kullanımı ile Down sendromlu olguların yaşam süresi uzatılmıştır (33). Aileye ve topluma getireceği ek yük düşünüldüğünden çalışmalar böyle bir bireyin doğumdan önce tanısının konulup gerekli genetik danışmanlığın verilmesini mümkün hale getirmiştir. Bu amaçla prenatal dönemde Down sendromunun kesin tanısının konulabildiği invaziv girişim öncesi kullanılabilir çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir.

## **PRENATAL RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **PRENATAL TANIDA TARAMA TESTLERİ**

Anomaliler açısından yüksek risk barındıran gebelikleri belirlemek için yapılan tarama testleri , genetik ve doğum hekimlerinin her zaman ilgisini çekmiştir. Prenatal tarama testlerinin amacı toplumdaki asemptomatik düşük riskli bireylerde genetik hastalık riskini saptamaktır. Tarama testi tanı testlerinin aksine toplumda belli bir hastalıktan etkilenmiş kişileri ortaya koymaz. Tarama testleri, toplumda tanı testi yapılması gereken genetik hastalık için yüksek risk taşıyan bireyleri ortaya çıkarır.

İdeal prenatal tarama testinin başlıca sahip olması gereken kriterler:

-Toplumda sık rastlanan ve önemli bir bozukluğu tanımalı.

-Kabul edilebilir maliyeti olmalı, uygulanabilir olmalı.

-Güvenilir, tekrar edilebilir olmalı.

-Yeterince erken gebelik haftalarında sonuç vermeli. İstenildiğinde güvenli bir şekilde ve yasal olarak uygun gebelik haftalarında gebelik terminasyonuna olanak sağlamalı.

-Testin yapıldığı genetik bozukluğu tanımak için kesin tanı sağlayan diagnostik test mevcut olmalıdır.

Sensitivite ve spesifite tarama testinin toplumdaki hastalıklı bireyleri saptama başarısını gösteren iki önemli kavramdır. Sensitivite, tarama testi pozitif olduğunda etkilenmiş gebeliklerin olasılığını yüzde olarak ifade eder. Spesifite ise, testin negatif olduğu durumda sağlıklı, hastalıktan etkilenmemiş gebeliklerin olasılığını yüzde olarak ifade eder. Sensitivite ve spesifite hastalığın toplumdaki prevalansı ile ilişkisiz kavramlardır. Sadece test pozitif yada negatif olduğunda toplumda hastalıklı ve sağlıklı bireylerin beklenen yüzdesini gösterir.

Pozitif ve negatif prediktif değer ise, hastalığın toplumdaki prevalansı ile ilişkilidir. Pozitif prediktif değer testin pozitif olduğunda testin yapıldığı kişide hastalığın görülme olasılığıdır. Negatif prediktif değer ise testin negatif olması halinde kişide hastalığın görülmemesi olasılığını ifade eder. Hastalığın toplumdaki prevalansı arttıkça pozitif prediktif değer artar, negatif prediktif değer azalır. Yanlış pozitiflik testin pozitif olduğunda sağlıklı bireylerin oranını, yanlış negatiflik ise test negatif olduğunda hastalığa tutulmuşların oranını ifade eden önemli, bilinmesi gereken iki terimdir.

Tarama testleri arasında ilklerden sayılabilecek bir tarama testi olan maternal serum AFP, 1970'lerin sonunda 2.trimester tarama testi olarak açık nöral tüp defektlerini saptamak için kullanılmaya başlanmıştır. 80'li yılların başlarında 35 yaş altı gebelerde trizomi 21'li gebelikleri saptamada değerli bir marker olduğu görülmüştür . Yıllar içinde oluşan gelişmelere paralel olarak, tarama zamanlaması ile ilgili birçok değişiklikler olmuş ve tarama testlerinin ilk trimestere kaydırılması eğilimi oluşmuştur

(1)

## İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

### 1. Biyokimyasal testler

a. s $\beta$ -hCG

b. PAPP-A

### 2. Ultrasonografik tarama

## B. İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

### 1. Biyokimyasal testler

a. Üçlü test: AFP, s $\beta$ -hCG, UE3

b. Maternal serum AFP

### 2. Sonografik testler

Anomali tarama ultrasonu (ayrıntılı ultrason)

3. İdrarda yapılan tarama testleri (Beta cor hCG, hiperglikoze hCG)

## C. DİĞER TARAMA TESTLERİ

a. İnhibin A

b. S-100

c. SP-1

d. Eosinophylic Major Basic Protein (EMBP)

e. Anne kanında serbest fetal DNA

Non-invaziv prenatal tanı yöntemleri içinde en sık kullanılanları ultrasonografi ve anne kanından yapılan tarama testleridir (34). Tarama programlarının amacı, fetal sağlık problemlerini doğrudan belirlemek veya riskli gebelikleri tanımlayarak prenatal tanı programlarına sevk etmektir. Ayrıca diğer bir neden de invaziv prenatal tanı yöntemlerinin belli bir komplikasyon hızına sahip olmalarıdır (34).

## PRENATAL TANIDA BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

Prenatal tanıda biyokimyasal testler, birinci veya ikinci trimesterde yapılabilmektedir ve sırasıyla ikili tarama testi ve üçlü tarama testi olarak adlandırılmaktadır. Bu testlerin değerlendirilmeye alınması ise, ya her testin bitiminde (ardışık test), veya bütün testler sonuçlandıktan sonra (entegre test) yapılmaktadır. Son zamanlarda, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ile, gebeliğin erken döneminde uygulanabilecek tarama testleri ile ilgili yeni gelişmeler olmuştur.

## İkili Tarama Testi

Prenatal genetik tanının kesin konabilmesi için, invaziv girişim gereklidir. Erken amniosentez, koryonik villus örnekleme (KVÖ, chorionic villus sampling, CVS) gibi ilk trimesterde yapılan invaziv girişimlerin yaygınlaşması ve daha duyarlı tarama testi gereksinimi sonucunda ilk trimester tarama testlerine yönelim artmıştır. Anne yaşı, NT, PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG arasında direkt bir ilişkinin olmaması, bu parametrelerin bir arada kullanılmasına olanak tanımıştır. Özellikle günümüzde serum biyokimyasının, aynı gün içerisinde, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde belirlenebilmesi ve yine ultrasonun aynı gün içinde yapılması ile çok hızlı bir şekilde kişinin kromozom anomalili bir fetus taşıma riski belirlenebilmektedir. İlk trimesterde maternal kanda PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri araştırılır.

1- PAPP-A: Gebelikte trofoblast hücrelerinden salınan büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Biyofonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Gebelik ilerledikçe anne serum PAPP-A seviyesi artar. İlk defa 1992'de Wald ve ark.(35) tarafından birinci trimesterde PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğu ileri sürülmüştür. Yine aynı yıl içinde Cuckle ve ark. (36) tarafından normal populasyon değerleri hesaplandığında 1 MoM olarak alındığında, Down sendromlu gebeliklerde 0.35-0.40 MoM olduğu doğrulanmıştır. Trizomi 21'li ve normal gebelikler arasındaki bu fark, ilerleyen gebelik haftası ile birlikte azalmaktadır (36). İlk trimesterde, DS'yi de içeren kromozom anomali taramasında PAPP-A düşüklüğü saptanması sebebiyle, testin duyarlılığını artırmak amacıyla Grudzinskas ve ark. (37) 1997'de PAPP-A'yı serbest  $\beta$ -hCG ve NT ile combine kullanmışlar, %5 yanlış pozitiflik oranı (YPO) ile birlikte %85 saptama oranı (SO) bulmuşlardır.

İlginç olarak, maternal serum PAPP-A seviyesinin düşük olması genelde ciddi kromozom anomalileri ile ters orantılıdır. Orta derecede sex kromozom anomalilerinde, ortalama 0.72 MoM, Down sendromunda 0.40 MoM (38), trizomi 13 ve 18 gibi ağır trizomilerde ise sırasıyla 0.25 ve 0.17 MoM olarak tespit edilmiştir (39, 40). PAPP-A ile ilgili yapılan ölçümlerde göz önünde bulundurulması gereken bir nokta, ölçülen PAPP-A seviyesinin sigara içimi ve fetal cinsiyet ile etkilenmiş olmasıdır. Sigara içenlerde, PAPP-A seviyesinde %15'lik bir azalma olması nedeniyle, yaş, PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG'den oluşan tarama testinde, Down sendromu tespit oranında % 5'lik bir azalma yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (41). Ayrıca dişi fetuslarda PAPP-A ve serbest  $\beta$ -

hCG seviyeleri hem normal hem de trizomili fetuslarda, erkek fetuslara göre artmış olarak bulunmuştur. Yalnız NT'nin erkek fetuslarda dişi fetuslara göre daha düşük olduğu da bildirilmiştir (42). Diğer taraftan 10-14. gebelik haftalarında fetal cinsiyetin tayini %70-90 oranında doğru olarak yapılabildiğinden, bu şartlar altında fetal cinsiyete göre serum biyokimya sonuçlarında düzeltme yapmaya gerek olmadığı veya böyle bir düzeltmenin cinsiyet tayinindeki hata payı da göz önüne alındığında, çok büyük bir anlam taşımayacağı ve hesaplanan risk değerlerinde yanlış sonuçlara neden olabileceği öne sürülmektedir.

2- Serbest  $\beta$ -hCG: Gebelik yaşıının ilerlemesi ile serbest  $\beta$ -hCG düzeyi maternal serumda artar. Yıkım yeri böbrekler olup, son yıkım ürünü beta cor hCG'dir. HCG yerine serbest beta subüniti ölçümü daha uygun ve ucuzdur. Anne serum serbest  $\beta$ -hCG seviyesi 10. gebelik haftasından sonra azalmaya başlar. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde hCG düzeyi artar. Gebelik haftası ilerledikçe bu artış da devam eder (43).

#### Üçlü Tarama Testi

İkinci trimesterde Down sendromunun prenatal taraması, anne adayının serumundaki çeşitli belirteçler ile birlikte, yaklaşık 15 yıldır kullanılmaktadır. Tarama testlerinde kullanılan belirteçlerin düzeyi, normal popülasyonun ortanca değerlerinin katları olarak ifade edilmektedir (MoM, multiples of median). Her gebelik haftası için normal gebelerden ortalama alınarak elde edilen serum düzeyi 1 MoM olarak kabul edilmektedir (44).

Maternal serumda AFP, hCG ve u-E3 ölçümüne dayanan üçlü tarama testi, gebeliğin 16-18. haftalarında uygulanmaktadır.

1- AFP: AFP, %4'ü karbonhidrat olan ve 590 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. AFP geni 4. kromozomun uzun kolundadır. İntrauterin hayatta asıl yapım yeri karaciğerdir. 12. haftaya kadar yolk sakta da yapılır. Bunun dışında gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. AFP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, fetus kanında steroid hormon taşıyıcısı olarak görev yaptığı düşünölmektedir (44). Fetal serum AFP düzeyi birinci trimester sonunda en yüksek seviyeye ulaşır ve sonraki haftalarda düşmeye başlar. AFP amniyotik sıvıya

fetal idrar ile geçer. Maternal serum AFP düzeyi 32. haftaya kadar yavaş yavaş yükselir, sonradan düşer. Fetal serum AFP, yaklaşık olarak amniyotik sıvı AFP'nin 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50000-100000 katıdır (44).

Maternal serum AFP, bir tarama testidir. 16-18. gebelik haftalarında, normal gebelikler ile nöral tüp defektli fetusu olan gebelikler arasındaki fark en fazladır. Nöral tüp defekti taramasında tek başına kabul gören başlıca maternal serum AFP kesişim değeri 2,5 MoM ve üstüdür (44). Down sendromunda ise yeterli miktarda AFP karaciğer tarafından sentezlenemediği için maternal serum AFP, amniyotik sıvı AFP ve fetal serum AFP düzeyleri düşüktür (45).

2- Human Koryonik Gonadotropin: Hemen hemen tüm insan dokularında yapılan ve karbonhidrata bağlanan bir peptiddir. Bu peptid yalnız plasentada glikozillenerek yarılanma ömrü uzatılır. Karbonhidrat komponenti ve özellikle zincirin sonunda bulunan siyalik asit, bu molekülü yıkımdan korur. Biyolojik aktivitesi luteinizan hormon (LH) ile çok benzer olup, her ikisi de plazma membranındaki LH/hCG reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

Plazma yarı ömrü 24 saat olup, yarılanma ömrü 2 saat olan LH'ya göre çok uzundur. 92 aminoasitten oluşan alfa ve 145 aminoasitten oluşan beta olmak üzere, birbirine bisülfid bağları ile bağlanmış iki subüniti vardır. Alfa subünit geninin lokalizasyonu 6p21 üzerindedir ve TSH, FSH ve LH alfa subüniti ile aynıdır (46). Beta subünitleri aminoasit dizilimleri ile açık bir şekilde birbirinden ayrılır ve lokalizasyonu 19q13.3 geni üzerindedir (47).

Alfa ve beta zincir yapımları ayrı ayrı meydana gelir. Beta zincirini kodlayan 19. kromozom üzerinde 8 gen mevcuttur; 7 tanesi beta-hCG'yi, biri beta-LH'ı kodlar, fakat  $\beta$ -hCG genlerinden sadece üçü belirlenebilmiştir. hCG'nin alfa ve beta subünitleri, mikrozomal endopeptidlerin parçalandığı büyük moleküllü prekürsörlerden sentezlenir. İntakt hCG bir kez oluştuktan sonra, hızlı bir şekilde hücreden salınır, fakat bu aşamadaki mekanizmaların nasıl düzenlendiği henüz bilinmemektedir (48). Bu molekülün yapımının tamamlanmasını sınırlandıran olayın, beta subünit sentez oranı olduğu düşünülmektedir (48). Normal plasentadaki trofoblastlar, mol hidatiform ve koryokarsinomdaki dokular intakt hCG için serbest alfa ve beta subünitleri sentezlemektedirler, fakat plasenta ve plazmada aşırı miktarda alfa subüniti mevcut olmasına karşın, plazmada sadece az miktarda serbest beta subüniti bulunur.

Plasentanın sinsityotrofoblastlarından sentezlenen hCG sitotrofoblastlardan salınır. İnvaziv trofoblastik maligniteler gibi çok çeşitli malign tümörler de, anlamlı derecede yüksek düzeyde hCG üretebilirler. Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda öncelikle ön hipofiz bezi olmak üzere, diğer dokulardan çok az miktarda hCG salgılanır. Bununla birlikte kan veya idrarda hCG tespit edilmesi hemen her zaman gebeliğin göstergesidir (49).

Birinci trimesterde sinsityotrofoblastlardaki hCG'nin alfa ve beta subünitlerinin m-RNA miktarı termdeki miktarına göre fazladır. Bu durum belki de, anormal fetusları belirlemede plazmadaki hCG miktarı ölçümünün tarama metodu olarak kullanılabilceğini düşündüren önemli bir noktadır (50). Sitotrofoblastlarda veya intermediate trofoblastlarda hCG'nin alfa ve beta subünitlerinin m-RNA'larının bulunması, trofoblastlarda tam farklılaşma olmadan hCG'nin salındığını akla getirir. Sitotrofoblastlar plasentadan birinci trimesterin sonunda kaybolur, fakat sitotrofoblastların tekrar ortaya çıktığı gestasyonel diabet gibi bazı yüksek riskli gebeliklerde, plazmada hCG miktarının arttığı düşünülmektedir (51). Anne kanında ve idrarda hCG'nin çeşitli formları vardır. Bazı formları enzimatik yollar ile bazı formları ise hCG molekülünün hücrede yapım aşamasında oluşur. Korpus luteumun devamını sağlamak için ovulasyonun sekizinci gününde hCG LH'ın yerini alır ve yedinci haftaya kadar bu görevi devam eder ve bu şekilde progesterone üretiminin devamlılığı sağlanır. Anne kanında beklenen adet gününde 100 IU/l'ten, maksimum düzeylere (yaklaşık 100000 IU/l'te) 8-10. gebelik haftasında ulaşır, halbuki 18-20. haftada düzeyi 10000-20000 IU/l'te düşer (44).

3- Estriol: Kolesterol, fetal adrenal kortekste dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEASO<sub>4</sub>)'a çevrilir, bu da fetal karaciğerde 16-alfa OH-DHEA-SO<sub>4</sub>'a ve sonuçta plasentanın sülfataz enzimi ile estriole dönüşür. Maternal serum u-E3'ün, gebeliğin 8. haftasında çok düşük düzeylerde olduğu, 10. gebelik haftasından sonra artmaya başlayarak 32. gebelik haftasına kadar lineer bir artış gösterdiği, gebeliğin son 8 haftasında da artışın iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (44). Estriol'ün %90'ı bağlı, %10'u ise serbest yapıdadır.

u-E3, böbrek ve kan yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Önceleri fetusun iyilik halini belirlemek için 24 saatlik anne idrarı standart metot olarak kullanılmaktayken, bugün ise immünolojik metotlar bu yöntemin yerini almışlardır. Uteroplasental kan akımının



azalması sonucu oluşan fetal hipoksemi, fetal ACTH'da artışa neden olarak, adrenal androjen salınımını uyarır. Androjen öncüllerinin artması sonucu maternal estrojen de artar. Bu hormonun annede yapım hızı ile böbrekten atılım miktarı, idrardaki miktarını belirler. Fakat estrojen yapım ve yıkımındaki herhangi bir basamağı etkileyen ilaç ve hastalıklarda hormon düzeyi değişmektedir (52). Maternal estriol düzeyini etkileyen ilaçların bazıları kortikosteroid ve antibiyotiklerdir. Kortikosteroidler plasentadan çok az geçtiklerinden, fetal adrenal korteksteki estriol öncüllerinin oluşumunu baskılamaları için ancak yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir. Maternal gastrointestinal sistem florasını etkileyen antibiyotikler, enterohepatik sirkülasyonu etkileyerek maternal total estriol düzeylerini azaltır. Total kan estriolu azalmakla birlikte, serbest estriol etkilenmez. Down sendromlu gebeliklerde u-E3'ün, maternal serum düzeylerinin normal gebeliklerden daha

düşük olduğu ve bunun da Down sendromlu fetusların, karaciğer ve/veya adrenal immatüritesinden kaynaklandığı gösterilmiştir (52).

Plasentanın, feto-maternal geçişte rolü olduğu kadar, gebeliğe özgü hormonların salgılanmasında da görev aldığı bilinmektedir. DS'de plasentanın gelişimi çok iyi anlaşılammıştır. Ancak yapılan çalışmalar Down sendromlu fetusların plasentasında sitotrofoblast formasyonunda bozulma ve gecikmeyi göstermişlerdir (53). Bu nedenle plasentadaki bu anormallikler gebeliğe özgü hormonların sentez ve salgılanmalarında değişiklik ile kendini gösterir (53).

## **NUKAL TRANSLUSENSİ**

Langdon Down, 1866'da trizomi 21'li bebeklerin cildinde, vücutları için lüzumsuz bir fazlalık olduğunu bildirmiştir. 1980'lerde, ciltteki bu fazlalığın, gebeliğin ikinci trimesterinde USG ile teşhis edilebileceği gösterilmiş ve cilt kıvrımı (skin fold) olarak adlandırılmıştır. Nicolaides ve arkadaşları kromozomal defektli fetuslarda gebeliğin 1. Trimesterinde fetal boynun arkasında hipoekoik bir alan olarak izlenen artmış cilt altı sıvı birikimi olduğuna işaret edip nukal translusensi (NT) tanımını ortaya koydular (54). Takip eden 200.000'den fazla gebeyi ve yaklaşık 900 trizomi 21'li fetusu kapsayan çalışmalarda gösterildi ki 11-13 haftalarda yapılan taramalarda anne yaşı ve fetal NT kombinasyonu trizomi 21'li fetusların %75'inden fazlasını %5'lik yanlış pozitiflik oranı(YPO) ile tanıyabilir. Ayrıca birçok çalışma ile de NT artışı ile aneuploidiler

(özellikle trizomi 21) arasında yakın bir ilişki bulunduğu kanıtlanmıştır (55) ve trizomi 21’li olguların çoğunda NT artışı bildirilmiştir (56). Daha sonra, ileri anne yaşı nedeniyle fetal karyotipleme yapılan fetuslarda NT ölçümleri alınarak, bu alanda günümüze uzanacak olan bilgilerin temelleri atılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, Pandya ve ark. (57) trizomi 21’li fetusların %80’inde NT kalınlığının 95. persantilin üzerinde olduğu saptamıştır. Yüksek riskli gebelerde yapılan bu taramalarda, önemli bir nokta da hesaplanan kromozomal anomali prevalanslarının, anne yaşı ve NT ölçümüne bağlı olmasıdır (58). NT, anne yaşı ve maternal serum PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG seviyeleri birlikte kullanılırsa, testin kromozomal anomalileri yakalama yüzdesi %90’ları bulmaktadır (59). Bu bilginin sonucu olarak, son yıllarda USG ile trizomi 21 taraması yaygın olarak yapılmaktadır.

Artan NT ile otozomal trizomiler arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve Nicolaides tarafından bu yöntemin 11-14. gebelik haftaları arasında bir tarama testi olarak kullanılmasının önerilmesi ve uygulanmasıyla klinik pratikte yerini almıştır (60). Fetusun prognozu ve kromozom anomalisi taşıyıp taşımadığı hakkında yol gösteren NT ölçümünün, tarama testi olarak kullanılabilmesi için, bu testi uygulayan doktorlar arasında değişkenliği en aza indirmek amacıyla, ölçümlerin aynı standartlarda uygulanması gerekir. Ayrıca aynı kişi tarafından da NT ölçümü tekrarlandığında, elde edilen sonuçların aynı veya birbirine çok yakın olması gerekir. NT ölçümünün standardizasyonu Fetal Medicine Foundation tarafından doğru ölçüm kriterleri ile belirlenmiştir. NT ölçümü yapabilmek ve güvenilir sonuçlar alabilmek bu konuda alınmış eğitim ile daha iyi hale gelmektedir. CRL artışına paralel olarak, NT kalınlığı da arttığından, gebelik yaşının tam olarak saptanması da ölçümler açısından önem taşımaktadır. Türkiye’de ve dünyada yaygın olarak kullanılan şekliyle FMF (Fetal Medicine Foundation) tarafından eğitim almış sonografistlere verilen özel bilgisayar programı ile gebenin tarama testi sonucundaki riski belirlenmektedir. Sınır değer olarak 1/300 kullanılmaktadır (61). Bahsi geçen özel eğitim programından geçmiş araştırmacılardan fetal CRL ve NT ölçümünün yapılması, risk faktörlerinin belirlenmesi (trizomi riski), anne yaşı, gebelik haftasına göre ve CRL ölçümüne göre olması gereken NT ölçümünün saptanması istenmektedir.

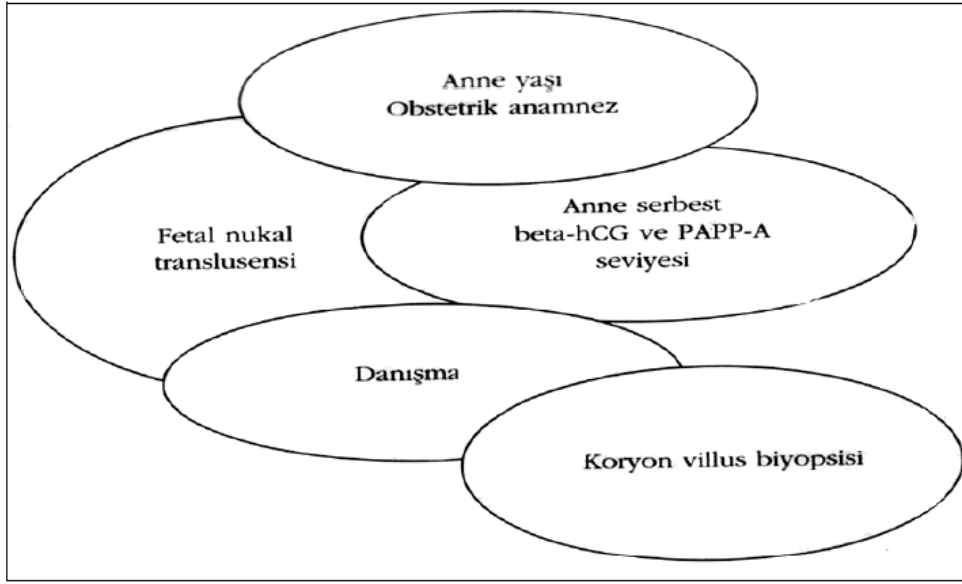
Nukal translüsensinin 3.5 mm’nin üzerinde saptandığı durumlarda serum serbest- $\beta$ hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte

ettirmemektedir. 3.5mm'nin üzerinde bir NT değerinin saptanması mutlaka bir tanısal test (amniosentez, CVS) yapılmasını gerekli kılmaktadır (1) (Tablo 1).

**Tablo 1. Anne yaşı, Serbest beta hCG, fetal NT ve kombinasyonlarının sensitivitesi (62).**

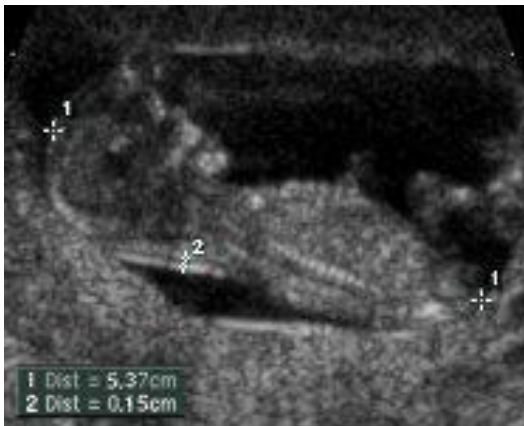
Kullanılan parametre	Saptama hızı
Anne yaşı	11 (%31)
serbest- $\beta$ hCG	10 (%28)
Fetal NT	28 (%78)
Anne yaşı + serbest- $\beta$ hCG	15 (%42)
Anne yaşı + fetal NT	28 (%78)
Anne yaşı + fetal NT + serbest- $\beta$ hCG	32 (%86)

İlerleyen teknoloji sayesinde, anne kan biyokimyası test sonuçları kısa süre içinde alınır ve bu sayede gebelerin bu testi yaptırabilecekleri ve sonucu hızlı bir şekilde alabilecekleri OSCAR (One-Stop Clinics for Assesment of Risk) modeli merkezler oluşturulmuştur. OSCAR'da 11-14. gebelik haftasında, anne yaşı, gebelik haftası, daha önce kromozomal anomalili doğum yapıp yapmadığı, NT ölçümü, anne serumunda serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümlerine göre kromozomal anomali bulunma olasılığı hesaplanmaktadır. Riskli çıkan gebeye, eğer aile de isterse, aynı gün koryon villus biyopsisi ile örnekleme yapılmaktadır (Şekil 3) (63).



**Şekil 3. OSCAR’da prenatal tanıda izlenen yollar (63)**

Sagittal planda yapılan NT ölçümü, normal gebelik sürecinde gebelik haftası ilerledikçe, baş-popo mesafesinin (crown rump length, CRL) artışı ile birlikte artar (64). NT kalınlığı, söz konusu gebelik haftası için oluşturulan 95. persantil değerinin üzerinde ise fetusta kromozomal veya yapısal anomali riski ve letalite oranı artar. NT’si artmış ve kromozomları normal olan fetusların yaklaşık % 15’inde yapısal bir anomali olduğu gözlenmiştir (65, 66). Normal karyotipli, NT kalınlığı artmış fetuslarda, izole kardiyak bozukluk, diyafragmatik herni, omfalosel, fetal akinezi sendromu, iskelet sistemi displazisi, metabolik hastalıklar, intrauterin fetus ölümü, yapısal anomaliler ve nadir genetik sendromların riski artmıştır.



**Şekil 4. NT ve CRL ölçümü**

## NT Patogenezi

Özellikle artmış NT olmasına rağmen, gebelik sonuçlarının bazı vakalarda normal çıkması veya nadir olan sendromların sonradan teşhisi, NT artışının patofizyolojik açıklamasını daha da güçleştirmektedir (67). NT artışından sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır:

1- Fetal kalp yetersizliği: Kalp anatomisinde patolojiye neden olan yapısal bozukluklara, hipoproteinemiye, anemiye, yer kaplayan oluşumlara (örneğin sakrokoksigeal teratomlar) sekonder olarak fonksiyonel kalp yetersizliği gelişebilir. Trizomi 21 ve 18'de görülen aortanın istmusunda daralmaya bağlı gelişen assendan aortadaki izafi genişleme, vücudun üst kısmına giden kan akımının artmasıyla ödem gelişimine zemin hazırlayabilir (68). İncelenen fetuslarda aortik istmus darlığının miktarı ile fetal NT boyutları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülüp, bu da daha ciddi darlıklarda daha yüksek NT değerlerinin beklenmesine neden olmaktadır. Aortik arktaki daralmaya sekonder olarak fetal baş ve boyuna giden kan akımının artması NT kalınlığındaki artmanın mekanizmalarından biri olarak düşünülmüştür. Yüksek miktarda kanlanma, fetal baş ve boyunda cilt altı ödem gelişimine neden olmaktadır. NT'nin ilerleyen gebelik haftası ile birlikte boyutlarındaki azalma aortik arkın gelişimsel farklılığından kaynaklanmaktadır. Subklaviyen arterin aortik istmustan önce seyretmesi nedeniyle üst ekstremitelerde ödem oluşumu gözlenmektedir. Öte yandan artmış NT'li fetuslarda üst ekstremitelerde ödem sık görülmeyen bir durumdur (66).

2- Baş-boyunda venöz konjesyon olması: Diafragma hernilerinde, iskelet displazilerinde veya konjenital kistik adenomatoid akciğer malformasyonlarında mediastinal kompresyon sonucu venöz dönüşü direnç oluşur ve buna bağlı olarak da baş ve boyunda konjesyon gelişebilir.

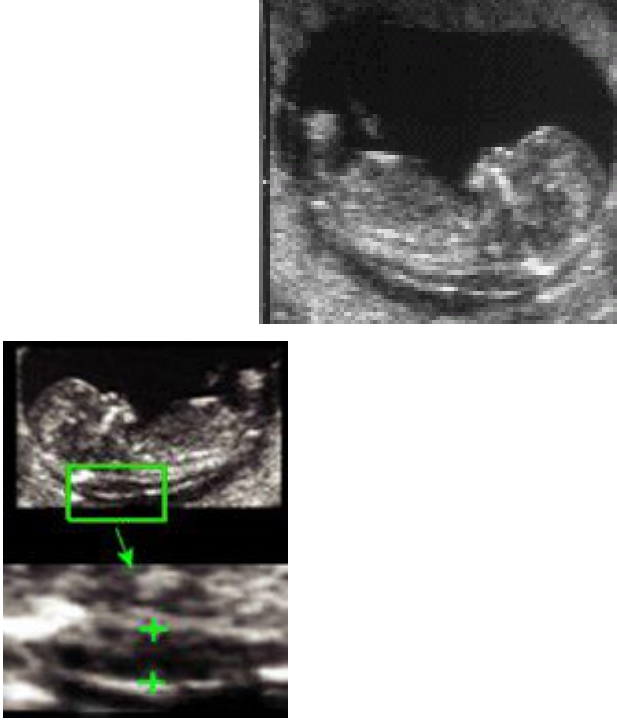
3- Ekstrasellüler matriks yapısında oluşan değişiklikler: Ekstrasellüler matriksi oluşturan kollajen veya hiyalüronik asit miktarlarında artış, NT artmasında da rol oynayabilir. Trizomi 21'de büyük oranda su tutabilen hiyalüronik asit artmıştır. Ayrıca 21, 18 ve 13 numaralı kromozomların ekstrasellüler matriks proteinlerinin kodlanmasındaki rolü ve bu kromozomların aşırı ekspresyonunun neden olacağı ekstrasellüler matriks proteinlerinin kompozisyonlarının değişmesinin de etiolojide rol oynadığı öne sürülmektedir. Kollajen VI'nın üç zincirinden ikisini kodlayan genler 21.

kromozom üzerinde bulunmaktadır (67). Trizomik yapısı nedeniyle kollajen VI ekspresyonu da artmıştır. Kollajen hidrofilik bir glikozaminoglikan olan hiyalüronana bağlanır. Trizomi 21'li fetusların cildinde normalden çok daha fazla miktarda hiyalüronan olduğu saptanmıştır (67). Bu nedenle artmış NT'nin oluşum mekanizmasında interstisyel bir ödemin rol oynadığı öne sürülmektedir. Ayrıca yine 21. kromozom tarafından kodlanan ve hiyalüronanı süperoksit radikallerine karşı koruyan superoksit dismutaz enzim geninin aşırı ekspresyonu sonucu, hiyalüronan miktarı dokularda da artar. Özellikle boyun bölgesinde ödem olması, bu bölgede cildin altındaki dokulara daha zayıf tutunmasıyla açıklanabilir.

4- Lenfatik sistemin gelişim bozuklukları: Embriyolojik hayatta birbirinden ayrı olarak gelişen venöz ve lenfatik sistemin doğal bağlantı noktalarında olan gelişim bozuklukları (hipoplazi ve ageneziler) NT artışının nedeni olabilirler. Normal lenfatik sistem gelişimi incelendiğinde, jugular lenfatik keselerin erken dönemdeki venlerden kaynaklandığı ve daha sonra büyük, ardışık lenf nodlarına dönüştüğü ve jugular ven ile bağlantı kurdukları görülür. Bu gelişim normal insan embriyosunda 10. gebelik haftasında tamamlanır. Bu

basamaklarda olan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel gecikme veya bozukluk, fetal boyunda ödem şeklinde ortaya çıkabilir. Örneğin; Turner sendromunda lenfatik damar sayısı azalmıştır (67).

5- Fetal enfeksiyonlar: Enfeksiyon sonucunda gelişen lenfatik drenajda bozulmanın, aneminin veya kardiyak disfonksiyonun, NT etiolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Özellikle parvovirüs enfeksiyonunda, miyokardial disfonksiyona bağlı kardiyak yetmezlik ve buna bağlı gelişen hidrops ile ensede ödem görülebilir (69). Artmış olan NT, genetik anomali varlığına rağmen, 14. gebelik haftasından sonra spontan gerileyebilmektedir ve bu fenomenin sebebi halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (67). Trizomi 21'li fetusların %70'inde 11. gebelik haftasında NT'de artış var iken, bu oran 20. haftada %30 oranında gözlemlenmiştir (70). NT'de kalınlık ilerleyerek nukal ödeme veya kistik higromaya da dönüşebilir. NT'de artma şeklinde tespit edilen kistik higromaların %75'inde kromozomal anomali saptanırken, bunların %95'ine Turner sendromu eşlik etmektedir (71). NT artışına sebep olan diğer kromozomal anomaliler arasında trizomi 21, 18, 13 ve triploidiler yer almaktadır.



**Şekil 5. Artmış NT'in görüntüleri**

#### NUKAL TRANSLÜSENSİ ÖLÇÜMÜNÜN TEKNIĞİ VE KURALLARI

Gebeliğin ilk trimesterinde terim olarak NT kullanılmaktadır, çünkü ikinci trimesterde bu durum genellikle düzelmekte, bazı vakalarda ise nukal ödem veya nukal kistik higromaya dönüşmektedir. 11-14. gebelik haftasında saptanan NT'deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında, fetal kardiyak anomali ve diğer genetik hastalıkların bir ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. NT'nin tekniğine uygun olarak ölçülmesi son derece önemlidir. Bu nedenle NT ölçümünde standardizasyonun sağlanabilmesi için FMF tarafından belirtilen aşağıdaki şartlar genel kabul görmektedir:

1- Ölçüm transabdominal veya transvaginal ultrasonografi ile yapılabilir . %95 olguda transabdominal ultrason ile ölçülebilir, sadece %5 olguda transvaginal ultrasonla ölçüm gerekmektedir. (Tercih edilen transvaginal ölçümdür.) Ultrason cihazının mutlaka 'cine' özelliğine sahip olması ve kaliperler ile 0.1mm'lik ölçümler yapılabilmesi gerekmektedir. 0,1 mm'lik ölçümün yapılabilmesi teknik olarak ölçümün doğruluk payını %20 artırmakta ve ölçümü daha kolay hale getirmektedir.

- 2- Ölçüm 11 hafta ile 13 hafta 6 günlük gebelik haftalarında yapılmalıdır. CRL 45-84mm arasında olmalıdır (CRL arttıkça-gebelik yaşı ilerledikçe, NT'nin de arttığı unutulmamalıdır.)
- 3- Fetüsün iyi bir sagittal görüntüsü elde edilmelidir. Fetüs nötral pozisyonda olmalıdır. Fetüsün hiperekstansiyonu, ölçülen değer büyük bulunmasına; hiperfleksiyonu ise değer olduğundan küçük bulunmasına neden olmaktadır.
- 4- Görüntü ekranın en az  $\frac{3}{4}$ 'ünü (%75) kaplayacak şekilde büyütülmelidir.
- 5- Fetal cilt ile amniotik membran birbirinden iyi ayırt edilmelidir. Erken gebelik haftalarında fetal cilt ile amniotik membran çok sık birbiriyle karışabilmektedir. Spontan fetal hareketler beklenerek veya hastanın karnına ultrason probuyla yapılan hafif , kısa süreli baskılarla fetüsün amniyondan uzaklaştığı anda ölçüm yapılmalıdır .
- 6- Ölçüm esnasında umbilikal kordun boyun etrafında (nokal kord) olmamasına dikkat edilmelidir. Aksi halde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir.
- 7- Kaliperler ile içten içe olacak şekilde ve genişliğin en fazla olduğu yerden ölçüm yapılmalıdır.
- 8- Her gebeye en az 10dak'lık bir zaman ayrılmalı , üç ölçüm yapılarak , en büyük ölçüm kullanılmalıdır (72, 73).

DS'nin prenatal tanısında tarama yöntemi olarak kullanılan NT'ye anne serum biyokimyasının eklenmesi ile DS'li fetus tespit etme oranı artmaktadır. Bu amaçla kullanılan parametreler ikili ve üçlü test adı altında toplanmaktadır.

#### NT ARTIŞININ KALP ANOMALİLERİYLE İLİŞKİSİ

Kalp ve büyük arterlerin major anomalilerinde NT artışı saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, NT'si artmış bulunan ve kromozomal olarak normal olan fetuslerde kalp ve büyük arterlere ait anomalilerin ve major kardiyak anomalilerin prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Büyük arterlerin ve kalbin major anomalilerinin her tipinde NT artışı saptanabilmesine karşın, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi kalbin sol tarafını ilgilendiren anomalilerin artmış NT ile daha yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Tüm kardiyak anomalilerin %40'ı NT>%99 persantil olan olgularda ; %56'sı NT>%95 persantil olan olgularda saptanmaktadır (74).

Artmış NT saptanan fetuslerde normal kromozom varlığında kardiyak



anomali sıklığında ve dolayısıyla fetal ekokardiografi ihtiyacında artma olduğu bildirilmiştir (75). NT artışının, fetal ekokardiografi için bir endikasyon oluşturduğu kabul edilmektedir (76).

## **PRENATAL TANI**

Prenatal tanı, ailede bir genetik kusurun varlığı veya bulunabilme riskine ilişkin yapılan işlemler bütünüdür. Önceleri prenatal tanı kavramı invaziv fetal testler ve fetal karyotipleme ile eşanlı olarak kullanılmakta iken, günümüzde genetik soy analizi, prenatal tarama testleri, ultrasonografi, fetal risk değerlendirmesi, genetik danışma ve fetal diagnostik testleri kapsayan daha geniş kapsamlı bir kavram haline almıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında 14 milyona yakın doğum üzerinden elde ettiği verilere göre konjenital ve genetik bozuklukların görülme sıklığı bin canlı doğumda 42'dir. Bu veri içerisinde kromozom anomalilerinin görülme sıklığı ise bin canlı doğumda 3,2'dir (77).

Kendiliğinden olan düşüklerin sıklığı ve bunların genetik alt yapısı net bilinmediğinden dolayı da gerçek insidansı hesaplamak zordur. Halen genetik hastalıkların pek çoğunda kesin tedavi söz konusu değildir. Bu nedenle genetik hastalıklarda tedaviden çok, korunma modelleri (prevantif yaklaşımlar) ön plana çıkmıştır. Genetik hastalıkların önlenmesi ise 1970'lerden itibaren gündeme gelmiştir (78).

Prenatal tanıda temel amaç; yaşam süresi kısıtlı, tedavisi olanaksız, ağır bedensel ve zihinsel defektlere yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için güvence vermektir. Ayrıca, gebeliğin etik açıdan teminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fetusta söz konusu genetik hastalığın ve tedavisi mümkün olmayan fetal sağlık problemlerinin bulunup bulunmadığını ortaya koyarak gereğini yapmaktır.

Bunun sonucu olarak da, genetik hastalıkların ve doğumsal defektlerin perinatal mortalite oranlarını azaltmak ve ciddi klinik sorunlar olarak ön planda yer almalarını engellemektir (79, 80).

Prenatal tanıda anne çevreyi oluşturmaktadır, fetus ise hastamızdır. Fetal tıbbın en önemli özelliği doktorun hasta ile doğrudan temas edememesidir. Bu nedenle özel görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır. Diğer önemli bir husus ise fetusa yapılacak müdahalelerin anne üzerinden yapılması gerekliliğidir, çünkü fetusa başka bir erişim şekli yoktur. Anne üzerinden yapılacak müdahaleler veya yaklaşımlar anneyi doğrudan

etkileyecektir. Prenatal tanıda kullanılacak yöntemin olabildiğince non-invaziv olması tercih edilmelidir. Ultrasonografi ve anne kanı ile yapılan incelemeler non-invaziv olarak kabul edilmektedir (34).

## PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI

Kromozomal anomaliler perinatal ölümlerin ve çocukluk çağı handikaplarının en önemli nedenleridir. Bu nedenle , kromozomal hastalıkların teşhisi invaziv prenatal tanının en sık endikasyonunu oluşturur. Oysaki, amniosentez ve koryon villus örnekleme ile yapılan invaziv testler yaklaşık %1'lik düşük riski ile ilişkilendirilir, bu nedenle bu testler yalnızca kromozomal defektler açısından yüksek-riskli görülen gebelikler için uygulanır (80).

### Arka plandaki veya birincil risk

Her kadının kromozomal defektli bir bebeğe sahip olma riski mevcut iken, bir kadının bireysel şansı kendi arkaplanındaki veya birincil riskine (ki bu anne yaşı ve gebelik yaşına bağımlı) ve gebelik seyri esnasında uygulanan ultrason ve biyokimyasal tarama testlerinin sonuçlarına bağımlıdır. Her defasında test uygulanırken birincil risk testin olabilirlik oranı ile çarpılır ve yeni risk hesaplanır, bu daha sonar uygulanacak test için birincil riski oluşturur (80).

### Anne yaşı ve gebelik

En sık rastlanan kromozomal bozukluklar trizomi 21, 18 ve 13'tür. Her üç kromozomal bozukluk için risk anne yaşıyla birlikte artmaktadır (79, 80). Ayrıca bu trizomilere sahip fetuslar için normal fetuslara oranla rahim içi ölümün daha olası olması nedeniyle, risk gebelik haftasıyla beraber azalır. Fetal ölüm oranları 12. hafta ile miad arasında trizomi 21 için %30 iken trizomi 18 ve 13 için yaklaşık %80'dir.

Turner sendromu ise trizomilerden farklı olarak anne yaşından bağımsızdır. Prevalansı 12. haftada yaklaşık 1/1500, 20. haftada 1/3000 ve 40. haftada 1/4000'dir. Diğer seks kromozomu anomalileri (47,XXX, 47,XXY VE 47,XYY) için anne yaşı ile birlikte belirgin bir artış yoktur ve normal kromozomlu bebeklere nazaran daha yüksek bir öldürücülük göstermediğinden dolayı toplam prevalans (yaklaşık 1/500) gebelik yaşıyla birlikte azalmaz.

Triploidi son derece öldürücüdür ve bu yüzden canlı doğumlarda çok ender rastlanır; 12. ve 20. haftalarda prevalans sırasıyla 1/2000 ve 1/500 civarındadır.

1970'lerin başlarında gebe kadınların yaklaşık %5'i 35 yaş ve üzeri idi ve bu grup trizomi 21'li olguların total sayısının yaklaşık %30'unu oluşturmaktaydı. Bu nedenle, anne yaşına dayalı taramalar %5 pozitif tarama oranı ve %30 saptanma oranı ile ilişkilendirilmiştir.

Yakın geçmişte artan geç yaşta çocuk sahibi olma eğilimi, 35 yaş ve üstü gebe kadınların (%20) sayısında anlamlı bir artışa neden olmuştur. Eğer bu kadınların hepsi invaziv teste tabi tutulursa trizomi 21'li fetus sayısının yaklaşık %50'si saptanacaktır ancak bu artmış bir yalın pozitiflik oranıyla olacaktır (80).

**Tablo 2. Canlı doğan bebeklerde anne yaşı ile Down sendromu riski arasındaki ilişki (81)**

Maternal age (ys)	Gestational age					
	10 weeks	12 weeks	14 weeks	16 weeks	20 weeks	40 weeks
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41

Prenatal tanı endikasyonu gerektiren risk grubundaki hastalar şöyle sıralanabilir:

a)İleri anne yaşı (35 yaş ve üstü): Maternal yaş artımı ile kromozomal düzensizlik riski artmakta ve en sık olarak da Down sendromu görülmektedir.

Tablo 2'ye bakıldığında anne yaşı ilerledikçe Down sendromlu bebek doğurma riskinin artmakta olduğu görülür.

b) Anomalili bebek doğurma öyküsü: Daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olan hastalarda, ikinci bebeğin kromozomal anomali riskinin değerlendirilmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Daha önceden Down sendromlu bebeği olan annelerde eğer bebeğin karyotipi 47,XX+21 veya 47,XY+21 ve anne yaşı 25'in altında ise Down sendromunun tekrarlama riski %1-2'dir. Fakat aynı anne 33 yaşından sonra tekrar gebe olursa yaşa bağımlı olarak risk artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı daha önceden anomalili bir çocuk doğurmuş gebelere anne yaşına bakılmaksızın, invaziv prenatal tanı işlemleri yapılmalıdır (82).

c) Tekrarlayan abortus öyküsü: Gebeliklerin yaklaşık %15-20'sinin düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir, ancak kadınların çoğunlukla erken dönemdeki düşüklere fark edememeleri nedeniyle bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tekrarlayan fetal kayıp hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili bebeğe sahip olma riskinin arttığı vurgulanmıştır (83, 84). Luteal faz yetmezliği gibi özel bir nedene bağlanamayan 2 veya daha fazla sayıda spontan abortus hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili fetusa sahip olma riski artmıştır. Anne ve baba gebelik öncesi dönemde genetik açıdan incelenmelidir (84).

## **DOPPLER VELOSİMETRE**

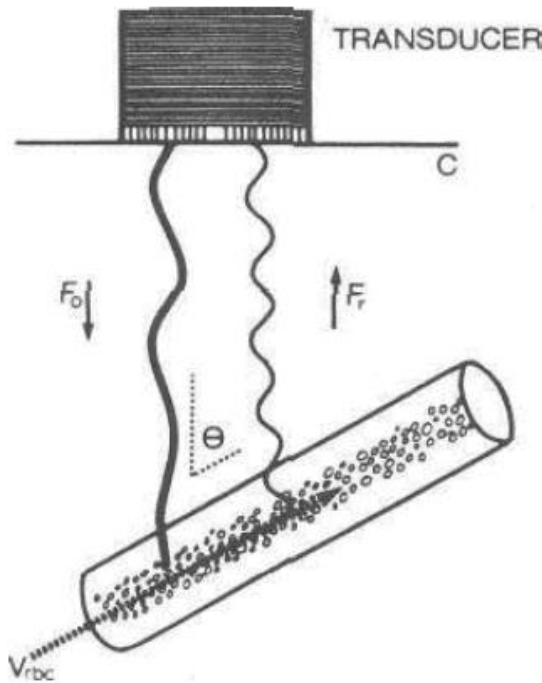
### **DOPPLER ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ**

Johann Christian Doppler gözlemlerinde yıldızların ışığının, yıldızlar dünyaya doğru hareket ettiklerinde küçük dalga boyunun (yüksek frekans) ifadesi olan mavi renkle kaydığını saptamış (mavi kayması), ve bahsedilen şekilde dünya ve yıldızlar birbirinden uzaklaştığında kırmızı kayması olduğunu tespit etmiştir. Ultrason dalgalarını yansıtan hedef transdusere doğru hareket ediyorsa yansıyan dalga frekansı artar, hedef uzaklaşıyorsa frekansı azalır.

Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır, iletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen ekoyu belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket

edebilir. Yüksek frekanslı ses dalgası hareket eden bir hedefe yönlendirildiğinde, geriye dönen ses dalgası gönderilen sestene farklı bir frekansa sahip olacaktır. Bu frekans değişikliğinin büyüklüğü yansıdığı hareket eden cismin hızıyla orantılıdır. Ultrason dalgaları bir kan damarına doğru yönlendirildiği zaman, ses dalgaları başlıca eritrositler tarafından yansıtılır. Bu, kan akımı parametrelerinin değerlendirilmesinde Doppler tekniğinin kullanılması için temeldir (85).

Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar (Şekil 6). Ultrason, piezoelektrik kristalinin titreştirilmesi sayesinde meydana getirilir Pulse doppler sisteminde yansıyan ses dalgaları, gönderilen ses dalgalarını meydana getirene benzeyen kristaller tarafından alınır. Geri dönen ekolar kristali titreştirir ve ses dalgasının oluşturduğu piezo–elektrik etkiye dönüşüm ile elektrik sinyalleri meydana getirir. Meydana gelen elektrik sinyalleri, cihazdaki bilgisayar tarafından yorumlanarak çizim veya ses olarak kaydedilir (86).



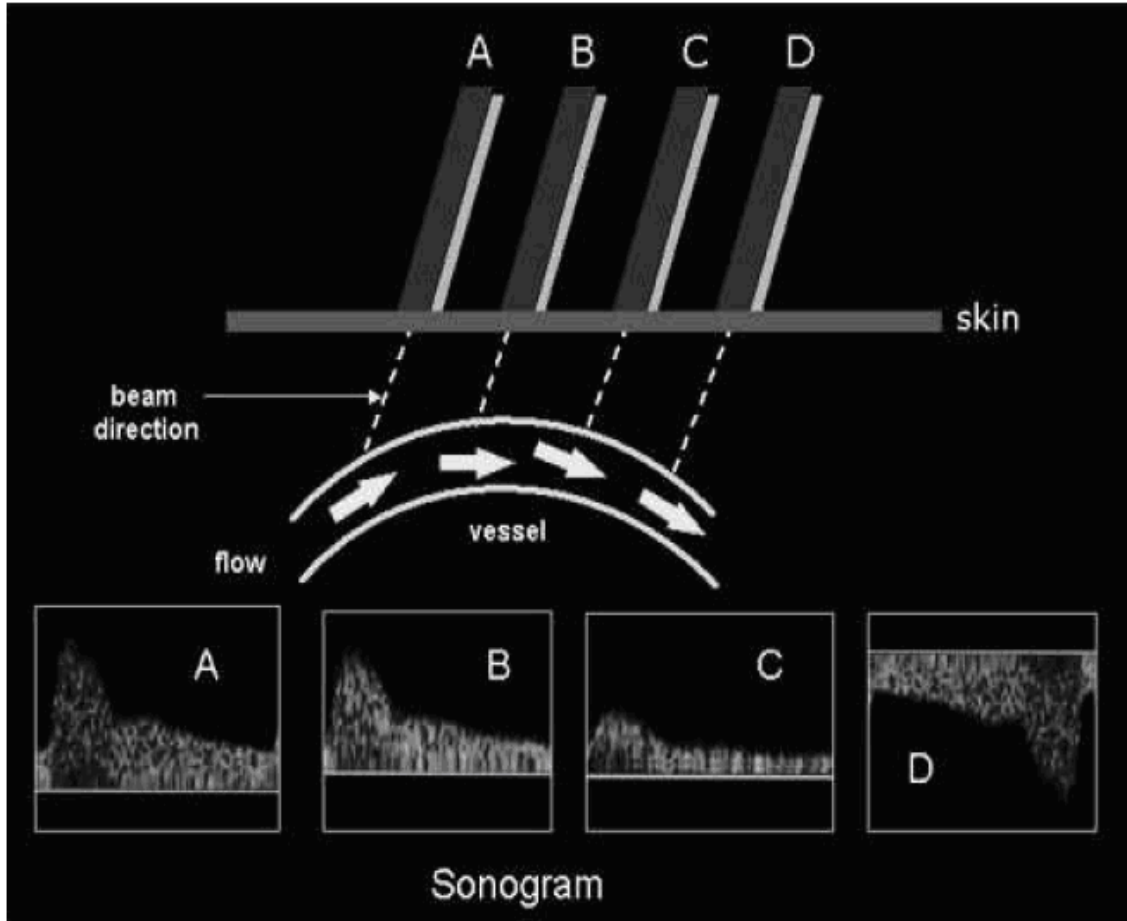
**Şekil 6. Vasküler USG de Doppler etkisinin şeması (86)**

Doppler inceleme yöntemini kavrayabilmek için Doppler denklemlerini bilmek esastır. Bu denklemlerde de belirtildiği gibi hareket halindeki hedefin akım hızı, Doppler frekansı, gönderilen frekans, dalga hızı ve ultrason dalgası ile hedefin yönü (damar aksı) arasındaki açıya (insonasyon açısı) bağlı olarak değişir.

Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, Doppler kayması kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açı (Doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır.

fd: Hedefe giden ultrason dalgalarının frekansı ile hedeften geri dönen dalgaların frekansı birbirinden farklıdır. Bu farklılığa doppler frekans kayması adı verilir.

İnsonasyon açısı: Doppler ultrason demedi ile kan akım yönü arasındaki açıdır (Şekil 7).



Şekil 7. İnsonasyon açısı (86)

Kan akım hızı ölçümü için elverişli durum, akımın ultrason demeti yönünde hareket etmesi yani paralelleşmesi şeklinde olur. Bu yüzden akım transdüsere doğru yönlendirilmeye çalışılmalıdır. Araştırılan kan damarı, ultrason dalgasına paralele yakın seyredirse bu açı “0” dereceye ve kosinüs “1” e yakın olacaktır. Bu açı arttıkça, frekans değişimi azalacağından doppler sinyali zayıflar (85, 87).

Doppler dalgası grafik olarak yazdırıldığında; doppler değişimi yatay çizgi, frekans değişimi dikey çizgi üzerindedir (Şekil 9).

Ses dalgalarını yansıtan hedef tam olarak gözlenebilirse ses dalgasının gelme açısını ölçmek mümkün olur. Bu açının kesin bilinmesi, kan akım hızlarında frekans değişimlerinin doğru yorumlanması için gereklidir. Kullanıcının kontrolü için önemli olan diğer bir oluşum filtredir. Tüm Doppler aletleri, kan damar duvarlarının hareketleri sonucu oluşan yüksek amplitüdü düşük frekanslı doppler sinyallerini kesen filtrelere sahiptir. Bu frekanslar kullanıcı tarafından ayarlanabilir (88).

Sürekli ve Kesik Akım:

Sürekli Dalga Doppleri (Continuous Wave Doppler)

CW, sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanır. Ultrason demeti sürekli iletilir ve diğer kristal seti sürekli dinler. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetinin her noktasından alınıp diye transdüseler yanyana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur ve kullanımları kolaydır. Damarlar görüntülenmeden lokalize edilmektedir, sinyaller Doppler demetinin yolu üzerinden geçen tüm damarlardan toplandığı için özel lokalizasyonlu akımlar belirlenemez. Transdüsere yönünün tespit edilmesi umut edilen akım dalga şekli görüntüleninceye kadar ayarlanır. Tekrar edilebilme şansı, işlemi yapan uygulayıcının patternleri tanıma yeteneğine bağlıdır. CW'nin fetal anatomi, fetusun sağlık durumu ve kan damarlarının araştırılmasındaki yalnız başına kullanılması popülaritesini yitirmektedir. Obstetride kesik akım sistemi kullanılmaktadır.

Kesik akım (Pulsed Wave Doppler – PWD) PW, aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Artık çoğunlukla gri ultrason görüntüsü ile birlikte satılmaktadır. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan ekoların dinlenmesi mevcuttur. PW dopplerde akım bölgesinin derinliği

ölçülebilir, elde edilen örneğin büyüklüğü ölçülebilir. Kesikli akım görüntüleme ve ölçüm yapak için kullanılır.

Değişken Doppler sinyalleri eş zamanlı gerçek-zaman görüntülerinin de alınmasına olanak verir. PW sistemi Doppler'in gösterdiği alan ile sınırlı kalır.

Frekans örnek alma sıklığıdır. Eğer Doppler'in kayması, akımın tekrar eden frekanslarının % 50'sinden fazla ise başka tür görüntüler (aliasing) oluşur. Bu hem akımın yönü hem de Doppler bilgisinin yanlışlığına sebep olan ve en sık karşılaşılan Doppler artefaktıdır (89).

Tek boyutlu yöntemlerde incelenen damar tek bir ultrason dalgası tarafından kesilmektedir. Ölçülen veriler zamana bağımlı olarak spektral dağılım şeklinde gösterildiğinden Spektral Doppler yöntemi olarak da isimlendirilmektedir.

İki boyutlu yöntemlerde birden fazla ultrason dalgası oluşturulur ve derinlik seçimine göre analiz yapılmaktadır. Daha sonra sonuç renkli olarak B-mod görüntüsü üstüne yapıştırılmaktadır.

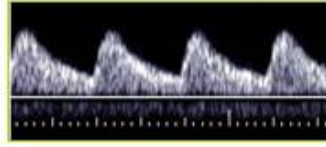
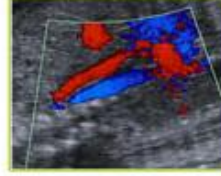
Renkli dupleks yönteminde tüm görüntü alanındaki veya bir kısmındaki birden fazla ölçüm yerinden akım hızları analiz edilebilmektedir. Akımın varlığı ve yönü belirlenir. Akım proba doğru olduğunda kırmızı, probdan uzaklaştığında mavi olarak görüntülenir. Akım olmayan bölgelerde renklenme izlenmemektedir.

Güç Doppler Yöntemi'nde (Power Doppler) akım yönden bağımsız olarak tespit edilir. Sadece damarların ana dalları değil, dokuların kanlanması belirlenir.



# Doppler: Tanımlar, kapasite ve sınırlar

- **Renkli akım Doppler**
  - Bir bölgenin akım haritasını gösterir
  - Akımın yönünü gösterir
  - Türbulansı gösterir
- **Power/enerji Doppler**
  - Cılız akımları gösterebilir
  - Yön göstermez
  - Diğer gürültülerden etkilenir
- **Puls (Kesik Akım) Doppler**
  - Akımı bir noktada inceler
  - Akımın dalga formunu oluşturur
  - Akım hızı ve indekslerin hesaplanmasını sağlar



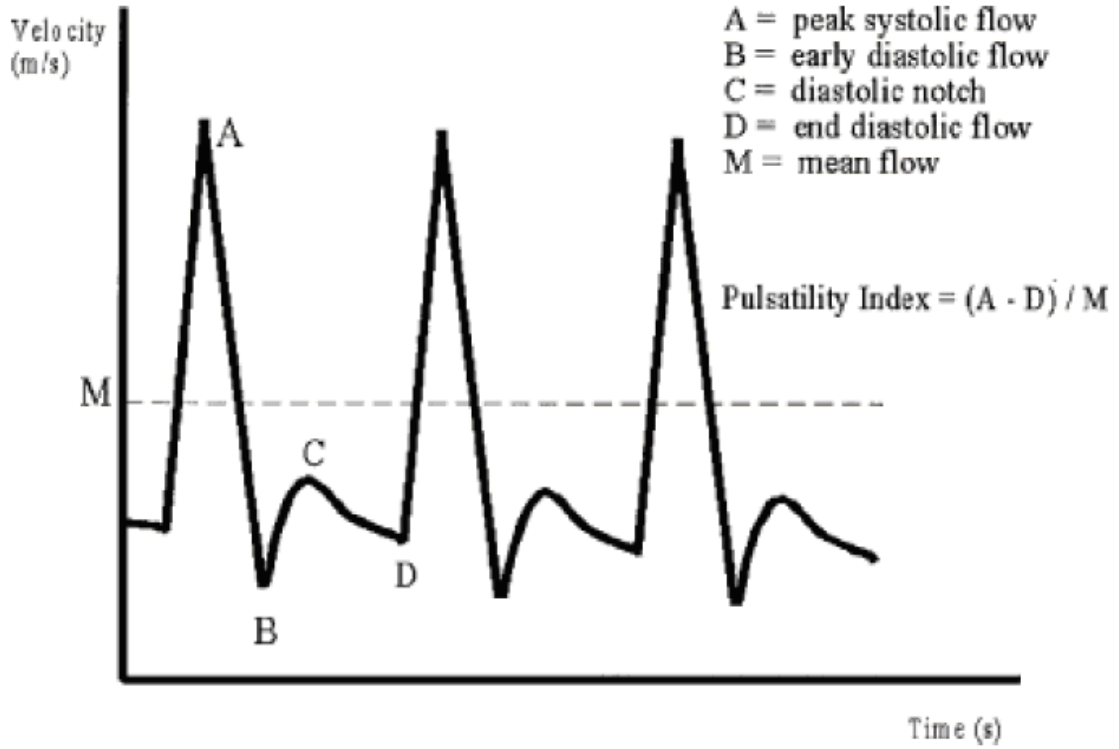
Dupleks-Tripleks

Şekil 8. Doppler temel karakteristikleri (*Obstretride Doppler'in kullanımı, Dr. Recep Has, Derleme, TJOD Istanbul web sitesi*)

Kan Akım Hızı Ölçümleri:

Damar değerlendirmede kan akım hızı dalga şekillerinin kullanılması mümkündür ve bu insonasyon açısından bağımsız bir yöntemdir.

Bu nedenle, doppler akım hızı dalga formunda çeşitli segmentlerin ölçülmesi ile oluşturulan Doppler indeksleri tanımlanmıştır (Şekil 9).



**Şekil 9. Akım hızı dalga şekli değerlendirilmesi (86)**

Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işımlar transdüserine doğru ya da ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne doğru dağılmaktadır. Transdüserine geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı eko oluşturur. Transdüserine geri dönen ultrason ışınlarının oranı Doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Aletin gönderdiği frekans ayarlanabilmektedir. Doku içinde ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızı ölçülen Doppler kaymasından hesaplanabilir. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişmeler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir.

#### Veri elde Edilmesi

Akım hızı dalga formunu bilgisayarda oluşturmak basit bir işlem değildir. Rastgele dağıtım ve doku atenüasyonu ile dönen frekansların kaybolmasının yanında, dokuların ultrason ışınlarına cevap olarak yaptığı titreşimlerden dokuların ultrasona bağlı olmayan hareketlerinden oluşan düşük frekanslı seslerin ve transdüser

tarafından oluşturulan yüksek frekanslı seslerin elimine edilmesi bilgisayara bağlı birçok işlem gerektirir.

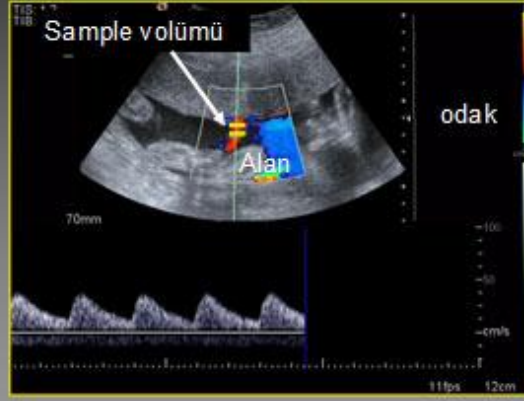
Birçok mekanizma geriye dönen frekansları düzeltmek için kullanılmaktadır. Onların asıl sorumlulukları açıklanacaktır.

Low-pass filtering (düşük-geçişli filtre) (sadece belli bir frekansın altındakileri gösterir) yüksek frekanslı alet seslerini elimine eder. Her ne kadar bazı bilgiler kaybolursa da, bu genellikle biyolojik Doppler uygulamasına engel olmaz.

High-pass filtering (yüksek geçişli filtre) (genellikle operatör-tarafından regüle edilebilen minimum frekansın üzerindeki frekansları gösterir) istenmeyen düşük frekanslı sinyalleri engeller, uzaklaştırır. Böylece damar duvarı titreşimlerinden ya da diğer doku hareketlerinden oluşan parazit önlenmiş olur. Fakat bu mekanizma düşük akımı gösteren düşük hızları da ortadan kaldırır. Yüksek geçişli filtre bu yüzden yanlış olarak var olduğu halde diyastolda akım bulunmadığını söyleyebilir.

Örnek hacmi (ya da "range gate") analiz edilecek alanı sınırlandırır. Dupleks taramada bu alan genişlik ve pozisyon için ayarlanabilir. Derinliği operatör tarafından ayarlanan bu alanın standart doku iletim zamanı içinde gönderilen ve yansıyan ekolar arasındaki standart bir zaman aralığı olduğu varsayılır. Alıcı kapı (gate) sadece geriye dönen ekonun beklenen zamanı için açıktır. Böylece ekrandaki kaliperler tarafından belirlenen alandan beklenen bilgiyi sınırlandırır. Doppler bilgisi istenen alanı sınırlandırırken bu mekanizmanın önemli şartları vardır. Örnek hacmi damardan daha geniş olmalı ve damarı tümüyle içine alacak şekilde yerleştirilmelidir. Eğer çok geniş kurulduysa dışarıdan gelen sinyaller dahil olabilir. Bu mekanizmalar, dalga formlarını arıtmak ve uygun şekil sunmak amacıyla, geri dönen ve analiz edilen bilgiyi sınırlandırır. Bu kurgu istenen (genellikle düşük) hızları atma potansiyeline de sahiptir.

## Alan/odak/sample volum ayarı



**Şekil 10. Alan/odak/örnek volüm ayarı, (Obstetride Doppler'in kullanımı, Dr. Recep Has, Derleme, TJOD Istanbul web sitesi)**

### Sinyal İşleme

İletilen ultrason ışınlarından sadece küçük bir kısmı transdüser yönüne doğru yansıtıldığı için esaslı bir amplifikasyon gereklidir. Daha sonra, bilgiler filtrasyon ve demodulasyon ile saflaştırılmalıdır. Demodulasyon transdüser çıkışından oluşturulan standart frekanslar ile, eko girişinin elde edilmesiyle hem faz içinde hem de bir çeyrek fazda kaymış frekansların karşılaştırılmasını içerir. Doppler kaymış ekoları uzaysal bir alanda ultrason ışınlarının içinde ve fizyolojik akım hızlarının bilinen tipik sınırlarına tatbik ederek, saflaştırma işlemiyle ham bilgi oluşturur. Bu işlemde en son basamak akım yönüne bağlı olarak ayırmadır. İki kanaldaki faz kareleme dedektöründen alınan çıktı ile transdüser doğru olan akım pozitif Doppler kayması, transdüserden uzaklaşan akım negatif Doppler kayması olarak tanımlanır. Akım şeklinin sunumundan sonraki basamak saflaştırılmış bilginin zamana göre Doppler kayma değişimlerinin tanımlanmasının organizasyonudur. Kan, damarını geçerken, kalp kontraksiyonuyla oluşan akım dalgası değişmektedir ve merkezdeki hareket eden parçalar en hızlı, damar duvarına yakın olanlar az hareketli ya da hareketsiz olacak şekilde hızları azalmıştır.

Sonuç olarak, herhangi enine kesitte, farklı hızlardaki parçacıklar vardır. Aynı zamanda kalp siklusu boyunca farklı hızlarda farklı konsantrasyonlarda parçacıklar vardır. Sonuç olarak

Doppler işlemi, enine kesitsel herhangi bir anda zamana göre değişen velosimetre hızlarını sunmaktadır. Örnekleme frekansı çok yüksektir. Farklı velositeler kardiyak siklusu boyunca değişik anlarda kan akım hızının dalga formunun tarifini sağlayacak şekilde kaydedilmiştir. Arterdeki pulsatil akım içinde parça hızları kardiyak siklusunun gidişi içinde değişmektedir ve farklı hızlardaki dalgalar ortaya çıkmaktadır. Venöz Dopplerde hızların dağılımını normal şartlarda aşağı yukarı sabit olmaktadır.

Bu saflaştırılmış bilgi duyulabilir sinyal olarak sunulduğunda insan kulağı dalga formlarının çeşitlerini ayırd edebilir ve farklı parça hızlarının kompleks duyulabilir dalga yapması gerektiğini algılar. Ancak, bu bilgi sayısal yorumlandığında çok geniş yelpazedeki farklı hızlardaki dalgalar belirli bir sıralamada gösterilemez. Bu yüzden, Doppler spektral analiz farklı hızları ayırmak ve sıraya koyulmuş formda göstermek işlemlerini içerir (90). Doppler spektrumu dikey ekseninde alçaktan hızla yükseğe doğru sıralamak için kullanılan dijital analitik metod, hızlı Fourier transformasyonudur. Bu işlem gerçek zamanda alınan sinyalin farklı hızlardaki parçalarını bu ekranda kan akım hızı dalga formu olarak gösterir.

#### Akıma Karşı Hız

Hızın zamana karşı gösterildiğine dikkat edilmelidir. Hızın hesaplanmasındaki teorik basamaklardan bahsedildi. Fakat kan akım hızını gerçek değer olarak saniyedeki santimetre cinsinden kabul etmekte bazı problemler vardır. Öncelikle Doppler açısının ölçümü gerçekten çok zordur. Fetal ekokardiyografide, ışınlar akım yönüne paralel kabul edilir ve Doppler açısı problem olmayabilir. (Doppler açısı:  $0^\circ$ : kosinüs = 1.00). Bazı durumlarda, örneğin orta serebral arterin ilk kısmı anatomik olarak sabittir ve tek tip açı oluşturmaktadır ve hesaplanan hız daha gerçekçi olarak alınabilir. Çoğu obstetrik vakada Doppler açısı hem bilinmemekte hem de açı muayene sırasında dakikadan dakikaya değişmektedir. Açıdaki değişimler Doppler kaymasında ve hesaplanan hızda farklılıklara yol açmaktadır. Doppler ile bakış açısı  $60^\circ$ 'ye ulaştığında (20 derecenin kosinüsü 0.94,  $60^\circ$ 'ın 0.50 fakat  $80^\circ$ 'in sadece 0-17'dir) kosinüs çok hızlı değiştiğinden,

kan akım hızı hakkında kesin bilgiler çok zahmetli ve mutlak doğru Doppler tekniğini gerektirmektedir.

Birçok faktör kan akımını etkileyebilir (91) . Bundan başka, akımın doğası da (pulsatil ya da sabit, düzenli ya da turbulan, tek ya da dallanmış, parabolik ya da tıkanmış) dönen frekansta önemli şekilde etkindir. Böylece kan akımı hacmi ortalama kan akım hızı ve damar çapı dikkate alınarak hesaplanabilirse de, bu analiz çok güvenilir değildir (92, 93). Damarın kesitsel alanının ölçüldüğü gri renkli imaj hataya çok duyarlıdır. 6–8 mm'lik bir damarda (örneğin umbilikal ven) 0,4 mm çaplı hata, hesaplanan akımda % 10 hata oluşturur. Aynı ölçekteki hata 4 mm'lik bir damarda ise % 25 hata oluşturur.

#### KAN AKIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Basınç: Myokardiyal fonksiyon

Ön yüklenme, ard yüklenme

Valvüler yeterlilik

Damar tonusu (vasomotor durum)

Doku özellikleri

Rezistans Kesitsel çıkan akım alanı

Kan viskozitesi

Metabolik durum

Damar uzunluğu

Damar geometrisi (dallanma, stenoz)

Damar özellikleri (elastik empedans)

Doppler Verilerinin Değerlendirilmesi:

I-Doppler spektrumunun analizi:

a-Doppler Eğrisi:

Spektral band genişliği, doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik (peak) ve enddiastolik hızlar doppler spektrumunu oluşturmaktadır. Eğrinin sol yanı sistolün başlangıcını, sağ yanı ise enddiastolik akımı göstermektedir. Spektrumların analizi için bir, iki veya üç kalp siklusu değerlendirilmelidir. Spektrumun şekli kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır.

b-Pulsatilite indeksi(Pİ):

İlk olarak Gosling tarafından tariflenmiştir. Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Maksimum sistolik hız (S=A) ve enddiastolik hız (D=B) farkının ortalama maksimum akım hızına(M) bölünmesi ile hesaplanmaktadır.

c-Rezistans indeksi(Rİ):

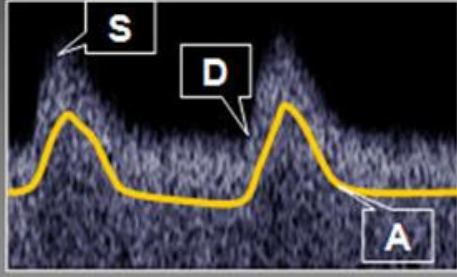
Pourselot'un tariflediği Rİ pulsatilitenin açıdan bağımsız bir ölçümüdür. Maksimum sistolik hız (S=A) ve enddiastolik hız farkının (D=B), sistolik maksimum hıza bölünmesiyle elde edilir. Bu daha çok uterin ve arkuat arterlerde uygulanmaktadır. Düşük diastolik değerler bazı damarlarda kullanımını sınırlamaktadır.

d-Stuart İndeksi = S/D oranı (A/B):

Semikantitatif analiz için tarif edilen oranlardan biridir. Maksimum sistolik akım hızının enddiastolik hıza oranıdır. S/D oranı sıklıkla uterin ve umblikal arterde bakılarak fetusa doğru uygun bir kan akımı olup olmadığı hakkında dolaylı bir saptama yapmamızı sağlar. S/D oranında varyasyonlar olabileceğinden gebelik izleminde tek başına kullanılması uygun değildir. S/D oranında maternal hipertansiyon, lupus, kontrolsüz diyabet ve İUGG'de artma izlenir. S/D oranının hesaplanma kolaylığı gibi avantajlarının yanında diastol sonu akımın olmadığı yada ters akımın olduğu durumlarda kullanılmama gibi dezavantajları mevcuttur.

Doppler indekslerinin hesaplanması için, iki ayrı trase yazdırılmalı, üç ayrı kardiak siklus kullanılmalıdır. Bu özellikle, açı düzeltme yapılamadığı için sürekli dalga Doppler aleti kullanıldığı zaman önemlidir (92, 94, 95). Optimal açının sağlanması, filtreler ve alıcı pencere, doppler araştırmasında önemlidir. Yine sürekli dalga doppler aletinin kullanımı için fetal ve maternal damarların tipik akım hız dalga formlarının bilinmesi gereklidir (92, 96)

# Direnç (impedans) indeksleri



S: Sistol  
D: Diyastol  
A: Ortalama hız

**Doppler indeksleri**  
Rezistans İndeksi =  $(S-D)/D$   
Pulsatilité İndeksi =  $(S-D)/A$   
S/D Oranı =  $S/D$

Şekil 11. Direnç indeksleri (*Obstretride Doppler'in kullanımı, Dr. Recep Has, Derleme, TJOD Istanbul web sitesi*)

## II-Renk Bilgisinin Analizi:

Renkteki değişimler incelenen damardaki fizyolojik ve patofizyolojik süreçler tarafından belirlenmekte ve akım bölgesinin proksimal ve distalindeki ilişkilerden de etkilenmektedir. Kalitatif bilgilerin yanında (akım var/yok), özellikle renk doygunluğunun ve renk dağılımının analizi yapılmaktadır. Renk bilgisinin analizi ile damarlarda geri akım stenoz, tromboz, fistüller ve tümörler hakkında bilgi sahibi olunabilir.

## Tanısal Ultrasonun Etkileri:

Ultrasonun biyolojik etkileri ısı oluşması ve kavitasyona dayalıdır.

## Isı Oluşması:

Doku içine alınan ultrason enerjisinin bir kısmı dağıtılır, bir kısmı kısmen absorbe edilir, bir kısmı yansıtılır ve kısmen de ısıya dönüştürülür. Isınmanın etkisi maruz kalan



dokuya, etkide kalma süresine ve maruz kalınan fetal döneme bağlıdır. Özellikle fetal beyin ısı artışına karşı oldukça hassastır. Kemik dokuda ise absorpsiyon oldukça fazladır ve bitişik dokular da sekonder olarak ısınmaktadır. Hayvan deneylerinde 41°C'yi aşan sıcaklıkların teratojenik olduğu bildirilmiştir (97).

Renkli doppler yönteminde maruziyet B ve M modlarına göre daha fazladır. Özellikle en yoğun etkinin pulsed Doppler de olduğu bildirilmektedir (98).

#### Kavitasyon:

Yüksek negatif basınçlarda gaz keseciklerinin oluşmasıdır. Dupleks sonografi ve renkli doppler uygulamalarında kavitasyon beklenmemektedir.

#### Güvenli Ultrasonografik Değerlendirme:

Ultrasonografik tanıda sağlık risklerinden kaçınmak için bazı tavsiyelerde bulunmaktadır (99):

- 1-Cihazın gücü mümkün olduğunca düşük ayarlanmalıdır.
- 2-Araştırmacı cihazın görüntünün dondurulması esnasında dahi ışın yaydığını bilmeli, gerektiğinde cilt temasını kesmelidir.
- 3-Sonografik muayeneler tıbbi endikasyon varlığında yapılmalıdır. Gebeliklerin B-Mod ile rutin takibi herhangi bir tehlike oluşturmamaktadır.
- 4-Akciğer, mide ve barsak gibi hava içeren organlar gereksiz yere ultrasona maruz bırakılmamalıdır.
- 5-Ekokontrast maddeler mutlaka bir endikasyon varlığında kullanılmalıdır. Her bir hasta için kişisel fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- 6-Kan akım ölçümlerinde pulse doppler, ancak damar renkli dopplerde lokalize edildikten ve doppler penceresi sabitlendikten sonra aktive edilmelidir.
- 7-Fetal muayenelerde, kemikler ultrasona maruz bırakılmamalıdır. Çok gerekli ise kısa süreli uygulamalar yapılmalıdır.
- 8-Doppler ölçüm süresi muhtemel aşırı ısınmaya meydan vermemek için kısa tutulmalı ve 30 saniyeyi aşmamalıdır. Muhtemel bir ikinci ölçümden önce en az 30 saniye ara verilmelidir.

9-Ateş termik riskleri yükseltir; bu nedenle ateşli hastalarda ölçüm süresi daha kısa tutulmalıdır.

10-Gebelikteki fetal ve plasental kanlanmanın Doppler yöntemiyle rutin görüntülenmesinin, halen tam tahmin edilemeyen riskleri nedeniyle sakıncaları mevcuttur.

**Akım Hızı Dalga Şekillerini Etkileyen Faktörler:**

**Annenin pozisyonu:**

Obstetrik Doppler araştırması için hasta sırtüstü, hafifçe sol yana eğilmiş pozisyonda yatırılmalı ve sağ yanına alttan bir destek yerleştirilmelidir. Uterin ve umbilikal damarların S/D oranlarını değiştirebileceğinden supin hipotansif sendromdan kaçınmak önemlidir (100).

**Fetal Solunum:**

Fetal aktivitenin değerlendirilmesi, doppler araştırmasının önemli bir bileşenidir. Fetal hareket ve solunum, akım hız dalga formları üzerinde değişik oranların oluşmasında önemli bir etkiye sahiptir. Bu umbilikal arter, fetal aorta ve serebral damarlarda gösterilmiştir (101, 102). Derin fetal solunum hareketleri, fetal internal karotis arterin pulsatilite indeksini %25'den %30'a değiştirilebilir (102).

Doğru ölçüm için, fetal hareketin doğrudan gözlenmesi ile örnekleme boyunca fetal hareket ve solunum oluşmaması sağlanarak, en az beş kardiyak siklus yazdırılır. Genişçe değişen amplitüdlere, fetal solunum hareketinin varlığını akla getirmelidir.

**Fetal Kalp Atım Hızı:**

Fetal kalp atım hızı azaldığında siklusun diastol sonu fazı uzar ve diastol sonu frekans farkı azalır.

**Uteroplazental Dolaşım:**

Gebelik maternal kardiyovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncında genişleme ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiyak debi, atım hızı ve atım hacmi ile birlikte yükselir.

Bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatağın hemodinamik değişiklikleri oluşmadan önce başlamıştır.

Uterus dolaşımı iki bileşene sahiptir; miyometriyuma ve plasental yatağa olan kan akımı. Normal gebelikte, uteroplazental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin bir artış olur. Bunu sağlayabilmek için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gerekir. Brosens ve ark., mikroskobik olarak birkaç yüz plasental yatak biyopsisi, yedi sezaryen histerektomi örneği ve intakt ikinci trimester uterus örneği incelemişlerdir (103). Bazal arterlerde değişiklik olmamasına rağmen, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücreler tarafından istila edildiğini ve uteroplazental arterlere dönüşmüş olduğu gözlenmiştir. Bu arterlerde lümen dilate olup, kaslar dokunun tamamen kaybolduğu, endotelial tabaka, mural trombus ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gözlenmiştir. Spiral arterlerin uteroplazental arterlere dönüşümü, “fizyolojik değişiklik” olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir; birinci trofoblastik dalga invazyonu, birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga ise miyometrial segmentleri değiştirmektedir (103). Bunun sonucunda, spiral arterlerin çapı artar ve intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır.

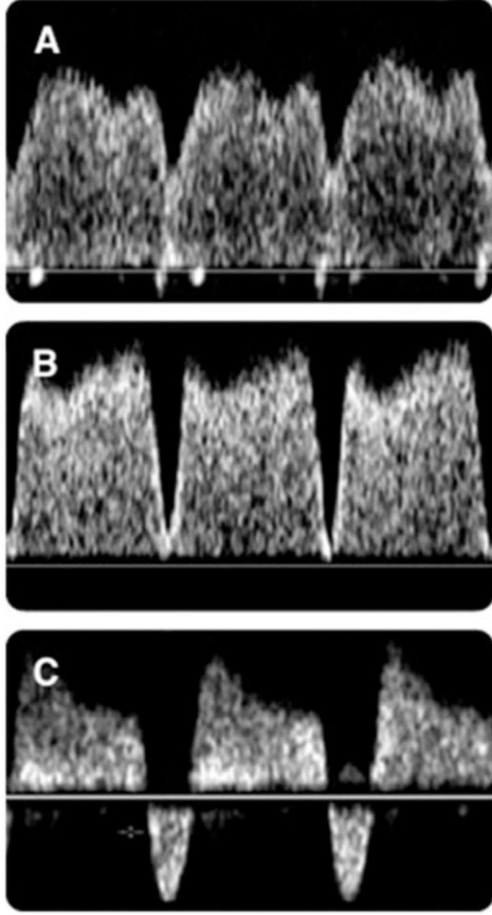
Obstetride Doppler Ultrasonografi:

Perinatal incelemelerin en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır. Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları şunlardır (104):

1. Fetal fizyoloji
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal anemi
4. Fetal ekokardiyogram
5. Çoğul gebelik
6. Fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi
7. Üçüncü trimesterde ve doğumda fetal kalp hızı monitörizasyonu
8. Maternal Doppler

## DUKTUS VENOZUS

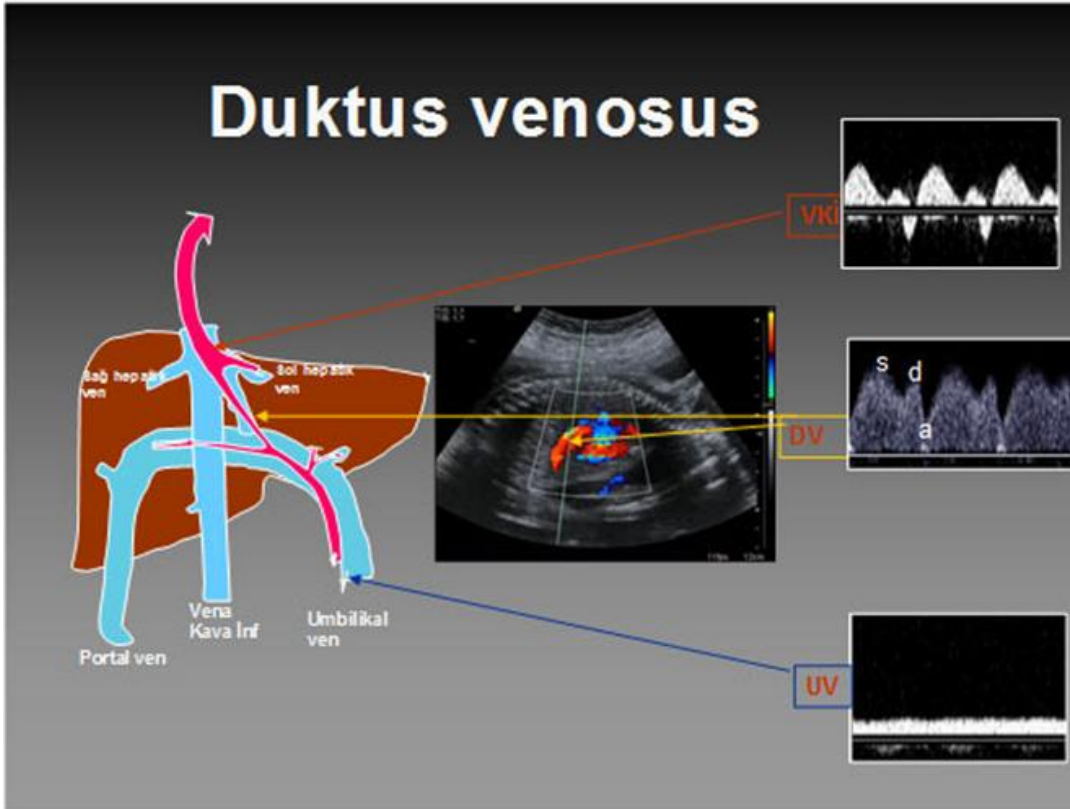
### DUKTUS VENOZUS AKIM PROFİLİNİN BULUNMASI



**Şekil 12. Duktus venozus dalga formları**

Duktus venozus ve akım profilinin bulunması iki boyutlu real-time görüntü haricinde renkli doppler aracılığıyla da mümkündür (Şekil 14). Duktus venozus, üst fetal abdomenin transvers kesitinde, umbilikal venden çıktığı yerde en kolay görüntülenebilir. Renkli Doppler’de, DV’daki nisbeten yüksek akım hızı, onun çevre damarlardan kolayca ayırdedilmesini sağlar (9). Duktus venosus, umbilikal venden gelen oksijenden zengin kanın kalbe ulaşmasını, foramen ovale yoluyla sol atriuma geçtikten sonra koroner ve serebral dolaşıma gitmesini sağlayan özel bir şanttır. Duktus venosus, tüm prekardial venler arasında fetal myokardial hemodinami ve fonksiyonu hakkında en iyi ve en güvenilir, kolay tekrarlanabilir doppler akım spektrumlarını vermektedir (105). Doppler sinyallerinin en hızlı ve en kolay, fetüsün dorsoposterior pozisyonda olduğu durumda saptandığı bilinmektedir. Venöz damar sistemi hakkında hızlı bir

oryantasyonun sağlanabilmesi için, öncelikle v.umblikalisin intrahepatik akım yolunun bulunması gereklidir. Optimal ayarlama ya median sagittal düzlemde ya da fetal abdomenin eğik transversal kesitinde yapılmaktadır (106-109). İntrahepatik v.umblikalisin uzantısında duktus venosusun başlangıcı saptanmaktadır. Çapı nadiren 2mm'yi aşmakta ve seyri boyunca huni şeklinde bir genişleme ile maksimal uzunluğu 20mm olarak saptanmaktadır (110).



Şekil 13. Duktus venosus akım örnekleri (Obstetride Doppler'in kullanımı, Dr. Recep Has, Derleme, TJOD Istanbul web sitesi)



**Şekil 14. Sinus venae portae ve ductus venosus çıkışının birlikte gösterimi. Dorsoposterior vertex prezentasyonu (27.gebelik haftası).**

Renk kodlaması yardımı ile v.umblikalis ile duktus venosus arasındaki kan akım hızları belirgin olarak ortaya konmaktadır. Duktus venosus, içindeki 3-4 kat hızlı kan akım hızları ile ‘Aliasing etkisi’ (Şekil-15) olarak da bilinen renk dönüşümüne neden olmaktadır.

Akım sinyallerinin kaydı için doppler penceresi (sample volume), direkt olarak duktus venosusun başlangıç noktasına (renk dönüşümünün olduğu nokta) yerleştirilir (106, 108).

Doppler penceresi bu sırada sadece damarı örtecek genişlikte tutulmalı, aksi halde yakın komşuluktaki hepatik venler ve v.umblikalise ait akımlar artefaktlara neden olmaktadır. Huni şeklindeki yapısı nedeniyle duktus venosusun akım hızı, başlangıç noktasında bitiş noktasına göre daha yüksektir (111). Optimal bir akım eğrisinin elde edilmesi için doppler açısının 30 derecenin altında tutulması önerilmektedir (111). Duvar filtresi de ultrason cihazına göre 100-125Hz arasında bulunmalıdır.



**Şekil 15. Fetal abdominal median sagittal kesit. Umblikal venlerin (mavi), Duktus venosusa (sarı) boşalışı. Renk değişimi (Alliasing fenomeni) buradaki en yüksek yüksek hızlı bölgeyi yansıtmaktadır. Dorsoposterior vertex prezentasyonu (30.gebelik haftası).**

#### AKIM EĞRİLERİ VE ENDEKSLER

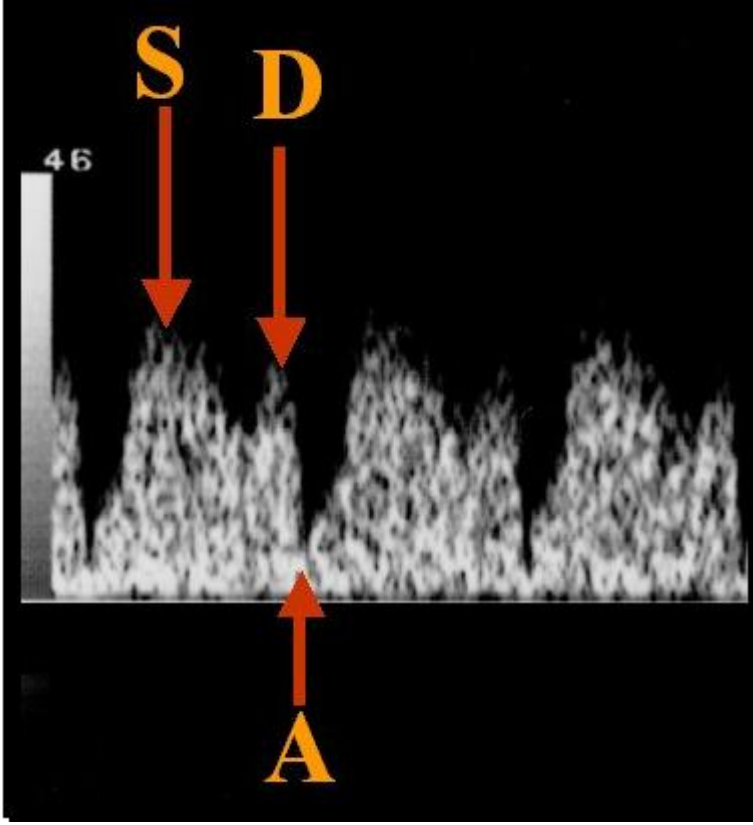
Doppler sonografi tecrübesi yeterli araştırmacılar, vakaların %94'ünde duktus venozusa ait doppler sinyallerini net olarak ortaya koyabilmektedir (106). Duktus venozustaki akım hızları venöz sistemdeki en hızlı akım olarak bilinmekte ve 'strealining effect'den sorumlu tutulmaktadır. Arteryel damar sistemindeki incelemelere analog olarak, duktus venosustaki akım hızlarının gestasyonel yaş, fetal kalp frekansı, fetal solunum ve vücut hareketlerine bağımlı olduğu bilinmektedir (110). 18. ve 40. gebelik haftalarında maksimum akım hızı ortalamaları 65cm/s'den 75cm/s'ye çıkmaktadır (110). Solunum hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak inspirasyon sırasında duktus venosustaki kan akım hızı normalin 2-3 katına çıkabilmektedir.

Pulsed Doppler incelemede en tutarlı ölçümler, DV'un başlangıç ve orta kısımlarından elde edilen FVW'da (Flow Velocity Waveform) yapılabilir (9). Duktus venosusun normal doppler akım eğrisi kalp siklusu sırasında devamlı trifazik bir ileri akım göstermektedir(fatma) İlk akım piki ventriküler sistole karşılık gelir (S dalgası), ikincisi ise ventriküler diastol sırasında oluşur (D dalgası). Bu iki dalgayı takiben geç diastole

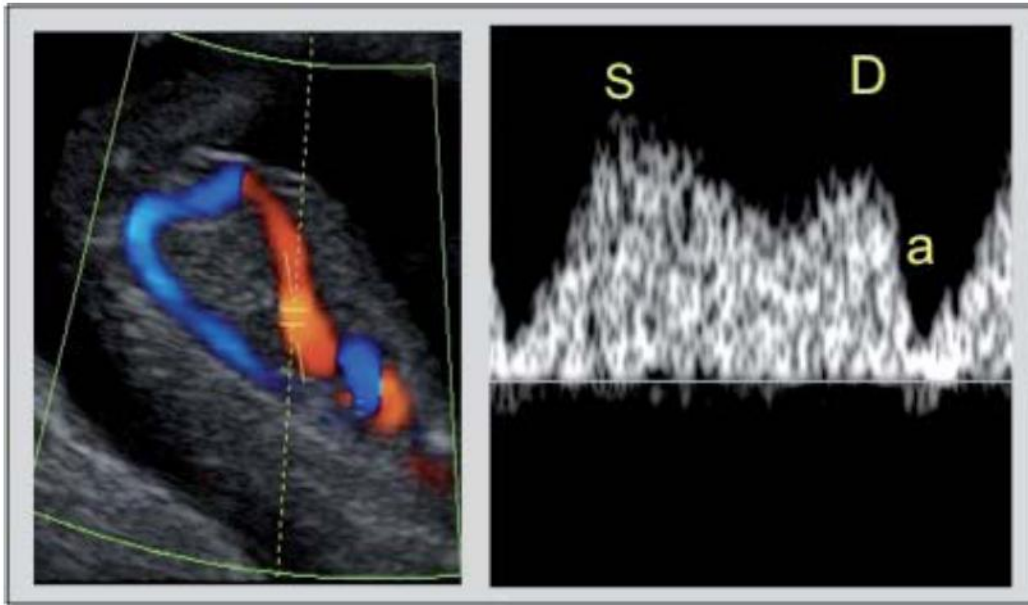
esnasında atrial kontraksiyona denk gelen safhada akım hızı yavaşlaması söz konusudur (a dalgası) (şekil 16). Olguların % 11'inde D dalgası belirgin olmayabilir ve %3'ünde a dalgası görülmeyebilir (11). Vena kava inferiorun tersine, normal fetuslarda atrial kontraksiyon esnasında DV'da ters akım gözlenmez. Bu fazlar hemodinamik olarak zamansal hızlı değişim gösteren umbilikal ven ve sağ atrium arasındaki basınç gradiyentlerini yansıtmaktadır. Duktus venosus ile sağ atrium arasındaki en büyük basınç gradiyenti, ventriküler sistol esnasında oluşmaktadır. Bu AV kapakların bombeleşmesi (ventil yüzeyi) nedeniyle olmakta, bu da ileri akımla atrial doluluğu sonuçlanmaktadır. Bunu takip eden erken diastolde AV kapakların açılmasıyla ventriküllerin pasif dolumu olmaktadır. Bu faz bifazik atrioventriküler akım profilindeki 'e' dalgasına karşılık gelmektedir. Atrial kontraksiyon sırasında (zamansal olarak bu dönem atrioventriküler akım profilindeki a dalgasına karşılık gelmektedir), foramen ovale kapanır ve artakalan atrial kan hacmi aktif olarak sağ ventriküle pompalanır. Bu şekilde enddiastolik sağ ventriküler ve santral venöz basınç ortaya çıkmaktadır .

Düzgün bir FVW elde edilebilmesi için Doppler ölçümleri, fetal hareket ve solunumun olmadığı dönemlerde yapılmalıdır. Duktus venosus FVW'nun değerlendirilmesi için değişik impedans indeksleri önerilmiştir; S/A oranı, venler için pik hız indeksi (the peak velocity index for veins:  $PVIV=[S-A]/D$ ) ve venler için PI ( $PIV=[S-A]/\text{time-averaged maximum velocity}$ ) (9). Ventriküler sistol, erken diastol, atrial kontraksiyon ve impedans indekslerinin gebelik haftalarına göre referans değerleri Hecher ve ark. tarafından yayınlanmıştır (112).





Şekil 16. Duktus venosus akım eğrileri .



Şekil 17. Duktus venosus renkli Doppler'i (sol) ve duktus venosus trifazik dalga formu (sağ): S (sistol), D (diastol), ve a (atrial kontraksiyon).

Fetal hipokside, atrial kontraksiyon sırasında 'a' dalgasının amplitüdünde önemli bir azalma, hatta bazen ters akım izlenmektedir, ancak yüksek sistolik akım hızı değişmemektedir (11). Atrial kontraksiyon sırasındaki akım yavaşlaması, diastol-sonu ventriküler basıncın artmış olması ve miyokardial yetmezliğe bağlanmaktadır. Ancak bunu DV'daki dilatasyon ile açıklayanlar da vardır. DV'da dilatasyon olduğunda, atrial kontraksiyon sırasında akım hızının yavaşladığı, hatta ters akım oluşabildiği ve maksimum sistolik akım hızının ise sabit kaldığı dokümanete edilmiştir (113).

Fetal kardiyak anomalilerde anormal DV FVW'lar görülebilmektedir. Kiserud, 30 kardiyak anomalili fetusun %63'ünde atrial kontraksiyon sırasında akım hızında azalma olduğunu göstermiştir (11). Bu bulgu, izole septal defektlerden çok, ventriküler giriş ve çıkış anomalilerine eşlik etmektedir.

Anemik fetuslarda yapılan bir çalışmada, DV'da kan akım hızı, kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (114). Venöz dönüş ve kardiyak preload'daki artış nedeni ile anemik fetuslarda S/A oranı da yüksek bulunmuştur. Bu değişiklikler, anemik ortamda fetal beyine yeterli oksijen sağlamaya yöneliktir.

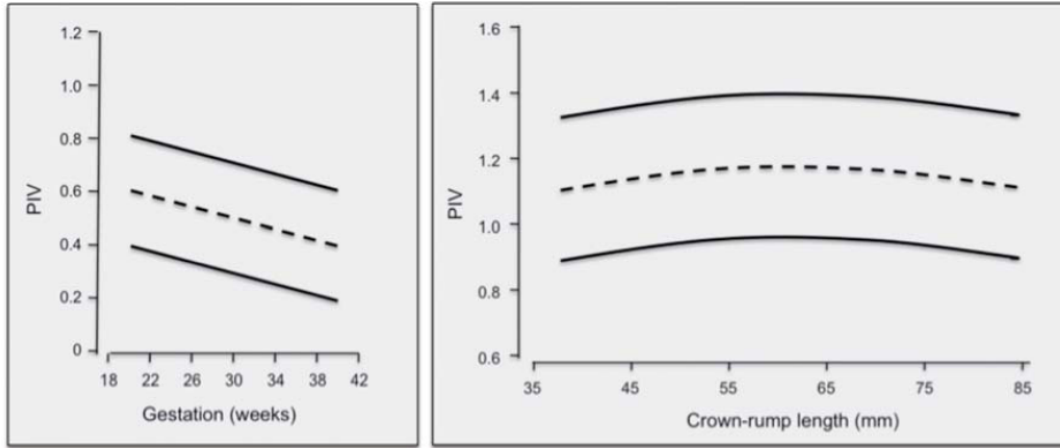
İlk trimesterde kromozomal anomali taramasında DV Doppler incelemesinin kullanılabilirliği öne sürülmüştür (115). Matias ve ark.'nın çalışmasında çeşitli kromozomal anomalisi olan fetusların % 91'inde, sağlıklı fetusların ise % 3'ünde DV kan akımının anormal olduğu bulunmuştur (115).

Fetal asidoz ile DV S/A oranı ve PIV arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (116). Rizzo ve ark. Intrauterine gelişme geriliği (IUGG) olan fetuslarda kardiyotokografide geç deselerasyonlar oluşmadan önceki dönemde, DV S/A oranında progresif bir artış olduğunu belirlemişlerdir ve S/A oranı 95. persantilin üzerinde olan fetuslarda perinatal sonuçlar daha kötü bulunmuştur (117). Baschat ve ark. 236 ağır İUGG olgusunu biofizik profil ve arteriel-venöz Doppler ile izledikleri çalışmalarında, biofizik profildeki kötüleşmeden önceki dönemde arteriyel ve venöz Doppler indekslerinde progresif bir kötüleşme izlemişlerdir; özellikle biofizik profilin bozulmasından önceki 4 gün içinde DV ve umbilikal arterde hızlanmış bir kötüleşme

saptamışlardır (118). Araştırmacılar, ağır İUGG olgularında optimal doğum zamanının belirlenebilmesi için biofizik profil, arteriel ve venöz Doppler incelemelerinin kombine edilmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır (118). Hecher ve ark. 32. haftadan önceki İUGG gebeliklerde, DV'da pulsatilite artışı ve short-term variabilite azalmasının kötü prognostik göstergeler olduğunu ve doğumun gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (119). Müller ve ark. AREDF bulgusu olan fetuslarda, kısa dönem perinatal sonuçlar ile DV-PI ve DV end-diastolik akım hızı arasında önemli korelasyon olduğunu göstermişlerdir (120). İlginç olarak, kısa dönem perinatal sonuçlarla arteriel Doppler (umbilikal arter ve MCA) sonuçları arasında önemli bir korelasyon olmamıştır (120). Müller ve ark. bu sonuçlara dayanarak, özellikle 32. haftanın altındaki İUGG fetusların DV Doppler ölçümleri ile izlenmesi sayesinde, fetal morbidite ve mortalite riski artmadan gebeliğin bir süre daha uzatılabileceği ve böylece perinatal sonuçların iyileştirilebileceği sonucuna varmışlardır.

Hızlar ve indeksler: 1991'den itibaren, Kisured ve arkadaşlarının duktus venozus kan akım hızı paternini tanımlamalarıyla beraber, diğer birçok yazarlar duktus venozus dalga formunun değişik parametreleri üzerine çalışmışlardır. İkinci ve üçüncü trimesterde sistol esnasında (S), erken diastolde (D), ve atrial kontraksiyon esnasında (a) geç diastolde doruk hızlar ölçülmüş ve bu değişkenler gebelik yaşıyla artmıştır (121, 122). The intensity-weighted time-average mean velocity ( $V_m$ ) ve time-averaged maximum velocity ( $Tamx$ ) da gebelik yaşıyla artmaktadır (122). Birinci trimesterde CRL'nin artmasıyla birlikte sistol, diastol, atrial kontraksiyon,  $V_m$  ve  $Tamx$ 'da daha yüksek hızlarla beraber benzer sonuçlar izlenir (123, 124)

Bazı yazarlar duktus venozus dalga formunun değerlendirilmesi için değişik indeksler önermişlerdir. Hecher ve arkadaşları venler için pulsatilite indeksini (PIV)  $(S-a)/Tamx$  olarak ve venler için doruk hız indeksini(PVIV)  $(S-a)/D$  olarak belirlemiş ve 20-40 gebelik haftaları için normal istatistiksel dağılımı tanımlamışlardır (123) (Şekil18). PIV klinik çalışma parametrelerinin en sık kullanılanlarından biri ve güçlü olanıdır (123).



**Şekil 18. 20. ve 40. haftalar arası PIV değerleri (106).**

Başlangıç çalışmalarının 1. Trimesterde gebelik yaşıyla beraber PIV’da azalma göstermesine rağmen (125), Prefumo ve arkadaşları CRL artışı ile birlikte PIV’de anlamlı olmayan bir düşüş gösterdiler (126) ve Teixeira ve arkadaşları CRL 63 mm olana dek PIV’de anlamlı bir artış, bu değerden sonra ise anlamlı bir azalma buldular (124) (Şekil 18).

Duktus venozus dalga formunun kalitatif değerlendirilmesi

2. ve 3. trimesterden farklı olarak, ki bu dönemlerde normal gebeliklerde atrial kontraksiyon esnasında akım her zaman ileri doğrudur, 1. trimesterde a-dalgası sıfır veya ters akım şeklinde olabilir ve bu bulguya daha küçük fetuslarda daha sık rastlanır (127). A-dalgası pozitif-yok veya ters akım şeklinde kalitatif olarak değerlendirilip tanımlanmış ve klinik pratikte kullanıma girmiştir (115).

Duktus venozusta anormal akım

Duktus venozusun anormal Doppler bulguları şu şekilde sınıflandırılabilir:

Direnç artışı (pulsatilité indeksi(venöz), PIV, > 95.persantil)

Bazale yaklaşan ‘a’ dalgası

Ters ‘a’ dalgası (‘a’ dalgasının bazalin altında olması)

Ters ‘a’ dalgası kötü bir bulgudur ve fetal kardiyak dekompanseasyona işaret eder. Uteroplental yetersizlik zemininde ağır hipoksi/asidemi varlığında ortaya çıkabilir.

Fetal büyüme kısıtlılığı nedeniyle takip edilen bir fetusta görüldüğünde acil doğum endikasyonudur. Sağ kalp yükünün arttığı diğer dekompanse durumlarda (örneğin, ikizden ikize transfüzyon sendromundaki alıcı fetusta) görülebilir.

Trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilere sahip fetuslarda 11-13 gebelik haftalarında Duktus venozusta yüksek oranda akıma karşı artmış empedans izlenir. 7 çalışmadan kombine elde edilen verilere göre, öploid fetuslarda %5.2 olarak izlenen anormal duktal akım oranı trizomi 21, 18, 13 ve Turner sendromlu fetuslarda sırasıyla %70.8, %89.3, %81.8 ve %76.9 olarak bulunmuştur (Tablo 3) (115).

Anormal duktal akım insidansının kromozomal anomalilerin diğer 1. trimester sonografik ve biyokimyasal belirteçleriyle ilişkili olup olmadığı ve duktus venozusu belirlemenin kombine 1. trimester tarama performansını ne derece iyileştireceğine dair belirsizlik mevcuttur.

**Tablo 3. Değişik çalışmalarda anormal duktus akımı ile kromozom anomalisi bağlantısı (115)**

Author	N	Normal	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Turner syndrome
Matias <i>et al.</i> 1998	486	13/423 (3.1%)	35/38 (92.1%)	12/12 (100%)	5/7 (71.4%)	2/3 (66.7%)
Antolin <i>et al.</i> 2001	924	39/911 (4.3%)	5/7 (71.4%)	3/3 (100%)	-	1/1 (100%)
Murta <i>et al.</i> 2002	372	7/343 (2.0%)	18/18 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
Zoppi <i>et al.</i> 2002	325	38/292 (13.0%)	14/20 (70.0%)	6/7 (85.7%)	1/1 (100%)	1/3 (33.3%)
Borrell <i>et al.</i> 2003	3,382	162/3,249 (5.0%)	36/48 (75.0%)	-	-	-
Toyama <i>et al.</i> 2004	1,097	69/1,075 (6.4%)	5/7 (71.4%)	3/5 (60.0%)	1/1 (100%)	4/4 (100%)
Prefumo <i>et al.</i> 2005	572	26/497 (5.2%)	18/47 (38.3%)	-	-	-
Total	7,158	354/ 6,790 (5.2%)	131/185 (70.8%)	25/28 (89.3%)	9/11 (81.8%)	10/13 (76.9%)

Kalp ve büyük arter anomalileri konjenital bozuklukların en sık izlenenleridir ve nedeni çocukluk çağı malformasyonları olan ölümlerin yarısından fazlası ve yüksek ölü doğum oranı ile ilişkilidir. Gebeliğin 2. trimesterinde yapılan fetal ekokardiyografi kardiyak anatomiye ve fetal kardiyak bozuklukları belirlemek için doğru yöntemdir. Ekokardiyografi vakit alan, sofistike ekipman ve uzmanlık gerektiren bir yöntem olması nedeniyle sınırlı sayıda özelleşmiş merkezlerde uygulanabilmektedir. Bu merkezlerde muayene edilen hastaların çoğunluğu yüksek risk grubunda olup referans edilen hastalardır. Yüksek riskli grubun seçim kriterleri annenin medikal ve obstetrik

hikayesine dayanır ve maternal DM, teratojen alımı veya ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü gibi faktörleri içerir. Bu hastalarda kardiyak bozukluk riski artmış olmasına rağmen konjenital kalp hastalıklarının çoğunluğu düşük-risk grubundan kaynaklanmaktadır.

1980'lerin sonuna doğru rutin 2. trimester tarama esnasında kalbin 4 odacık görüntüsünü elde etmek için deneme yapılması ve şüpheli bulguları olanların fetal ekokardiyografiye referans edilmesi önerildi. Seçili olmayan popülasyonda yapılan tarama çalışmalarının sonuçları rutin taramaya 4 odacık görüntüsünü dahil etmenin uygulanabilirliğini ancak bu taramanın majör kardiyak defektleri tanımda duyarlılığının yalnızca yaklaşık %25 olduğunu göstermiştir (128). Büyük damar görüntülerinin dahil edilmesi duyarlılığı %50'lere çıkaracaktır ancak uzmanlık gerektiren bu muayene her zaman mümkün olamamaktadır.

Doğumsal kalp hastalıklarının prenatal teşhisi duktus –bağımlı defektler gibi özellikle hemen doğum sonrası medikal veya cerrahi tedavi gerektiren anomalili fetuslar için doğumu özel bir merkezde, en iyi koşullarda planlama imkanı sunar. Bu bebeklerde defektlerin prenatal teşhisi preoperatif ve postoperatif mortaliteye olumlu katkı sağlar. Herhangi bir çalışma ile uzun-dönem etkileri değerlendirilmemiş olmasına rağmen bir diğer potansiyel yararı bebeklerde bozulmuş hemodinamiye sekonder gelişebilecek nörolojik hasarı azaltmaktadır.

## DOĞUMSAL KARDİYAK DEFEKTLERİN PREVALANSI

Doğumsal malformasyonlar ölü doğumların ve neonatal ölümlerin sırasıyla %15 ve %23'ünden sorumludur (CEMACH report, 2008). Doğumsal kalp hastalığı ciddi doğumsal anomalilerin en sık izlenen formu olup çocukluk çağı morbiditesinin en sık sebebidir ve ölü doğum ile neonatal ve çocukluk çağı ölümleri ile sonuçlanır.

Doğumsal kalp hastalıklarının prevalansı her 1000 canlı doğumda yaklaşık 5-10 olup en sık izleneni ventriküler septal defektlerdir (129). Doğumsal kalp hastalıklarının yüksek mortalitesine rağmen, tüm yakalanma oranı yaklaşık %25'tir (130).

## DUKTUS VENOZUS VE KARDİYAK DEFEKTLER

Gebeliğin 11-13. Haftalarında duktus venozusta izlenen anormal akım artmış kromozom anomalisi riski ve kardiyak defektler ile ilişkilidir (131).

Artmış NT(>95 persantil) kalınlığı olan, kromozomu normal 600 fetusun duktus venozus dalga formlarının incelendiği yedi çalışmadan elde edilen kombine verilere göre 29(%4.8) fetusta majör bir kardiyak defekt saptandı ve bunların 28'inde (%96.6) duktus venozusta anormal doppler dalga formları izlendi (tablo 4).

**Tablo 4. Değişik kalp anomalileri ile duktus venozus a dalgası bağlantısı (115)**

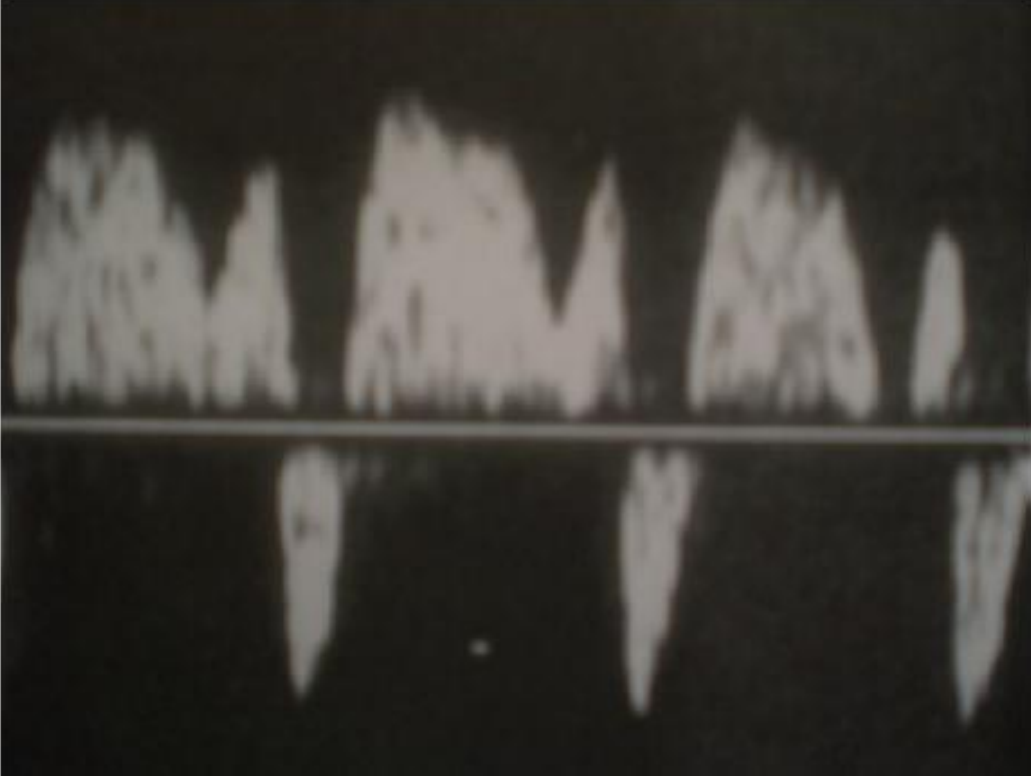
Author	Total	Cardiac defects	Abnormal ductus venosus flow	
			No cardiac defects	Cardiac defects
Matias <i>et al.</i> 1999	142	7 (4.9%)	4/135 (3.0%)	7/7 (100%)
Bilardo <i>et al.</i> 2001	69	4 (6.8%)	19/65 (29.2%)	4/4 (100%)
Murta <i>et al.</i> 2002	16	1 (6.3%)	0/15 (0.0%)	1/1 (100%)
Zoppi <i>et al.</i> 2002	115	2 (1.7%)	30/113 (26.5%)	2/2 (100%)
Haak <i>et al.</i> 2003	22	2 (9.1%)	8/20 (40.0%)	2/2 (100%)
Favre <i>et al.</i> 2003	95	9 (9.5%)	20/86 (23.3%)	9/9 (100%)
Toyama <i>et al.</i> 2004	141	4 (2.8%)	23/137 (16.8%)	3/4 (75%)
Total	600	29 (4.8%)	104/571 (18.2%)	28/29 (96.6%)

## GEBELİK SEYRİ SIRASINDA FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK

### DEĞİŞİKLİKLER

Artan gebelik haftası, plasental direncin azalması ile plasental olgunlaşma sonucunda diastol sonu ventriküler basınçta bir azalmaya neden olmaktadır. Bu özellikle venöz pulsatilite veya preload endekslerinde azalma ile saptanmakta ve esas olarak atrial kontraksiyonlar sırasında akım hızlarındaki artış ile açıklanmaktadır.

Preload endekslerindeki yükseliş, kalpteki yükselmiş diastol sonu ventriküler basıncı göstermektedir. Ağır dolaşım santralizasyonunda (örneğin kronik nutritif plasental yetmezlik veya hipovolemi nedeniyle) hipoksiyle miyokardial yetmezlik oluşmakta ve fetusun sağ kalbinde santral venöz basınç yükselmesi saptanmaktadır. Bu durumda duktus venozusta atrial kontraksiyon sırasında maksimal akım hızları azalmakta hatta ters akıma neden olabilmektedir (Şekil-19) (132-136). Kardiyak total iflas ve dekompanseasyon kendini sinüs bradikardisi yanında sistolik ve erken diastolik antegrad akımın azalması, retrograd geç diastolik akım hızlarının artışı ile göstermektedir.



**Şekil 19. Ciddi pulmoner stenozlu bir fetüste atrial kontraksiyonlar sırasında, duktus venosusda retrograd akım (29. gebelik haftası )**

Gebeliğin 2. ve 3.trimesterinde gizli veya aşikar kalp yetersizliği gelişirse, a dalgası kaybolabilir veya tersine 'reverse' dönebilir. Kromozomal defekt, kalp anomalileri ve gebelik prognozunun kötü olduğu olgularda 10-13 hafta 6 gün arasında anormal duktal akım gözlenir (115). Trizomi 21'li olguların %80'inde ve kromozomu normal olan fetüslerin %5'nde duktus venosus muayenesinde anormal akım varlığı gözlendi (137). Bu bulgular duktus venosus muayenesinin, NT ölçümü ile birleştirildiğinde, Trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırabileceğini düşündürdü. Duktus venosus incelemesi trizomi 21'in erken sonografik taramasının etkinliğini artırmak için NT ölçümüne eklenebilir. Duktal akım muayenesi, zaman alıcı ve tekniği iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir incelemedir. Bu nedenle, ilk trimester taramasında rutin kullanımı zor olmakla birlikte, fetal NT ve anne serumu biyokimyasal testleri ile yapılan tarama sonucu sınırdaki olan olgularda, hastaya ait riskin yeniden değerlendirilmesi amacıyla, bazı özel merkezlerde kullanılabilir.



## İKİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ (GENETİK SONOGRAFİ)

Down sendromlu fetusların ultrasonografisinde gözlenen major fetal anomaliler, kardiyak defektler (AVSD, Membranöz VSD, Aortik koarktasyon, Çift çıkışlı sağ ventrikül, Fallot tetralojisi), duodenal atrezi, kistik higroma ve hidrops fetalidir. Bu bulgular saptandığında trisomi 21 riski anlamlı derecede yükseldiğinden ayrıca risk modifikasyonuna gerek duyulmadan fetal karyotipleme önerilmelidir. Öte yandan normal fetuslarda da sıklıkla görülebilen, çoğunlukla gelip geçici karakterde, fetusun prognozu üzerinde ciddi etkisi olmayan, ancak trisomi 21'li fetuslarda daha sık görüldüğü için Down sendromunun ultrasonografik belirteçleri olarak kabul edilen değişiklikler (soft markers) Down sendromu riski modifikasyonunda kullanılırlar. Bu belirteçlerin en sık kullanılanları arasında ense plisi kalınlığı, hiperekojen barsaklar, ekojenik intrakardiyak odak, kısa ekstremiteler, pyelektazi, hafif derecede ventrikulomegali, geniş pelvik açı, frontal lob kısalığı, klinodaktili, koroit pleksus kisti, tek umbilikal arter sayılabilir. Son yıllarda bu belirteçlere burun kemiğinin yokluğu veya hipoplazisi, fasiyal frontomaksillar açı, prenatal ödem, aberran sağ subklavyen arter, perikardiyal mayi artışı, trikuspid kaçağı, asimetric dört kadran gibi ekler yapılarak işlemin duyarlılığı arttırılmaya çalışılmaktadır.

## **MATERYEL VE METOD**

Çalışma, prospektif kontrollü bir araştırma olarak planlandı. Çalışmaya katılacak olgular, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinataloji Bilim Dalı ve doğum servisine başvuran gebeler arasından seçildi. 650 hasta çalışma kapsamına alındı ve çalışma 24 ay içinde tamamlandı (Temmuz 2008-Temmuz 2010). Gebelere 11-14 ve 20-22 haftalar arasında Doppler Ultrasonografik çalışma yapıldı. Fetal duktus venozus Doppler değerlendirmesi ile gebelik sonuçları (Fetal kardiyak veya nonkardiyak anomali, kromozom anomalisi, İntra Uterin Gelişme Geriliği, Missed Abortus, İntra Uterin Fetal Ölüm) değerlendirildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

- 11-14 veya 20-22 haftalık intakt gebelik
- Duktus venosus Doppler ölçümleri yapılmış olması
- Bilinen gebelik seyri

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Çoğul gebelik
- Duktus venosus akımının ölçülemediği olgular
- Eksik ölçüm ve eksik bilgi

### **DOPPLER USG İNCELEMESİ**

Hastaların duktus venosus doppler ölçümleri 11-14 ve/veya 20-22 gebelik haftasında Doppler USG aleti kullanarak aşağıdaki basamaklar izlenerek yapıldı (3.5-5 MHz konveks transabdominal proba ve kan akımını real time gösterebilen renkli Doppler özelliğine sahip - Philips M2540A En Visor HD – USA).

Duktus venosus ölçüm tekniği;

- Fetus dorsoposterior verteks pozisyonunda iken, baş tarafı hafifçe yükseltilmiş düz muayene masasında yapıldı
- Vena umbilikalıs,duktus venosus ve vena cava inferior görülerek, duktus venosusun vena kava inferiora döküldüğü en yakın yerden,
- 60 dereceden küçük Doppler açısı ve düşük filtre (50Hz) kullanılarak ölçümler yapıldı.

• Kullanılan görüntü büyütmesi fetal toraks ve abdomeni aynı görüntüde içerecek şekilde ayarlandı. Fetal trunkun sağ ventral mid-sagittal görüntüsü ve umbilikal venin, duktus venozusun ve fetal kalbin renkli akım görüntüleri elde edildi. Doppler duplex ultrasonografik örnek volümü, komşu venlerin kontaminasyonunu önlemek için 0,5-1 mm aralığında olacak şekilde düşük tutuldu ve sarımsı alana odaklandı. Prob açısı 30°'den daha düşük tutuldu. A-dalgasının gölgede kalmasının önlenmesi için filtre 50-70 Hz aralığında olacak şekilde düşük frekansa ayarlandı. A-dalgasının daha iyi değerlendirilebilmesinin sağlanması için tarama hızı 2-3cm/sn olarak yüksek hıza ayarlandı. Sonuç olarak yapılan akım değerlendirmesinde a-dalgası pozitif, bulunmayan ve ters akım olarak gruplandı.

•Ters a dalgasının olduğu olgular olarak alınarak bu verinin 3 grup anomali ile bağlantısı araştırıldı.

605 olgunun kayıtlarından yararlanıldı ve bilgileri kayıtlı olmayan olgular telefonla arandı. Tüm hasta yakınlarına standardize edilmiş röportaj formu ile aşağıdaki sorular soruldu:

- 1) Annenin yaşı, obstetrik öyküsü, kronik hastalık varlığı, geçirmiş olduğu operasyonlar, ilaç kullanım hikayesi, alerji varlığı, sigara-alkol alışkanlıkları ve aile öyküsü,
- 2) Gebeliğin nasıl sonuçlandığı (canlı doğum, erken doğum, in utero mort fetus, spontan abort, terminasyon),
- 3) Canlı doğumla sonuçlanan bir gebelikse bebeğe ait doğum bilgileri: doğum kilosu, doğum tarihi, cinsiyeti, doğum şekli,
- 4) Amniosentez, koryon villus biyopsisi yapıp yapılmadığı (eğer yapıldıysa gerekçesi ve sonucu) ,
- 5) Erken dönemde neonatal ex olup olmadığı,
- 6) Kongenital anomali olup olmadığı,
- 7) Kongenital kalp hastalığı olup olmadığı,
- 8) Gebelikte fetuste gelişme geriliği olup olmadığı (IUGG),

Edinilen tüm bilgiler excel tablosuna kaydedildi. Her olgunun USG taraması esnasında, CRL, BPD, NT ölçümleri, fetal kardiyak aktivite varlığı, duktus venosus doppler akım profili, burun kemiği, trikuspid kapak kaçağı, batın ön duvarı ve spinal kolumnun bütünlüğünün değerlendirilmesi, kardiyak ve diğer kongenital anomaliler açısından taraması yapıldı. Patolojik USG bulgularına (NT artışı, burun kemiği yokluğu, duktus venosus doppler akım profilinde anormallik, trikuspid kapakta kaçak gözlenmesi), total uyarlanmış riski ve/veya biyokimyasal riski yüksek olan, ileri anne yaşı olan olgulara ve anomali tespit edilmiş olgulara tanı doğrulama ve karyotipleme amacıyla amniosentez veya koryon villus biyopsisi yapıldı. 10-14 hafta arası koryon villus biyopsisi, 16-20 hafta arası amniosentez yapıldı.

### **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Tüm değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı ve yüzde (n, %) olarak belirtildi. İstatistiksel analizler için çapraz tablolama ve Kappa testi kullanıldı. Duktus venosus akım paterninin, primer sonlanım noktaları olan herhangi bir patoloji, kardiyak anomali, non-kardiyak anomali, kromozom anomalisi ve abortus gelişimi riskinin belirlenmesinde özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı.

## **BULGULAR**

Çalışma dönemi içinde 750 hasta rutin tarama için başvurdu. Çoğul gebelik nedeniyle 21 hasta çalışma dışı bırakıldı. Eksik ölçüm veya verilerin sağlıklı olmaması nedeniyle 28 hasta çalışma dışı bırakıldı. Seksen-altı olgunun doğum ve doğum sonrası bilgilerine ulaşılamadı. Bu hastaların kayıtlarda bulunan adreslerine öncelikle mektup gönderildi. Yanıt alınamayan hastalar tek tek pek çok kez arandı. Sonuç olarak tüm incelemeleri tam olarak yapılabilmiş ve doğum sonrası takibi sağlanabilen 605 hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışma 3 ana çalışma grubunda 4 parametre üzerinden yürütüldü.

1. Yapısal anomaliler
  - a. Kardiyak anomaliler
  - b. Nonkardiyak anomaliler
2. Kromozom anomalileri
3. Doğum kayıpları (missed abortus veya IUMF)

Tablo 1, 2, 3, 4 de bu parametreler özetlenmiştir. Ayrıca sağ ve sağlıklı doğum yapmasına rağmen ters duktus venozus a dalgası saptanan hastalar Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5. Kardiyak anomali saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu**

Kayıt no	Anomali	Gebelik haftası	Duktus venozus a dalgası
4	DORV	23	pozitif a dalgası
30	trunkus	23	pozitif a dalgası
70	VSD + trizomi 7	23	ters a dalgası
79	küçük Muskuler VSD	23	pozitif a dalgası
127	TOF	22	ters a dalgası
161	Pulmoner atrezi	23	pozitif a dalgası
222	TGA	22	ters a dalgası
263	ASD+VSD	13	pozitif a dalgası
345	tek ventrikül	21	pozitif a dalgası
387	AVSD + trisomi 18	24	ters a dalgası
537	ASD	22	pozitif a dalgası
595	ASD + VSD	13	pozitif a dalgası

**Tablo 6. Kromozom anomlalis saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu**

Kayıt no	Anomali	Gebelik haftası	Duktus venozus a dalgası
	trizomi 21	13	ters a dalgası
70	VSD + trizomi 7	23	ters a dalgası
216	trizomi 21	21	ters a dalgası
316	47XXX	13	pozitif a dalgası
387	AVSD + trisomi 18	24	ters a dalgası
406	trisomi 18	22	pozitif a dalgası
497	trizomi 21	14	ters a dalgası
508	trizomi 18	13	ters a dalgası
533	trizomi 21	11	pozitif a dalgası
553	trizomi 18	13	ters a dalgası
599	trisomi 18	12	pozitif a dalgası

**Tablo 7. Nonkardiyak yapısal anomali saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu**

Kayıt no	Anomali	Gebelik haftası	Duktus venozus a dalgası
19	cloaka anomalisi	24	pozitif a dalgası
32	Omfalosele	20	ters a dalgası
148	hidrops fetalis	22	pozitif a dalgası
149	Kontrodizplazi	21	pozitif a dalgası
244	Akciğer kistik malf.	23	pozitif a dalgası
291	dudak yarığı	22	pozitif a dalgası
293	ayakta talipes	12	pozitif a dalgası
310	spina bifida	21	pozitif a dalgası
329		12	pozitif a dalgası
		20	pozitif a dalgası
355	diafragma hernisi	22	pozitif a dalgası
373	pes ekinovarus	22	pozitif a dalgası
		13	pozitif a dalgası
392	spina bifida + meningocele	21	pozitif a dalgası
395	Osteokondral dizplazi	18	pozitif a dalgası
400	spina bifida	22	pozitif a dalgası
402	muskuler distrofi	21	pozitif a dalgası
		14	pozitif a dalgası
404	bilateral ventrikulomegali	14	pozitif a dalgası
410	sakrokosigeal teratom	12	ters a dalgası
443	measistiz + anensefali	13	ters a dalgası
446	kistik adenoid malformasyon	22	pozitif a dalgası
460	megasistis + hidronefroz	23	pozitif a dalgası
478	Akarani	12	ters a dalgası
496	bilateral ventrikulomegali	20	pozitif a dalgası
536	talipes + polikistik böbrek	22	pozitif a dalgası
539	korpus kallozum agenezisi	21	pozitif a dalgası
552	Gastroşizis	14	pozitif a dalgası
567	Omfalosele	13	ters a dalgası
585	Dandy Walker	13	pozitif a dalgası
		22	pozitif a dalgası
588	Hidronefroz	23	pozitif a dalgası
		12	ters a dalgası
593	noromusküler hastalık	14	pozitif a dalgası

**Tablo 8. Düşük ve IUMF saptanan hastalar, inceleme yapılan hafta ve duktus venozus a dalgasının durumu**

Kayıt no	Anomali	Gebelik haftası	Duktus venozus a dalgası
169	missed abortus	20	pozitif a dalgası
315	IUMDF	13	pozitif a dalgası
502	missed abortus	13	ters a dalgası

**Tablo 9. Sağ ve sağlıklı doğum yapmasına rağmen ters duktus venozus a dalgası saptanan hastalar**

Kayıt no		Gebelik haftası	Duktus venozus a dalgası
11	sağlıklı	13	ters a dalgası
		22	ters a dalgası
	sağlıklı	13	ters a dalgası
34	sağlıklı	12	ters a dalgası
35	sağlıklı	12	ters a dalgası
48	sağlıklı	12	ters a dalgası
51	sağlıklı	13	ters a dalgası
		23	pozitif a dalgası
52	sağlıklı	12	ters a dalgası
59	sağlıklı	22	ters a dalgası
		13	ters a dalgası
65	sağlıklı	12	ters a dalgası
69	sağlıklı	12	ters a dalgası
		22	ters a dalgası
107	sağlıklı	12	ters a dalgası
114	sağlıklı	12	ters a dalgası
		22	ters a dalgası
135	sağlıklı	22	pozitif a dalgası
		12	ters a dalgası
178	sağlıklı	21	ters a dalgası
		13	ters a dalgası
227	sağlıklı	12	ters a dalgası
260	sağlıklı	23	pozitif a dalgası
		13	ters a dalgası
268	sağlıklı	12	ters a dalgası
286	sağlıklı	13	ters a dalgası
		23	ters a dalgası
305	sağlıklı	13	ters a dalgası
350	sağlıklı	20	ters a dalgası



## SONUÇLAR

Tablo 6, 7, 8, 9, 10 bu tez çalışmasında değerlendirilen parametrelerin istatistik analiz sonuçlarını göstermektedir. Ayrıca Tablo 11’de çalışmada irdelenen tüm parametrelerin istatistik değerlendirmesinin toplu olarak gözden geçirilmiştir.

**Tablo 10. Herhangi bir patoloji saptanma durumunun duktus venosus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi**

Kappa değeri=0,631 p<0,001		Duktus venozus akım paterni		
		Pozitif n(%)	Reversed n(%)	Toplam n(%)
Herhangi bir patoloji	Yok, n(%)	532 (93,5)	0 (0)	532 (87,9)
	Var, n(%)	37 (6,5)	36 (100)	73 (12,1)
	Toplam, n(%)	569 (100)	36 (100)	605 (100)

Duktus venozus paterninin herhangi bir patoloji gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %49,3, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %93,5 olarak saptandı.

**Tablo 11. Kardiyak anomali saptanma durumunun duktus venosus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi**

Kappa değeri=0,141 p<0,001		Duktus venozus akım paterni		
		Pozitif n(%)	Reversed n(%)	Toplam n(%)
Herhangi bir patoloji	Yok, n(%)	561 (98,6)	32 (88,9)	593 (98)
	Var, n(%)	8 (1,4)	4 (11,1)	12 (2)
	Toplam, n(%)	569 (100)	36 (100)	605 (100)

Duktus venozus paterninin kardiyak anomali gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %33,3, özgüllüğü %94,6, pozitif prediktif değeri %11,1, negatif prediktif değeri %98,6 olarak saptandı.

**Tablo 12. Non-kardiyak anomali saptanma durumunun duktus venosus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi**

Kappa değeri=0,139 p=0,001		Duktus venozus akım paterni		
		Pozitif n(%)	Reversed n(%)	Toplam n(%)
Herhangi bir patoloji	Yok, n(%)	546 (96)	30 (83,3)	576 (95,2)
	Var, n(%)	23 (4)	6 (16,7)	29 (4,8)
	Toplam, n(%)	569 (100)	36 (100)	605 (100)

Duktus venozus paterninin non-kardiyak anomali gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %20,7, özgüllüğü %94,8, pozitif prediktif değeri %16,7, negatif prediktif değeri %96 olarak saptandı.

**Tablo 13. Kromozom anomalisi saptanma durumunun duktus venosus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi**

Kappa değeri=0,278 p<0,001		Duktus venozus akım paterni		
		Pozitif n(%)	Reversed n(%)	Toplam n(%)
Herhangi bir patoloji	Yok, n(%)	565 (99,3)	29 (80,6)	594 (98,2)
	Var, n(%)	4 (0,7)	7 (19,4)	11 (1,8)
	Toplam, n(%)	569 (100)	36 (100)	605 (100)

Duktus venozus paterninin kromozom anomalisi gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %63,6, özgüllüğü %95,1, pozitif prediktif değeri %19,4, negatif prediktif değeri %99,3 olarak saptandı.

**Tablo 14. Abortus gelişmesi durumunun duktus venosus akım paternine göre dağılımı ve Kappa analizi**

Kappa değeri=0,043 p=0,044		Duktus venosus akım paterni		
		Pozitif n(%)	Reversed n(%)	Toplam n(%)
Herhangi bir patoloji	Yok, n(%)	567 (99,6)	35 (97,2)	602 (99,5)
	Var, n(%)	2 (0,4)	1 (2,8)	3 (0,5)
	Toplam, n(%)	569 (100)	36 (100)	605 (100)

Duktus venosus paterninin abortus gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %33,3, özgüllüğü %94,2, pozitif prediktif değeri %2,8, negatif prediktif değeri %99,6 olarak saptandı.

**Tablo 15. Çalışmada irdelenen tüm parametrelerin istatistik değerlendirmesinin toplu olarak gözden geçirilmesi**

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Kappa değeri	P değeri
Tüm anomaliler için	49.3	100	100	93.5	0.631	0.001
Kardiyak	33.3	94.6	11.1	98.6	0.141	0.001
Nonkardiyak	20.7	94.8	16.7	96	0.139	0.001
Kromozom anomalisi	63.6	95.1	19.4	99.3	0.278	0.001
Abortus Gelişimi	33.3	94.2	2.8	99.6	0.043	0.044

## TARTIŞMA

Fetal ultrasonografinin embriyo gelişimindeki anomalileri gösterme açısından önemi tartışılmaz bir gerçektir ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de rutin uygulamaya girmektedir (138, 139, 140, 141). Her olgunun USG taraması esnasında, CRL, BPD, NT ölçümleri, fetal kardiyak aktivite varlığı, duktus venosus doppler akım profili, burun kemiği, batin ön duvarı ve spinal kolumnun bütünlüğünün değerlendirilmesi gibi pek çok parametre araştırılmaktadır. Bu tez çalışmasında elimizde tüm kayıtlar olmasına rağmen yalnızca duktus venozus a dalgası irdelenmiş ve gebelik gidişindeki öngörüsü araştırılmıştır.

Normal şartlarda DV'daki kan akımı tüm kalp siklusu süresince ileri doğru ve bifazik karakterdedir. İlk akım piki ventriküler sistole karşılık gelir (S dalgası), ikincisi ise ventriküler diastol sırasında oluşur (D dalgası). Bu iki dalgayı takiben atrial kontraksiyon sırasında akım hızı yavaşlaması söz konusudur (A dalgası). Olguların %3'ünde a dalgası görülmeyebilir (141). Vena cava inferiorun tersine, normal fetuslarda atrial kontraksiyon esnasında DV'da ters akım gözlenmez. Değişik patolojilerde duktus venozus a dalgasının negatif olması değerlidir. Örneğin fetal hipokside, atrial kontraksiyon sırasında a dalgasının amplitüdünde önemli bir azalma, hatta bazen ters akım izlenmektedir, ancak yüksek sistolik akım hızı değişmemektedir (140). Duktus venozus'ta dilatasyon olduğunda, atrial kontraksiyon sırasında akım hızının yavaşladığı, hatta ters akım oluşabildiği ve maksimum sistolik akım hızının ise sabit kaldığı dokümanite edilmiştir (140, 141). Fetal asidozda da DV S/A oranı ve PIV arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Baschat ve ark. 236 ağır İUGR olgusunu biofizik profil ve arteriel-venöz Doppler ile izledikleri çalışmalarında, biofizik profildeki kötüleşmeden önceki dönemde arteriel ve venöz Doppler indekslerinde progresif bir kötüleşme izlemişlerdir; özellikle biofizik profilin bozulmasından önceki 4 gün içinde DV ve umbilikal arterde hızlanmış bir kötüleşme söz konusudur (). Araştırmacılar, ağır İUGR olgularında optimal doğum zamanının belirlenebilmesi için biofizik profil, arteriel ve venöz Doppler incelemelerinin kombine edilmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır.

Bunun dışında Fetal kardiyak anomalilerde anormal DV akımları görülebilmektedir. En erken çalışmalardan birinde Kiserud, 30 kardiyak anomalili fetusun %63'ünde atrial kontraksiyon sırasında akım hızında azalma olduğunu göstermiştir (142). Bu bulgu, izole septal defektlerden çok, ventriküler giriş ve çıkış anomalilerine eşlik etmektedir. İlk trimesterde kromozomal anomali taramasında DV Doppler incelemesinin kullanılabileceği öne sürülmüştür. Matias ve ark.'nın çalışmasında çeşitli kromozomal anomalisi olan fetusların % 91'inde, sağlıklı fetusların ise % 3'ünde DV kan akımının anormal olduğu bulunmuştur (143).

Bu tez çalışmasında 1. ve 2. Trimester fetal duktus venozus doppler ultrasonografi bulgularının değerlendirilerek gebelik sonuçlarının öngörülmesi ve fetal anomaliler ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle gebelik sonuçları doğrudan görüşme veya telefon ile öğrenilen 605 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma başlangıçta gerek 1. trimester, gerek 2. trimester için ayrı ayrı değerlendirme yapılmak üzere planlanmıştır. Ancak belirli gruplarda deneklerin sayısal olarak yetersizliği buna istatistiksel olarak izin vermemiştir. Örneğin missed abortus veya in utero mort fetal saptanan 3 hasta mevcuttur ve 2 olguda 13 haftada, 1 olguda 20 haftada olay gerçekleşmiştir. O nedenle 2 ayrı istatistik inceleme sağlıklı yapılamamaktadır. Ayrıca çalışma yapılan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı bir referans merkezidir. Örneğin kardiyak anomali saptanan 12 hastanın yalnızca ikisi birinci trimester'de görülmüştür. Bunun muhtemel nedeni dış merkezlerde konulan ön tanı sonrasında hastaların ileri perinatolojik takibi için kliniğimize gönderilmesidir. O nedenle istatistik çalışma birinci veya ikinci trimester döneminde saptanmış "herhangi bir patoloji" üzerinden yapılmıştır.

Öncelikle duktus venozus a dalgası negatif olmasına rağmen sağ ve sağlıklı doğum yapan hasta sayısı 20 dir (%3.3). Değişik kaynaklar incelendiğinde bu oran uyumludur. Maiz ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları incelemede 10120 denek arasında oran %3.7 olarak bildirilmiştir (144). Aynı oran Grande tarafından bildirilen seride %1.8'dir (145).

Çalışmada anomalilerin sağlıklı irdelenmesi için 3 ana grup oluşturulmuştur: Fetal anomaliler, kromozom anomalileri ve gebelik kayıpları. Fetal anomaliler ise kardiyak ve nonkardiyak anomaliler olarak 2 ana grupta irdelenmiştir. Bu konuda en klasik çalışma King's College Hospital Birthright Research Centre for Fetal Medicine'dan Nicolaides ekibi tarafından yayınlanmıştır ve sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 16).

**Tablo 16.**

Prognoz	n	Negatif a-dalgası
Normal seyir	10,120	%3,7
Fetal ölüm	185	%10,8*
Kromozom anomalisi	95	%62,1*
Kardiyak defekt	20	%25*
Nonkardiyak defekt	70	%4,3

- $p < .001$  (normal seyir gösteren grup ile karşılaştırma)
- *Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH'den uyarlanmıştır. (Screening for Adverse Pregnancy Outcome by Ductus Venosus Doppler at 11–13+6 Weeks of Gestation. Obstet Gynecol 2008;112:598–605) (144)*

Bizim çalışmamızda en dikkat çekici olan duktus venozus a dalgasının negatif olmasının “herhangi bir patolojiyi göstermede” oldukça anlamlı olmasıdır. (Kappa değeri 0.631, P değeri 0.001, duyarlılığı %49,3, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %93,5). Bu değerlendirme şu ana kadar bir başka çalışmada bildirilmemiştir. Pratik uygulamada bu verinin değeri şudur: Her ne kadar duktus venozus a dalgasının negatif olması sağ sağlıklı doğan bebeklerin % 3-5 arasındaki bir kısmında hatalı pozitif değer verse de klinisyeni gebelik seyri ve herhangi bir patoloji gelişmesi açısından uyarmalıdır.

Konjenital kalp hastalıklarının prevalansı her 1000 canlı doğumda yaklaşık 5-10 olup en sık izleneni ventriküler septal defektlerdir (EURO-PERİSTAT project) (146).

Konjenital malformasyonlar ölüdoğumların ve neonatal ölümlerin sırasıyla %15 ve %23'ünden sorumludur (CEMACH report, 2008). Konjenital kalp hastalığı ciddi konjenital anomalilerin en sık izlenen formu olup çocukluk çağı morbiditesinin en sık sebebidir ve ölü doğum ile neonatal ve çocukluk çağı ölümleri ile sonuçlanır. Gebeliğin 11-13. Haftalarında duktus venozusta izlenen anormal akım ise artmış kromozom anomalisi riski ve kardiyak defektler ile ilişkilidir (147, 148).

Bu çalışmada saptanan ikinci önemli gözlem kardiyak anomaliler ile duktus venozus a dalgası bağlantısıdır. 605 hastalık seride 9 hastada küçük musküler VSD den kompleks kardik anomalilere kadar uzanan boyutta anomali saptanmıştır. Öncelikle doğmuş bebeklerde kalp anomalisi olasılığı toplumda %0.5-1 kabul edilirse, 605 hastalık bu seride 6 bebek kalp anomalisi ile doğmuştur. Bu oran genel istatistik bilgileri ile uyumludur. Bu çalışmada duktus venozus paterninin kardiyak anomali gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %33,3, özgüllüğü %94,6, pozitif prediktif değeri %11,1, negatif prediktif değeri %98,6 olarak saptandı (Kappa 0.141, p <0.001). Maiz tarafından 2008 yılında bildirilen bir metaanalizde 8 çalışmada 791 olgu incelenmiştir (Tablo 17). Toplam seride kalp anomalisi görülme olasılığı %5.7 dir ve olguların %86.7'sinde anormal duktus venozus akımı saptanmıştır (144). Bizim çalışmamız dizayn olarak tek başına duktus venozus a dalgası negatifliğinin doğum öngörüsündeki yerini irdelemek amacıyla planlanmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunda NT ile DV kombine edilmiştir ve duyarlılık yükselmektedir. Kalp anomalisi saptanan 12 olgunun dördünde reverse a dalgası saptanmıştır ve istatistik olarak anlamlıdır.

**Tablo 17.**

Yazar	Toplam	Kardiyak defekt (%)	Anormal a dalgası	
			Kardiyak defekt yok (%)	Kardiyak defekt (%)
Matias, 1999	142	4,9	3	100
Bilardo, 2001	69	5,8	29,2	100
Murta, 2002	16	6,3	0	100
Zoppi, 2002	115	1,7	26,5	100
Haak, 2003	22	9,1	40	100
Favre,2003	95	9,5	23,3	100
Toyama, 2004	141	2,8	16,8	75
Maiz, 2008	191	8,4	22,9	68,8
<b>Toplam</b>	<b>791</b>	<b>5,7</b>	<b>19,3</b>	<b>86,7</b>

Maiz N, Nicolaidis KH'den uyarlanmıştır. (*Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. Fetal Diagn Ther. 2010;28(2):65-71*)

Bu metanalizden sonra kardiyak ve nonkardiyak yapısal anomaliler ile duktus venozus akım karakteri arasındaki bağlantıyı araştıran bir büyük çalışma 2012 yılında yayınlanmıştır. Grande ve arkadaşları 13723 olguyu incelemişler ve 44 kardiyak defekt saptamışlardır. Bu olguların 14'ünde duktus venozus a dalgası negatifliği bildirmişlerdir (145)

605 hastanın incelendiği bu çalışmada nonkardiyak yapısal anomali tanımı altında toplanan hasta sayısı 29 dur ve bulgular bölümünde tablo 3 de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Duktus venozus paterninin non-kardiyak anomali gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %20,7, özgüllüğü %94,8, pozitif prediktif değeri %16,7, negatif prediktif değeri %96'dir (Kappa değeri=0,139, p=0,001). Bu bulgular Grande ve



arkadaşları tarafından bildirilen geniş serinin sonuçları ile uyumludur. Kardiyak anomalileri de içeren tüm seri incelendiğinde %17 olguda duktus venozusta negatif dalga saptanmıştır. Bu oran sağ sağlıklı bebeklerde yalnızca %1.8 olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada nonkardiyak yapısal anomaliler için NT veya duktus venozus a dalgası negatifliği ayrı ayrı bildirilmemiştir ve tek başına a dalgasının prediktif değeri anlaşılamamaktadır. Ancak toplam seride 190 yapısal anomali bildirilmiştir ve 44 kardiyak anomali bulunmaktadır. Tüm seride negatif duktus venozus duyarlılığı %52'dir. Buna karşın Maiz ve Nicolaidis tarafından bildirilen 10120 hastalık seride duktus venozus negatif dalgasının nonkardiyak anomali öngörüsünde duyarlı olmadığı bildirilmiştir (144).

Trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilere sahip fetuslarda 11-13 gebelik haftalarında Duktus venozusta yüksek oranda akıma karşı artmış empedans izlenir. 8 çalışmadan kombine elde edilen verilere göre, öploid fetuslarda %3.7 olarak izlenen anormal duktal akım oranı trizomi 21, 18, 13 ve Turner sendromlu fetuslarda sırasıyla %69.1, 71.9, 64.5 ve 75.0 olarak bulunmuştur (148). Bu çalışmada duktus venozus paterninin kromozom anomalisi gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %63,6, özgüllüğü %95,1, pozitif prediktif değeri %19,4, negatif prediktif değeri %99,3 olarak saptandı (Kappa 0.278, p=0.001). 11-14. hafta arasında 7 olguda, 22-14. hafta arasında 4 olguda kromozom anomalisi tanısı konulmuştur ve 7 olguda anormal duktus venozus akım paterni gözlenmiştir. Bu çalışma alt grupları incelendiğinde duktus venozus a dalgası negatif olmasının en değerli olduğu grup kromozom anomalileridir. Maiz ve arkadaşları tarafından bir kollektif analizde kromozom anomalileri içinde duktus venozus a dalgası negatifliği %55.6-76.2 arasında bildirilmiştir (148). Bu veriler bizim bulgularımız ile uyumludur (%63.6). Elde edilen bu bulgular sonrası kromozom anomalisi saptanan dokuzuna tanı sonrası tıbbi tahliye uygulanmıştır. Kalan 2 hastadan biri 14 haftada erken membran rüptürü sonrası indüksiyon ile doğurtulmuştur. Son hasta 33. haftada sezeryan ile doğurtulmuş, ancak 2 gün sonra kaybedilmiştir.

**Tablo 18.**

<b>Yazar</b>	<b>No</b>	<b>Normal (%)</b>	<b>Trisomi 21 (%)</b>	<b>Trizomi 18 (%)</b>	<b>Trizomi 13 (%)</b>	<b>Turner (%)</b>	<b>Diğerleri (%)</b>
Matias, 1998	486	3,1	92,1	100	71,4	66,7	100
Antolin, 2001	924	4,3	71,4	100		100	50
Murta, 2002	372	2,0	100	100	100	100	50
Zoppi, 2002	325	13,0	70	85,7	100	33,3	50
Borrell, 2003	3382	5,0	75				50
Toyama, 2004	1097	6,4	71,4	60	100	100	
Prefumo, 2005	572	5,2	38,3				40
Maiz, 2009	19800	3,2	66,4	58,3	55	75	
<b>Toplam</b>	<b>26958</b>	<b>3,7</b>	<b>69,1</b>	<b>71,9</b>	<b>64,5</b>	<b>76,2</b>	<b>55,6</b>

Maiz N, Nicolaides KH'den uyarlanmıştır. (*Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. Fetal Diagn Ther. 2010;28(2):65-71*)

Kardiyak ve kromozom anomalileri dışında duktus venozus a dalgası negatifliğinin düşük ve IUMF ile bağlantılı olduğuna yönelik kanıtlar vardır. Maiz ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmada duktus venozus a dalgası negatif olan olgularda %10.8 oranında fetüs ölümü bildirmişlerdir ve bu dalga negatif olmasına rağmen sağlıklı doğan bebeklerle karşılaştırıldığında (%3.7) aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Daha önce belirtildiği gibi Baschat ve ark. 236 ağır İUGR olgusunu biofizik profil ve arteriel-venöz Doppler ile izledikleri çalışmalarında, biofizik profildeki kötüleşmeden önceki dönemde arteriel ve venöz Doppler indekslerinde progresif bir kötüleşme izlemişlerdir ve DV ve

umbilikal arterde hızlanmış bir kötüleşme söz konusudur (118). Bu bulgular bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Duktus venozus paterninin abortus gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığı %33,3, özgüllüğü %94,2, pozitif prediktif değeri %2,8, negatif prediktif değeri %99,6 olarak saptanmıştır (Kappa değeri=0,043, p=0,044). Burada istatistiksel olarak anlamlı olsa da değer sınırdadır ve denek sayısının yalnızca 3 olması yetersizdir. Kaybedilen 3 bebekten birinde a dalgası negatif bulunmuştur. Akolekar ve arkadaşları da duktus venozus a dalgası negatifliğinin missed abortus ve IUMF gelişiminde risk faktörü olduğunu bildirmektedir (149).

## SONUÇ

Bu çalışmada amacımız, 1. ve 2. Trimester fetal duktus venozus doppler ultrasonografi bulgularını değerlendirilerek gebelik sonuçlarının öngörülmesi ve fetal anomaliler ile ilişkilendirilmesidir. Bu şekilde patolojileri en erken dönemde tanımak, risk grubunu belirlemek ve gerek profilaksisi gerekse takibi için en uygun koşulları sağlamaktır.

Çalışmamızda, duktus venozus a dalgası negatifliğinin fetal anomaliler (kardiyak ve nonkardiyak anomaliler olarak 2 ana grupta irdelenmiştir), kromozom anomalileri ve gebelik kayıpları üzerinde belirleyiciliğini araştırdık. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, kappa değeri ve p değeri tüm grup için ve 4 alt grup için ayrı ayrı hesaplandı. Gebelik 1. veya 2. trimester’inde saptanan negatif a dalgasının herhangi bir patoloji (Kappa=0.631;  $p<0.001$ ), kardiyak anomaliler (Kappa=0.141;  $p<0.001$ ), nonkardiyak anomaliler (Kappa=0.139;  $p=0.001$ ), kromozom anomalileri (Kappa=0.278;  $p<0.001$ ), ve gebelik kayıpları (Kappa=0.043;  $p=0,044$ ) öngörüsünde belirleyici olacağı kanısına varılmıştır.

Duktus venozus akım paterni sonucunun, maternal yaş, fetal nukal translusens, maternal serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A değerleri ile kombine edilerek yapılacak risk değerlendirmesi daha anlamlı sonuçlar verecektir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği çok merkezli çalışmalar, kanıt düzeyi daha yüksek veriler ortaya koyacaktır.

## ÖZET

**Amaç:** 1. ve 2. Trimester fetal duktus venozus doppler ultrasonografi bulgularının değerlendirilerek gebelik sonuçlarının öngörülmesi ve fetal anomaliler ile ilişkilendirilmesi

**Materyal Metod:** Prospektif, kontrollü bir çalışma olarak, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'na 1. ve 2. trimesterde rutin antenatal takip için başvuran 605 gebe üzerinde, duktus venozus Doppler bulguları ve akım formları, bulunan değerlerin fetal anomaliler ile korelasyonu incelendi.

**Bulgular:** 605 gebenin sonuçları incelendi. 19 olguda sağ sağlıklı doğuma rağmen negatif a dalgası saptandı. 12 kardiyak anomali, 29 nonkardiyak anomali, 11 kromozom anomalisi ve 3 missed abortus saptandı. Gebelik 1. veya 2. trimestir'inde saptanan negatif a dalgasının kardiyak anomaliler ( $p=0.001$ ), nonkardiyak anomaliler ( $p=0.001$ ), kromozom anomalileri ( $p=0.001$ ), ve gebelik kayıpları ( $p=0,044$ ) öngöründe belirleyici olacağı kanısına varıldı.

**Sonuç:** İlk veya 2. trimesterde duktus venozus a dalgası negatifliğinin fetal anomali veya missed abortus ön görüşünde yeri olduğunu ortaya konuldu.

## SUMMARY

### **Evaluation of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> Trimester Fetal Ductus Venosus Doppler Ultrasonography Findings for Adverse Pregnancy Outcome and Fetal Defects**

**Objective:** We aimed to determine whether 1st and 2nd trimester fetal ductus venosus Doppler ultrasonography findings reveal outcome for fetal defects and adverse pregnancy outcome.

**Methods:** In this prospective controlled study 605 normal singleton pregnancies were assessed by color and pulsed Doppler during 11-14 weeks and 20-22 weeks of gestation. Ductus venosus Doppler ultrasonography findings and flow velocity waveforms were evaluated and their correlation with adverse pregnancy outcome and fetal defects were assessed.

**Results:** The data of 605 normal singleton pregnancies were assessed. In 19 cases reverse ductus venosus a waveform was detected despite healthy labor. 12 cardiac defects, 29 non-cardiac anomaly, 11 chromosomal abnormality and 3 missed abortion were detected. Reverse ductus venosus a waveform detected at 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> trimester was associated with cardiac defects ( $p=0.001$ ), non-cardiac defects ( $p=0.001$ ), chromosomal abnormality ( $p=0.001$ ) and missed abortion ( $p=0.044$ ).

**Conclusion:** 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> trimester reverse ductus venosus a waveform was found to be associated with fetal anomaly and missed abortion.

## KAYNAKLAR

- 1- Akyürek CN, Çelik Ç, Haberal A. 1. Trimester fetal anomali tarama testleri. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2006 : 381-399.
- 2- Fitzgerald DE, Drumm JE: Noninvaziv measurement of the Fetal circulation using ultrasound: A new method. Brit. Med. J.2 (1977) 1450-1451
- 3- ACOG Committee Opinion: Down Syndrome Screening. Publication No. 141, 1994, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
- 4- Lynch L, Berkowitz RL: Amniocentesis, Skin Biopsy, Umbilical Cord Blood Sampling in the Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. in Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ.(eds): Medicine of the Fetus and Mother. Philadelphia. JB. Lippincott, 1992, pp 641-652.
- 5- Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaidis KH. Screening for Adverse Pregnancy Outcome by Ductus Venosus Doppler at 11–13+6 Weeks of Gestation. Obstet Gynecol 2008;112:598–605.
- 6- Moore KL, Persaud TVN. The developing human: Clinically oriented embryology, 6th Edn. Philadelphia: WB Saunders,1998: 349–404.
- 7- Blaas HG: The Embryonic Examination. Ultrasound studies on the development of the human embryo. Tapir 1999, pp: 15-105.
- 8- Gembruch U, Knopfle G, Chatterijee M, Blad R, Hansmann M. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two dimensional and Doppler echocardiography. Obstet Gynecol 1990;75: 496-498.
- 9- Tekay A, Campbell S. Doppler ultrasonography in obstetrics. In: Callen PW (Ed). Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia, W.B.Saunders; 2000; p: 677-723.

- 10- Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad SM. Blood flow and degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000a;182:147-53.
- 11- Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 139-47 27.
- 12- Kiserud T, Hellevik LR, Eik-Nes SH, Angelsen BAJ, Blaas H-G. Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 1994a;20:225-32.
- 13- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity wave forms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:441-5.
- 14- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus-a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J Matern Fetal Invest* 1992;2:5-11.
- 15- Kiserud T, Rasmusen S. Ultrasound assesment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:119-24.
- 16- Lind J, Wegelius C. Angiocardiographic studies on the human foetal circulation; a preliminary report. *Pediatrics* 1949;391-400.
- 17- Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flow in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1978;42:426-33.
- 18- Coceani F, Adeagbo AS, Cutz E, Olley PM. Autonomic mechanisms in the ductus venosus of the lamb. *Am J Physiol.* 1984;247:H17-24.



- 19- Kisured T, Ozaki T, Nishina H, Rodeck C, Hanson MA. Effect of NO, phenylephrine and hypoxemia on the ductus venosus diameter in the fetal sheep. *Am J Physiol* 2000b;279:H1166-71.
- 20- Adeagbo AS, Coceani F, Olley PM. The response of the lamb ductus venosus to prostoglandins and inhibitors of prostoglandin and thromboxane synthesis. *Circ Res* 1982;51:580-6.
- 21- Kisured T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004;24:1049-59.
- 22- D'Alton ME, DeCherney AH: Prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 1993; 328: 114-20.
- 23- Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A et al: Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis.* 1992; 12: 9-18.
- 24- Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL. *Obstetrics, normal & problem pregnancies.* 3rd edition. New-York: Churchill Livingstone Inc, 1996:p.284-303.
- 25- Connor JM and Smith MF. *Essential medical genetics.* 5th ed. Oxford, Eng: Blackwell Science, 1997:p.236-238.
- 26- Connor JM and Smith MF. *Essential medical genetics.* 5th ed. Oxford, Eng: Blackwell Science, 1997:p.116-129.
- 27- Balcı S. Kromozom Hastalıkları. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Ankara: Medical Network, 2001: 149-156.
- 28- Lister TJ, Frota O: Recurrence risks for Down syndrome. *Hum Genet.* 1980; 55: 203- 8.

- 29- Grandjean H, Sarramon MF: Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173: 16-9.
- 30- Balcı S. Kromozom Hastalıkları. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. (Editörler). Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji'de. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.s.149-156.
- 31- FitzSimmons J, Droste S, Shephard TH, Pascoe-Mason J, Chinn A, Mack LA. Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1989;161(5):1174-7.
- 32- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 1992;340(8821):704-7.
- 33- Apak MY. Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T.(Editörler). Pediatri'de. 3. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.135-162.
- 34- Beksaç MS. Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler, in: Beksaç MS (Ed). Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Ankara: Medical Network, 1996: 45-52.
- 35- Wald N, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down sendrome. BMJ 1992;305:28.
- 36- Cuckle H, Lilford RJ, Teisner, Holding S, Grudzinskas JG. Pregnancy associated plasma protein A in Down sendrome. BMJ 1992;305:425.
- 37- Grudzinskas JG, Chard T. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. Lancet 1997;350(9091):1630.

- 38- Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999;23(5):359-68.
- 39- Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Farzaneh F, Nicolaides KH. Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from. *Placenta* 1996;17(1):33-6.
- 40- Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, H Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20(5):411-6.
- 41- Spencer K. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;19(11):1065-6.
- 42- Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20(8):673-5.
- 43- Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7(9):623-30.
- 44- Yıldırım NB, Laleli B. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. (Editörler). *Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*'de. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.s.201-212.
- 45- Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Cord serum alpha-fetoprotein and Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(4):408-10.
- 46- Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Maternal serum alphafetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;1(8383):926-9.

- 47- Jameson JL, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev* 1993;14(2):203-21.
- 48- Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Bergert ER, et al. The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG). III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology* 1991;129(3):1559-67.
- 49- Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, Van Steirteghem A, Williamson R, Akhurst R. Chorionic gonadotrophin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. *Hum Reprod* 1988;3(7):909-14.
- 50- Rothman PA, Chao VA, Taylor MR, Kuhn RW, Jaffe RB, Taylor RN. Extraplacental human fetal tissues express mRNA transcripts encoding the human chorionic gonadotropin-beta subunit protein. *Mol Reprod Dev* 1992;33(1):1-6.
- 51- Stewart MO, Whittaker PG, Persson B, Hanson U, Lind T. A longitudinal study of circulating progesterone, oestradiol, hCG and hPL during pregnancy in type 1 diabetic mothers. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(4):415-23.
- 52- Altıntaş A, Demir C. Gebelik endokrinolojisi. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Eds) (Çeviri Editörü: Erk A). *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite'de*. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;1996.s.251-289.
- 53- Frendo JL, Muller F. Placenta and trisomy 21. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29(7-8):538-44.
- 54- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.

- 55- Stewart T, Malone F. Ultrasonography screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999;23:381-94.
- 56- Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2001;25(1):32-7.
- 57- Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):420-3.
- 58- Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(1):15-9.
- 59- Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000;107(10):1271-5.
- 60- Sijnders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-46.
- 61- Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(4):324-6.
- 62- Ermis H. 11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. *Jinekoloji Obstetrik* 2002; 12 :337-42.

- 63- Pandya P. Nuchal Translucensi ve kromozomal anomaliler. In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM.(Eds) (Çeviri: Ermiş BH). 11-14. Gebelik haftası ultrasonu, Fetal anomalilerin tanısı. İstanbul: Parthenon Publishing; 2003:3-29.
- 64- Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(3):192-5.
- 65- Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):156-61.
- 66- Fukada Y, Yasumizu T, Takizawa M, Amemiya A, Hoshi K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in the first and early second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(10):913-6.
- 67- Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003;9(2):175-84.
- 68- Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. (Editörler). *Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*'de. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.s.232-241.
- 69- Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996;16(4):342-4.
- 70- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nikolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchaltranslucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352(9125):343-6.
- 71- Azar GB, Snijders RJ, Gosden C, Nicolaides KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1991;6(1-2):46-57.

- 72- Lembed A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji. 2001. P.232-42.
- 73- Fetal Medicine Foundation. Guideliness for the measurement of nuchal translucency 2003.
- 74- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snidjers R, Nicolaides K. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet.Gynecol* 1997;10:242-46.
- 75- Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, Johnson A, Silver RK, Pergament E, Filkins K, Hogge WA, Wilson RD, Jackson LG. Elevated first trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005;192:1357-61.
- 76- Small M, Copel JA. Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004;25: 210–222.
- 77- Hook EB. Chromosome abnormalities; Prevalence, risks and recurrence. In: Brock DIH, Rodeck CH, Ferguson-Smith A Eds. Prenatal diagnosis and screening. Edinburg: Longman Group UK Limited, 1992; 351-392.
- 78- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *Lancet*, 1992; 340: 1237-1244.
- 79- Oğur G. Genetik Hastalıklarda Prenatal Tanı. In Saraçoğlu F Ed. Fetal Tanı ve Tedavi. 1.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1998 :15-42.
- 80- N. Maiz Elizaran, First trimester assessment of ductus venosus in screening for fetal chromosomal and cardiac defects. For the degree of European Doctor in Medicine. January 2010. King's College, University of London, England.

- 81- Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. Ladescendance des meres trisomiques 21 J Genet Hum 1973; 21:187.
- 82- Drugan A, Johnson MP, Evans MI: Principle of inheritance. in Evans MI (Ed). Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Appleton & Lange. Connecticut, 1992; 3-24.
- 83- D'Alton M: Prenatal Diagnostic Procedures. Seminars in Perinatology,18,140-162, 1994.
- 84- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: Genetic Conseling and Prenatal Diagnosis. in Simpson JL. (ed): Normal and Problem Pregnancies. New York. Churcill Livingstone, 1996, pp 215-248.
- 85- Rotmensch S, Copel JA, Hobbins JC. Introduction to doppler velocimetry in obstetrics. Clinics of North America 1991;18: 4.
- 86- Trudinger BJ. Obstetric doppler applications In: Fleischer AC, Romero R, Manning FA, et al (eds). The Principles and Practice of Ultrasonography in obstetrics and Gynecology, Appleton and lange, Fourth ed. 1991;12: 173.
- 87- Rightmire DA. Clinical Doppler Ultrasonography: Uterine and umbilical blood flow. Clinical Obstet and Gynecol 1998;31: 1.
- 88- Kremkau FW: Doppler ultrasound: Principles and instruments. Philadelphia, WB Saunders.1990.
- 89- Kremkau FW. Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments, 4th ed. Philadeiphia: Saunders; 1993:240-249.
- 90- Maulik D. Principles of Doppier signal processing and hemodynamic analysis. in: Copel JA, Reed KL, eds. Doppier Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. New York: Raven;1995;1:1-18.



- 91- Hannan CR, Menticoglou SM, Manning FA, et al. Doppler ultrasound in obstetrics—An overview of practical applications. YSOGC. 1994;Aug:2043–2054.
- 92- Eik-Nes SH, Marshal K, Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol.* 1984; 10:329–337.
- 93- Gill RW. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. *Ultrasound Med Biol.* 1979;5:223-235.
- 94- Stuart B, Drumrn J, Pitzgerald DE, et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:780-785.
- 95- Gosling R, King D. Ultrasonic angiography. in: Hascus AW, Adamson L, eds. *Arteries and Veins.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975;61-98.
- 96- Lingman G, Gennser G, Marsal K. Ultrasonic measurements of the blood velocity and pulsatile diameter changes in the fetal descending aorta. in: Rolfe P, ed. *Fetal Physiological Measurements.* London: Butterworths; 1986;206-210.
- 97- Duck FA, Martin K: Trends in diagnostic ultrasound exposure. *Phys Med Biol* 36 (1991)1432.
- 98- European Federation of societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB): Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. March 1998. *Europ. J. Ultrasound* 8(1998) 67-68.
- 99- Schmidt W. Kurjak A.(ed) :*Farbdopplersonographie in Gynakologie und Geburtshilfe:* 2001 Georg Thieme Verlag. (Çev(ed): Ertan A.K, Tanrıverdi H.A)

- 100- Pirhonen JP, Erkkola RU. Uterine and umbilical flow velocity waveforms in the supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76: 176.
- 101- Eik-Nes SH, Marsal K, Brubaak AU, et al. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow in aorta and umbilical vein: Influence of fetal breathing movements *Adv. Ultrasound* 1982;2: 233
- 102- Wladimiroff JW. Fetal cerebral blood flow. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 710.
- 103- Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K: *Plasental and Fetal Doppler*, 2000; Chapter 3.
- 104- Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP : Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160:1406.
- 105- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C: Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum. Develop.*39(1994)15-26.
- 106- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K: Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*4(1994)381-390.
- 107- Huisman IWA, Stewart PA, Wladimiroff JW: Ductus Venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus- A Doppler study. *Ultrasound Med. Biol.*18(1992)33-37.
- 108- Kiserud I, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR: Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 338(1991) 1412-1414.

- 109- Kiserud I, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR: Foramen Ovale: An ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*2(1992)389-396.
- 110- Kiserud I, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG: Ductus Venosus – a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J.Matern.Fetal.Invest.*2(1992)5-10.
- 111- Pennati G, Belltti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A: Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*9(1997)183-391.
- 112- Hecher K, Campbell S, Snijders R. Reference ranges for fetal venous and intracardiac blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 38.
- 113- Belloti M, Pennati G, Pardi G, Fumero R. Dilatation of the ductus venosus in human fetuses: Ultrasonographic evidence and mathematical modeling. *Am J Physiol* 1998; 275:H1759-67.
- 114- Oepkes D, Vandenbussche FP, Van Bel F, Kanhai HH. Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 237-41.
- 115- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandao O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 209-13.
- 116- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-10.

- 117- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-26.
- 118- Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-7.
- 119- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70.
- 120- Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the DV ve akım profilinin bulunması DV ve akım profilinin bulunması e umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860-6.
- 121- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:33-7.
- 122- Kisured T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991;338:1412-4.
- 123- Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaidis K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995a;91:129-38.
- 124- Teixeira LS, Leite J, Viegas MJ, Faria MM, Chaves AS, Teixeira RC, Pires MC, Pettersen H. Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:261-5.

- 125- Van Splunder P, Huisman TWA, de Ridder MAJ, Wladimiroff JW. Fetal venous and arterial flow velocity wave forms between eight and twenty weeks of gestation. *Pediatr Res* 1996;40:158-62.
- 126- Prefumo F, Risso D, Venturini PL, De Biasio P. Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:42-6.
- 127- Kisured T. Fetal venous circulation. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2003;14:157-95.
- 128- Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:372-80.
- 129- EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. Data from European Perinatal Health Report. 2008.
- 130- Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. *Lancet* 1999;354:1242-7.
- 131- Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Nomura RM, Saldanha FA, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:341-5.
- 132- Gudmundson S, Lulzer G, Hutha JC, Marsal K: Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 7(1996)262-267.
- 133- Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 91(1995)129-138.

- 134- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K: Fetal venous, intracardiac and arterial blood flow measurements in intrauterin growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am.J.Obstet. Gynecol.*173(1995)10-15.
- 135- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B: Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*4(109-114).
- 136- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C: Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 7(1996)401-410.
- 137- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
- 138- Sen C, Yayla M, Levene M. Antalya consensus on perinatal care: the report of the 2nd World Congress of Perinatal Medicine for Developing Countries, 1-5 October 2002, Antalya, Turkey. *J Perinat Med.* 2003;31(5):361-72.
- 139- Sen C. The use of first trimester ultrasound in routine practice. *J Perinat Med.* 2001;29(3):212-21.
- 140- Yeo L, Romero RJ, Kim SK, et al. Fetal Anomalies: Overview. In: Fleitcher AC, Toy EC, Lee WS. *Sonography in Obstetrics and Gynecology.* 7th ed. Philadelphia, Mc Graw Hill; 2011; p: 376-411.
- 141- Yeo L, Gonçalves LF, Romero RJ et al. Doppler Velocimetry of the uteroplacental circulation. In: Fleitcher AC, Toy EC, Lee WS. *Sonography in Obstetrics and Gynecology.* 7th ed. Philadelphia, Mc Graw Hill; 2011; p: 223-256.
- 142- Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 139-47 27.

- 143- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandao O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 209-13.
- 144- Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for Adverse Pregnancy Outcome by Ductus Venosus Doppler at 11–13+6 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2008;112:598–605.
- 145- Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-63.
- 146- Gissler M, Mohangoo AD, Blondel B, et al; Euro-Peristat Group. Perinatal health monitoring in Europe: results from the EURO-PERISTAT project. *Inform Health Soc Care.* 2010 Mar;35(2):64-79.
- 147- Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):127-34.
- 148- Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monozygotic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):65-71.
- 149- Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38-45.