

# FETAL EKOKARDİYOĞRAFI VE ENDİKASYONLARI

Melih Atahan GÜVEN

Anatolia İleri Düzey Ultrasonografi Merkezi, Ankara

## ÖZET

*Konjenital kalp hastalıkları (KKH); canlı doğumların % 0.8'inde izlenen ve en sık tespit edilen malformasyonlar olup en az yarısı ölümlle sonuçlanan veya cerrahi müdahale gerektiren anomalilerdir ve de perinatal mortalitenin %30'undan sorumludurlar. Fetal ekokardiyografi fetal kalbin embriyolojik detaylarının bilinmesinden ziyade belli bir bilgi, beceri ve oryantasyonun birleşimi esasına dayanmaktadır.*

*Fetal ekokardiyografinin amacı; riskli hasta grubuna ait fetüste normal kardiyak anatomi varlığını ve ritmini dokümente etmek, var ise anomaliyi veya aritmiyi tanımlamak olmalıdır.*

*Fetal kalbin değerlendirilmesi sırasında belirli bir sistematığın izlenmesi gerekmektedir. Ardışık segmental analiz (ASA) yöntemi ve de temel tanımlayıcı terimlerin kullanımı ile birçok kompleks kardiyak anomalinin prenatal dönemde tanımlanması mümkün olmuştur. Shinebourne'ün 1970 'lerin sonunda ASA' i (sequential segmental analysis) fetal kardiyak değerlendirme için uygulamaya geçirmesiyle, bugün belli bir sistematik içinde KKA'nin prenatal tamsını, karmaşıklığa yol açmadan tanımlamak mümkün olmuştur. Bu doğrultuda, fetal kalbin tamamı, olası kalp anomalisinin karmaşıklığından bağımsız olarak üç segmetin (atriyum, ventrikül, büyük damarlar) birbirleriyle ilişki ve bağlantıları ile incelenebilir.*

*Erken gebelik haftalarında saptanan artmış nukal kalınlık varlığı ve ultrasonografide obstetrisyen tarafından izlenen anormal dört odacık görüntüsü fetal ekokardiyografi taraması için temel bir endikasyonu oluşturmakla beraber, konjenital kalp hastalığı ile doğan bebeklerinin %80-90'nın familial veya maternal bir risk faktörü içermediği bilinmelidir. Ek olarak sık gözlenen sistemik hastalık olan Diyabetes Mellituslu anne adaylarının fetüslerinin fetal ekokardiyografi endikasyonu oluşturduğu unutulmamalıdır.*

**Anahtar kelimeler:** fetal ekokardiyografi, fetal ekokardiyografi endikasyonları, gebelik

**Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 3 Sayfa: 155- 65**

## SUMMARY

### FETAL ECHOCARDIOGRAPHY AND INDICATIONS

*Congenital heart diseases are encountered in 0.8% of live births and are among the most frequently diagnosed malformations. At least half of these anomalies end up with death or require surgical interventions and are responsible for 30% of the perinatal mortality. Fetal echocardiography is the sum of knowledge, skill and orientation rather than knowing the embryologic details of the fetal heart. The purpose of fetal echocardiography is to document the presence of normal fetal cardiac anatomy and rhythm in high risk group and to define the anomaly and arrhythmia if present.*

*A certain sequence should be followed during the evaluation of fetal heart.*

*Sequential segmental analysis (SSA) and basic definition terminology made it possible to determine a lot of complex cardiac anomalies during prenatal period.*

*By the end of 1970's, Shinebourne started using sequential segmental analysis for fetal cardiac evaluation and today, prenatal diagnosis of congenital heart disease is possible without any confusion. In this manner, whole fetal heart can be evaluated as the relation of three*

---

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Melih Atahan Güven, Cinnah Cd. No: 50/4 06690, Çankaya 06690 Ankara

Tel.: (532) 296 67 88

e-posta: mguven@anatoliatupbebek.com

Alındığı tarih: 07.06.2008, revizyon sonrası alınma: 02.07.2008, kabul tarihi: 28.07.2008

*segments (atria, ventricles and the great arteries) with each other, irrelevant of complexity of a possible cardiac anomaly. Presence of increased nuchal thickness during early gestation and abnormal four-chamber-view during ultrasonography by the obstetrician presents a clear indication for fetal echocardiography, however, one should keep in mind that 80-90% of the babies born with a congenital heart disease do not have a familial or maternal risk factor.*

*In addition, it should be remembered that expectant mothers with diabetes mellitus pose an indication for fetal echocardiography.*

**Key words:** fetal echocardiography, fetal echocardiography Indications, pregnancy

*Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 3 Pages: 155- 65*

## FETAL EKOKARDİYOĞRAFI

Konjenital kalp hastalıkları (KKH); canlı doğumların % 0.8'inde izlenen ve en sık tespit edilen malformasyonlar olup en az yarısı ölümlü sonuçlanan veya cerrahi müdahale gerektiren anomalilerdir ve de perinatal mortalitenin %30'undan sorumludurlar. KKH kromozom anomalilerinden 6 kat, nöral tüp defektlerinden ise 4 kat daha sık izlenmektedir<sup>(1)</sup>.

1970'lerin sonunda fetüsün ultrasonografik görüntülenmesinin mümkün olmasıyla birlikte fetal kalbin değerlendirilmesi de obstetrik değerlendirme içine yerleşmiştir<sup>(2)</sup>. Günümüze kadar, gelişen teknoloji ve artan tecrübeyle beraber fetal kalbin anatomik yapısı daha detaylı bir biçimde değerlendirilebilmiştir. Fetal ekokardiyografide amaç, konjenital kardiyak anomali (KKA) olasılığını ekarte etmek veya prenatal KKA tanısını doğru olarak koyabilmektir.

Gebeliğin 12+0 ve 12+6 günleri arasında abdominal yol ile yapılan fetal ekokardiyografide kalpteki tüm yapıların izlenme olasılığının %60 olduğunu, 13+0 ve 13+6 hafta arasında yapılan değerlendirme ile bu oranın %92'ye yükseldiğini ve tanıya yönelik etkin bir fetal ekokardiyografinin bu haftalarda yapılabileceği gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Dolayısı ile gelişen teknolojiyle beraber 12-14. gebelik haftaları arasında erken fetal ekokardiyografi uygulayabilmek mümkün olabilmekle beraber, rutin uygulamada değerlendirme haftası 18-22. gebelik haftası arasındır<sup>(4)</sup>. Bununla birlikte, bazı maternal faktörler (obezite) nedeni ile bütün fetal kardiyak bağlantıların ve minör anomalilerin bu haftada tespit edilmesi bazen güç olabilmekte, bu grup hastalar ilerleyen haftalarda tekrar değerlendirilmeye ihtiyaç duyabilmektedir.

Fetal ekokardiyografi, sanılanın aksine, fetal kalbin embriyolojik detaylarının bilinmesinden ziyade belli bir bilgi, beceri ve oryantasyonun birleşimi esasına dayanmaktadır. Bununla beraber, KKA ile seyreden olguda; anne adayını ile anomaliye ait prognozunu, olası

genetik sendromların ve de kromozom düzensizliklerine ait detayların aile ile paylaşılması, belirli bir bilgi düzeyini de gerektirmektedir. Ek olarak, fetal ekokardiyografisi yapan obstetrisyenin postnatal dönemde gerçekleşebilecek olası operasyonlar ve buna bağlı yaşam süreleri ile ilgili aileye bilgi verebilmesi de önem arz etmektedir. Tüm bunlara rağmen, normal kardiyak boşlukların ve büyük arterlerin morfolojik özellikleri arasında ayırım yapmak prenatal tanı (KKH) için yeterlidir.

Fetal kalbin değerlendirilmesi sırasında belirli bir sistematığın izlenmesi gerekmektedir. Ardışık segmental analiz (ASA) yöntemi ve de temel tanımlayıcı terimlerin kullanımı ile birçok kompleks kardiyak anomalinin prenatal dönemde tanımlanması mümkün olmuştur<sup>(5)</sup>. Shinebourne'un 1970'lerin sonunda ASA'yi fetal kardiyak değerlendirme için uygulamaya geçirmesiyle, bugün belli bir sistematik içinde KKA'nin prenatal tanısını, karmaşıklığa yol açmadan tanımlamak mümkün olmuştur<sup>(6)</sup>.

### Ardışık segmental analiz

Fetal kalbin tamamı, olası kalp anomalisinin karmaşıklığından bağımsız olarak üç segmentin (atriyum, ventrikül, büyük damarlar) birbirleriyle ilişki ve bağlantıları ile incelenebilir. Shinebourne<sup>(6)</sup> atriyal yapıların yerleşimi, atriyoventriküler (AV) ve ventriküloarteriyel (VA) yapıların değerlendirilmesi ile prenatal bir değerlendirme yapılabileceğini göstermiştir.

Atriyal yapıların yerleşimi: Morfolojik olarak sağ atriyum geniş tabanlı üçgen bir appendikse sahip iken, sol taraf daha dar tabanlı, tubuler ve çengelimsi yapıda bir atriyumla sahiptir. Atriyumların yerleşiminin değerlendirilmesi ile situs tayini yapılabilmekle beraber, ultrasonografi ile bunu gerçekleştirmek oldukça zordur. Situs, bilateral simetrik yapıların lokalizasyonunu, pozisyonunu belirleyen terminolojidir. Üç tip situs vardır.

- Solitus (normal yerleşim)
- İnversus (ayna görüntüsü)
- Ambiguus (sağ veya sol izomerizm)

Atriyumlara ait appendikslerin morfolojisi kesin bir tanı kriteri olmakla beraber, intrauterin görüntüleme her zaman mümkün olamamaktadır. Pratikte, abdominal büyük damarların değerlendirilmesi ile atriyele situs tayini yapılabilmektedir.

Situs solitusta, Aorta orta hattın solunda, inferior vena cava sağında yer alır. Situs inversusta ise solitustaki yerleşimin tersi olur<sup>(7)</sup>.

Sağ veya sol izomerizmde atriyumların her ikisi sol veya sağa ait morfolojik yapıda olur. Sağ izomerizmde her iki büyük damar orta hattın sağında ve Aorta posterior pozisyonda olur. Sol izomerizmde ise sıklıkla inferior vena cava kesintiye uğrar ve Azigos veni Aortaya posterior yerleşimde olur. Sıklıkla, sağ izomerizm dalak yokluğu<sup>(8)</sup>, sol izomerizm ise polispleni (birden fazla dalak) ile beraberdir<sup>(9)</sup>. Atriyovenriküler (AV) bağlantı: Bu yapı değerlendirilirken, her atriyumun kendine ait ventrikül yapısına bağlandığından emin olunmalıdır. Bu gerçekleşirse, biventriküler AV bağlantısından söz edilir.

Olasılıklar şu şekildedir;

- Konkordant:** Sağ atriyum sağ ventriküle, sol atriyum sol ventriküle.
- Diskordant:** Sağ atriyum sol ventriküle, sol atriyum sağ ventriküle.
- Ambiguus:** Sağ atriyum sağ ventriküle, sağ atriyum sol ventriküle  
veya  
Sol atriyum sağ ventriküle,  
sol atriyum sol ventriküle.

Eğer her bir atriyum, ventrikül ile bağlantıda olmaz ise univentriküler yapıdan söz edilir. Burada üç olasılık olabilir; a) Double inlet ventrikül (çift girimli ventrikül) b) Sağ AV bağlantısının olmaması c) Sol AV bağlantısının olmaması. Sağ ve sol ventriküller, ultrasonografi yapan kişi tarafından tanınacak birçok özelliğe sahiptirler. Kalpteki yerleşiminden bağımsız olarak, sağ ventrikülün iç yapısı sol yapıya göre daha kaba ve trabeküler yapıda olup moderatör bandı içerir. Ayrıca triküspid kapak interventriküler septuma "Chordae Tendinae" ile tutunurken, mitral kapakta böyle bir durum yoktur. Ek olarak, triküspid kapak mitrale göre daha apikal yerleşimlidir.

AV kapakların bağlantı tipi değerlendirilirken, morfolojik yapısı da değerlendirilmelidir.

Olasılıklar; a) iki perfore kapak b) common (birleşik) kapak c) bir tane imperfore bir tane perfore kapak d) straddling ve/veya overriding şeklindedir.

Straddling'te Chordae Tendinae interventriküler

septumun her iki tarafında yer alır. Overriding ise kapağa ait ağzın her iki ventrikülün (sıklıkla ventriküler septal defekt) üzerinde olmasını tanımlar<sup>(10)</sup>. Straddling sıklıkla inlet tipi ventriküler septal defekt ile beraberken, overriding için bu geçerli değildir.

**Ventrükuloarteriyel bağlantı:** Burada büyük damarların birbiriyle ilişkisi ve bağlantısı değerlendirilir. İlişki, sağ/sol ve anterior/posterior pozisyonu tanımlar<sup>(11)</sup>. Bağlantı ise ilgili yapıların orijini ile ulaştığı nokta arasındaki bağı gösterir. Ultrasonografi sırasında çıkan büyük damar Aort ise başa, boyuna ve kola olmak üzere üç yan dal verdiği görmek mümkün olacaktır. Yapı pulmoner artere ait ise sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır.

Dört tip VA bağlantı vardır.

- Konkordant;** Aorta morfolojik sol ventriküle, pulmoner arter morfolojik sağ ventriküle bağlıdır.
- Diskordant;** Aorta morfolojik sağ ventriküle, pulmoner arter ise morfolojik sol ventriküle bağlıdır.
- Çift çıkışlı büyük damar çıkışında;** Her bir büyük damarın %50'den fazlası tek bir ventriküle bağlıdır.
- Tek damar çıkışı;** Tek bir damar çıkışı ile beraber (persistant trunkus arteriyozus) olabilir. Aort veya pulmoner arter stenozunu takiben de olabilir.

**Kardiyak Pozisyon:** Kalbin toraks içindeki pozisyonu kalbin iç yapısına ait bağlantılardan bağımsızdır. Kalp toraks içinde sağda (dekstrokardia), solda (levokardia) veya orta hatta (mezokardia) olabilir. Unutulmamalıdır ki kardiyak pozisyon kalbin internal segmentleri hakkında bilgi vermez. Sonuç olarak; hemen her gün ultrasonografi sırasında gördüğümüz fetal kalbe ait yapıların değerlendirmesini yaptık. Görüldüğü gibi kalbin temel yapılarını değerlendirmek için karmaşık bilgilere ihtiyaç yoktur. Bu temel bilgiler ve de uygulanacak pratikle beraber tüm kadın doğum hekimleri, bu tanımlamalar ışığında, kalp anomalilerini tespit edebileceklerdir.

## FETAL EKOKARDİYOĞRAFI ENDİKASYONLARI

Ultrasonografide izlenen gelişmeler ve operatör deneyiminin artması ile KKH'na ait prenatal tanı yapılabilmekte, olguların doğum öncesi tersiyer merkezlere sevk ve de neonatal müdahale mümkün olabilmektedir. Kardiyak defektin prenatal dönemde tanımlanması, fetal

karyotip tayinin yapılmasını ve diğer sistemlere ait olası anomalilerin araştırılmasını gerektirmektedir. Antenatal dönemde yapılan tanı aynı zamanda fetal tedaviyi de içerebilmektedir (Örn: fetal aritmiler).

Fetal ekokardiyografinin amacı; riskli hasta grubuna ait fetüste normal kardiyak anatomi varlığını ve ritmini dökümente etmek, var ise anomaliyi veya aritmiyi tanımlamak olmalıdır<sup>(12)</sup>. Fetal ekokardiyografi kimlere yapılmalı sorusunun cevabı aşağıda verilmekle beraber, unutulmaması gereken kalp anomaliyi ile doğan bebeklerin %80'nin aşağıda belirtilen risk faktörlerinden herhangi birini içermemesidir.

Fetal ekokardiyografi endikasyonları başlıca üç ana kategoriye ayrılabilir;

1-Fetal, 2-Maternal ve 3-Familiyal risk faktörleri (Tablo I).

**Tablo I:** Fetal ekokardiyografi endikasyonları

Fetal ekokardiyografi endikasyonları	
Fetal sebepler	
<b>Ekstrakardiyak Anomaliler</b>	
Omfalozel	
Duodenal atrezi	
Spina bifida	
VACTERL	
Trizomiler	
Di Gorge/Velokardiyofasiyel sendromlar (yarık damak-dudak)	
Artmış nukal kalınlık (>3.4mm) (İlk trimester)	
İntrakraniyel anomaliler	
Renal patolojiler	
<b>Non-İmmün Hidrops</b>	
<b>Aritmiler</b>	
İrregüler	
Taşikardi	1. Paroksizmal atrial (Reentran)
	2. Atrial fibrilasyon/flutter
Bradikardi	1. İmmünolojik
	2. Yapısal
Anormal dört odacık görüntüsü	
Anormal kardiyak aks	
<b>Maternal sebepler</b>	
Maternal konjenital kalp anomalileri	
Teratojen alımı	
Metabolik hastalıklar	1. Diabetes mellitus (İnsüline bağımlı)
	2. Fenilketonüri
	3. MTHFR enzim defekti(?)
<b>Familiyal sebepler</b>	
Konjenital kalp hastalıklı bebek doğurma öyküsü	
Paternal konjenital kalp anomali öyküsü	
Mendeliyan sendromlar	
	1. Tuberoz Sklerosis
	2. Noonan Sendromu
	3. Di George Sendromu
	4. Ellis Van Craveld Sendromu

Fetüse ait ekstrakardiyak herhangi bir anomalinin izlenmesi, düşük ve riskli grupta fetal ekokardiyografi

değerlendirmesi için bir endikasyon oluşturmaktadır (13,14).

## 1-Fetüse ait sebepler

### İlk Trimester taraması (NT)

İlk trimestere ait genetik ultrasonografi gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılmaktadır. Bu dönemde anormal (artmış) (>3.4mm) NT (Nukal kalınlık) ölçümü ile seyreden fetüslerde kromozomal anomali olsun veya olmasın artmış KKH riskinin olduğu saptanmıştır (15-17) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Artmış nukal kalınlık (NT) ile prezente olan fetüs (Ok işareti artmış NT'yi göstermektedir).

Hyett ve ark.'nın<sup>(18)</sup> 29.154 gebeyi değerlendirdikleri çalışmada, NT'nin majör kalp anomalilerini tespit edemedeki gücü, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) olarak sırasıyla 1.5 ve 99.9 bulunmuştur. Yine bu çalışmada; sensitivite %56, spesifite %94 olarak bulunmuştur. Ek olarak, majör kalp hastalığı olan fetüslerin %55'de 10-14. gebelik haftaları arasında artmış NT tespit edildiği bulundu. Bu da bize kalp anomalili olguların gebeliğin erken döneminde artmış NT bulgusu ile prezente olabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada, NT için sınır persantil (Cut off) değeri %99 alınır ise spesifitenin %99'a yükseldiği sensitivitenin ise %40'a düştüğü ve NPD'nin ise %99'da kaldığı gözlemlendi. Totalde majör kalp anomalilerinin prevalansı, NT'si artmış olgularda %2 olarak tespit edildi.

### Polihidroamnios

Polihidroamniosa sahip fetüslerde, özellikle toplam kadran ölçümü 24cm'i geçiyor ise, konjenital anomali

sıklığı artar<sup>(19)</sup>. Dashe ve ark<sup>(20)</sup> tarafından yapılan ve en geniş retrospektif serilerden olan çalışmada; 672 polihidroamnioslu gebenin 77'sinde (%11) fetal anomali saptandı, bunların da 20'si (%25) kardiyak anomalilerdi. Bu seride genel anomali oranı ise %10 olarak tespit edilmişti. Dolayısı ile ciddi polihidroaminos vakaları kardiyak yönden değerlendirilmelidir.

### **Hidrops**

Fetal hidrops, patolojik miktarda sıvının vücutta birden fazla alanda anormal şekilde birikmesidir ve 1/1500-4500 sıklığında gözlenir<sup>(21)</sup>. Non-immun hidrops bulguları ile prezente olan fetüslerin de büyük bir kısmında sebep olarak yapısal kardiyak defektler ve fetal kardiyak aritmiler tespit edilmiştir<sup>(22)</sup>. Fetal ekokardiyografi, hidrops bulgusu tespit edilen olgularda temel tanı koydurucu yöntemdir. Yaklaşık olarak hidropslu olguların %15-25'inin sebebi kardiyak orijindir ve en sık sebep supraventriküler taşikardidir (22-23).

### **Aritmiler**

Fetal bradikardi ile yapısal kalp anomali arasında bir ilişki mevcuttur. Yaklaşık olarak, komplet (tam) kalp bloğu olan fetüslerin yarısında kompleks kalp anomali mevcut olup en sık izlenenleri, heterotaksi sendromları (sağ, sol izomerizm), atrioventriküler septal defekt, düzeltilmiş transpozisyonudur (atrio-ventriküler diskordans ve ventrikulo-arteriel diskordans). Fetal taşikardi nadiren kalp anomali ile beraberdir. Supraventriküler taşikardi tipik olarak yapısal kalp defekti ile ilişkili olmamakla beraber, atrial flutter ilişkili olabilir<sup>(21,24,25)</sup>.

### **Kistik higroma**

Kistik higroma, genellikle fetal lenfatik dolaşımdaki yetersizliğe bağlı gelişen kistik bir oluşumdur. Sıklıkla, vücudun baş, boyun bölgesinde yer alır ve NT'den büyük ve sıklıkla septalı olmasıyla ayrılır. Kistik higroma bulgusu; Turner, Noonan, anöploidi, Trizomi 18 ve 21 ile ilgili olabilir<sup>(26)</sup>. Dolayısı ile bu bulgu karyotip için girişimsel işlemi gerektirir. Noonan sendromlarının %60'da, Down sendromlarının %50'de ve Trizomi 18'li olguların %99'da kalp anomali vardır (27,28).

### **Anormal ilk trimester duktus venozus kan akımı**

Anormal duktus venozus kan akımı, kromozomal anomali fetüslerde gösterilmiştir. Duktal kanı akım hızı, santral venöz basıncı gösteren iyi bir ölçüm

metodudur<sup>(26)</sup>. Duktusta atriyal akım yokluğu veya akımın ters dönmesi (a dalgası) fetal kardiyak defektler, hipoksik kardiyak yetmezlik, anemi ve hidropsla ilişkili bulunmuştur<sup>(29)</sup>. Matias ve ark.<sup>(30)</sup>, NT ölçümü 95 persantil üzerinde olan, CVS takiben karyotip sonucu normal gelen 142 olgunun hepsine girişimsel işlem öncesi Duktus Venozus Doppleri yapmış ve 11 olguda anormal sonuç tespit etmiştir. Bu anormal Doppler bulgusuna sahip olgulara 14-16 ve 19-20. gebelik haftalarında Fetal Ekokardiyografi yapıldığında 6 vakada (%55) geniş spektrumlu kalp anomali tespit edilmiştir. Bu sebeple, 11-14. gebelik haftası arasında artmış NT ve ters a dalgasının izlendiği olgular da özellikle kardiyak yönden tarama yapılmalıdır.

### **Artmış nukal ödem**

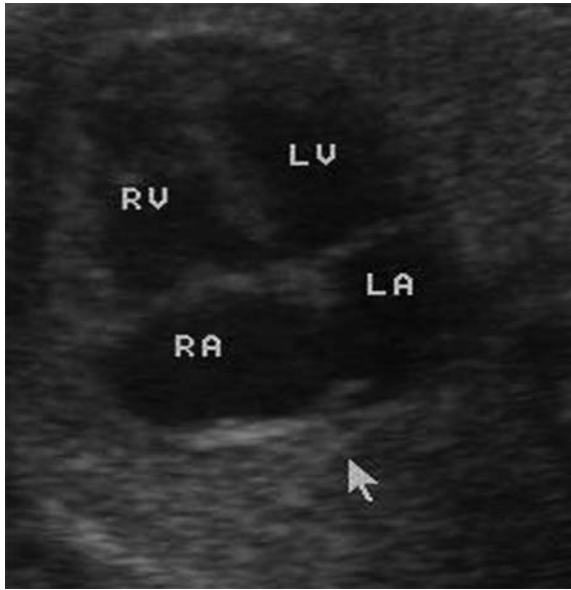
Langdon Down artmış nukal kalınlığın trizomi 21 için karakteristik olduğunu ilk tanımlayan kişidir. Benacerraf ve arkadaşları<sup>(31,32)</sup> artmış anöploidi riskini fetal ultrasonografi bulguları ile belirlemeye çalışmışlar ve ultrasonografide artmış nukal ödem bulunduğu zaman detaylı ultrasonografi ve genetik değerlendirme için hastanın yönlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Bahado ve arkadaşları<sup>(33)</sup>, normal karyotipe rağmen detaylı ultrasonografi veya fetal ekokardiyografi için refere edilen hastalarda da kardiyak anomali saptamışlardır. Bu çalışmada 3003 mid-trimester fetüsü taranmış ve 95 hastada (%3,5) doğum sonrası konjenital kalp hastalığı teşhis edilmişti. Bu çalışma ile kendi yüksek riskli popülasyonlarında KKH'nı tahmin etmek için nukal ödem kullanılırsa, sensitiviteyi %47,4 spesiviteyi % 70,5 olarak bulmuşlardı. Bu çalışma kardiyak anomali çocuk hikayesi ve şu anki gebelikte ikinci trimesterde artmış nukal ödem mevcudiyetinin KKH için en önemli prediktör olduğunu göstermiştir. Birlikte kullanıldıklarında %54 saptama oranı olup spesivitesi %68'dir. Bu çalışma, tek başına ikinci trimester nukal ödem ölçümünün sol zeminli kardiyak lezyonlarda önemli bir prediktör olduğunu göstermiştir.

### **Dört odacık görüntüsü**

Copel ve ark. (34) KKH olan fetüslerin %94'ünde dört odacık görüntüsünü oluşturan yapılardan birinde belirgin anomaliye rastladıklarını belirtmişlerdir. Ancak bu çalışma dört odacık görüntüsünün (Şekil 2) tarama testi olarak kullanılmasını önermek için birkaç nedenden dolayı uygun değildir. Düşük riskli grupta prospektif bir çalışma olarak planlanmamıştır. Çalışma KKH



sahip olma riski nedeni ile refere edilen hastalar üzerinde yapılmıştır. Muayene esnasında bakan kişi ön tanıyı biliyordu. Bununla birlikte sonuçlar genel popülasyonda da dört odacık görüntüsünün aranmasını teşvik edicidir. Dört odacık görüntüsü başka birçok çalışmaya da konu olmuş düşük riskli popülasyonda sensitivitesi en düşük %0 ila en yüksek %81 arasında rapor edilmiştir. Nihayi sensitivitenin belirlenebilmesi için prenatal olarak taranan bütün bebeklerin doğum sonrası dikkatli muayenelerinin yapıp çalışmanın yürütüldüğü merkeze bildirilmesi gerekir. Sensitivitedeki geniş varyasyonlar literatürü yorumlamakta güçlük yaratsa da, sadece dört odacık görüntüsünün KKH'nı tespit edebilme gücünün yaklaşık %50 olduğunu kabul edilebilir. Todros ve arkadaşları da<sup>(35)</sup> 108.182 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, 661 KKH'lı bebeğin %23'ü prenatal dönemde teşhis etmişlerdir (prevalans 5-8/1000 olan toplumda).



**Şekil 2:** Normal dört odacık görüntüsü. RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atrium, LA: Sol atrium.

Dört çember görüntüsünün değeri, ileri derecede KKH'ı olan popülasyonu bize bulduracağı için ve de KKH olan fetüslerinde en az yarısını bulmamıza yardımcı olacağı için değerlendirmeye alınmalıdır. Büyük arter çıkışlarını dört odacık görüntüsüne eklemek sensitiviteyi güçlendirir ve rutin muayenemizin bir parçası haline getirirsek daha fazla patalojiyi yakalayabiliriz. Yapılan iki çalışma<sup>(36,37)</sup> tam bir fetal ekokardiyografik muayeninin düşük riskli hasta gurubunda kardiyak anomalilerin %90'ını saptadığını göstermiştir. Anormal dört odacık görüntüsüne sahip fetüsleri refere ederek

KKH prenatal tanı havuzu oluşturulabilir ve bu şekilde sevk edilen fetüslerin %50-60'ında KKH saptanabilir.

### **Kardiyak aks**

Ventriküler septumun aksı göğsün orta hattı ile 45° açı yapacak şekilde durur. Fetüslerin %95'inde bu açı 30° ila 60° arasındadır<sup>(38)</sup>. Sağa doğru deviyasyon varlığında (mezokardi) heterotaksi sendromu, atrioventriküler septal defekt veya sağ kalp hipoplazisi düşünülür. Sola doğru deviyasyon varlığında ise sağ ventrikülden çift çıkış (double-outlet right ventricle) ve diğer büyük damar anomalileri düşünülür<sup>(38)</sup>. Dört odacık görüntüsü ile birlikte kardiyak aks da değerlendirilerek KKH tanısının sensitivitesi artırılabilir<sup>(39)</sup>. Nonkardiyak defektler de aksı etkileyebilir. Sola doğru deviyasyonlarda omfalosel ve gastroşizis, sağa doğru deviyasyonlarda ise sol konjenital diyafragma hernisi düşünülür.

## **2- Anneye ait sebepler**

### **Metabolik hastalıklar**

#### **Annede diyabetes mellitus**

Annenin metabolik ortamının fetal embriyopatinin potansiyel nedeni olduğu Reece tarafından tanımlanmıştır<sup>(40,41)</sup>. Gebelik öncesi maternal diyabet ve fenilketonüri varlığı teratojeniteye neden olan metabolik çevreye iyi bir örnektir. Bu iki durumda da kalp hedef organdır. Diyabet gebelikle en sık birlikteliği olan medikal hastalıktır. Prevalansı popülasyonlar arasında farklılık göstermekle beraber, gebeliklerin yaklaşık %3-10'u etkilenmiş olup, bu olguların da %20'si pre-gestasyoneldir<sup>(41)</sup>. Pre-gestasyonel diyabet varlığında tüm var olabilecek konjenital malformasyon oranı %6-10'a çıkar. Bu oran düşük riskli popülasyon için var olan potansiyel %2-3 riskten oldukça fazladır. KKH'ı diyabetik anne bebeklerinde görülen anomalilerin %40-50'sini oluşturur<sup>(42,43)</sup>. Roland ve arkadaşları 470 diyabetik hastada KKH insidansının %4 olduğunu göstermiş ve diyabetik annelerin çocuklarında 5 kat daha fazla oranda KKH saptamış olup, bu olguların sıklıkla büyük arterlerin transpozisyonu, ventriküler septal defekt ve kardiyak looping anomalisi olduğunu saptamışlardır<sup>(44)</sup>. Glisemik kontrolün embriyogenez sırasında iyi bir şekilde yapılması kardiyak ve diğer anomalilerin riskini potansiyel toplum riskine yaklaştırır<sup>(43)</sup>. Miller ve arkadaşları<sup>(43)</sup> birinci trimester hemoglobin A1c seviyeleri %8,5 den yüksek ise konjenital malformasyon oranının arttığını göstermiştir. Shield ve arkadaşları<sup>(45)</sup>

193 tip 1 ve tip 2 diyabetik hastanın gebelik sonuçlarını incelemişler ve artmış KKH riskini gösterebilecek hemogloblin A1c eşik düzeyi olmadığını rapor etmişlerdir. Hipergliseminin gelişmekte olan fetüste embriyopatik etkisi yapısal konjenital defekte neden olur. Bu dönemden sonra fetal organogenez aşamasında maruziyet ise fetal miyokardiyal hipertrofiye sebep olur. Geç ikinci ve üçüncü trimesterdeki etkide generalize/yaygın miyokardiyal hipertrofi belirgindir. Hiperglisemi fetüste insülinemik ortam oluşturarak fetal organ hipertrofisine sebep olur. Fetal kalp insülin reseptörü açısından zengindir, bu tip bir büyüme stimülasyonuna kısmen hassastır<sup>(46)</sup>. Diyabetik annelerin bebeklerinde, diyabetin tetiklediği hipertrofik kardiyomyopati de ventriküler septum kalınlığı artmış (üçüncü trimesterde 6 mm'den fazla) ventriküler doluş kısıtlanmıştır. Sol ventrikül çıkışında tıkanıklık ve miyokardiyal hipertrofi doğumdan 6 ay sonrasında normale döner. Nadiren bazı ciddi vakalarda doğum sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişebilir<sup>(47)</sup>. Jaeggi ve arkadaşları tip (referans numarası yok)1 diyabeti olan, yakın glisemik kontrolleri yapılan, HbA1c düzeyleri % 6'da tutulan 45 gebenin 20 ila 35 haftalar arası yapılan fetal ekokardiyografilerinde yapısal olarak normal bir kalp gözlemlenmişlerdir, fakat diyabetik olmayan normal gebelerin bebekleri ile karşılaştırıldığında yine de artmış septum kalınlığının olduğunu bulmuşlardır. Ancak olguların septum kalınlıkları hafif derecede artmıştı (5mm'nin altında) ve yenidoğan döneminde kalp yetmezliği bulguları yoktu. Bu sonuçlara dayanılarak, iyi kontrol edilen diyabetik hastalarda üçüncü trimesterde ekokardiyografiye gerek yoktur. Bu çalışma aynı zamanda fetal organ gelişimine diyabetin, öglisemi sağlanmış olsa da, olumsuz etkisi olabileceğinin de göstermiştir.

Embriyogenez sırasında normoglisemi tam olarak sağlansa bile KKH riski diyabetik olmayan hastadan yüksektir<sup>(43)</sup>. Bu nedenle bütün diyabetik hastalara fetal ekokardiyografi önerilir. Hasta ikinci trimester taramaları sırasında gestasyonel diyabet tanısı almış bir hasta ise, artmış yapısal kardiyak hastalık riski yoktur çünkü birinci trimesterde organogenez sırasında öglisemiktir<sup>(40)</sup>. Bununla birlikte gestasyonel diyabet olgularının %10'da pre-gestasyonel zemin olduğu unutulmamalıdır. Diyabetin toplumda artan prevalansı, bu hastalarda da artmış kardiyak hastalık riski fetal ekokardiyografi taramasını önemli bir tanı aracı haline getirir. Bu grup hastada nukal kalınlık ve tecrübeli

ellerde birinci trimester ekokardiyografik tarama ile erken değerlendirme yapılabilir.

### **Maternal fenilketonüri**

Annenin fenilketonürisi varsa fetüse diyabete benzer riskler yükler. Lenke ve Levli<sup>(48)</sup> hiperfenilalaninemi olan ve tedavi almayan annelerin bebeklerinde zeka geriliği (%92), mikrosefali (%73), büyüme geriliği (%40) ve KKH (%12) riskinde artış bildirmişlerdir. Fenilalanin seviyesinin 15 mg/dl den fazla olması 10-15 at artmış KKH riski ile ilişkilidir. Maternal Fenilketonüri Çalışma Gurubunun 1984'de fenilalanin kısıtlayarak yaptığı çalışmada, fenilalanin seviyeleri prekonsepsiyonel dönemde diyetle kontrol altında tutulursa mevcut risklerde belirgin azalma rapor etmişlerdir. KKH'nın insidansı tedavi almayan olgu grubunda %7,5 iken kontrol gurubunda %1'dir. Görülen anomaliler içinde Aort koarktasyonu ve hipoplastik sol kalp sendromunun sıklığının arttığı gözlenmiştir. Prenatal ekokardiyografi ile defektlerin %30 tanınabilmiştir. Tespit edilemeyen kardiyak malformasyonların %6'sı patent duktus arteriosus gibi prenatal tanı alması mümkün olmayan rahatsızlıklardır. Levy bu çalışma sonucunda prekonsepsiyonel fenilalanin seviyesi 15 mg/dl tutularak KKH gelişmesinin önlenilebileceğini söylemiştir.

### **Metilen tetra hidro folat enzim eksikliği**

Epidemiyolojik veriler folik asit eksikliği ile nöral tüp defekti arasında ilişkiyi tanımlamıştır<sup>(49)</sup>. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHR), homosisteini remetile eden folat bağımlı bir enzimdir. Bu enzimin homozigot mutasyonunu taşıyan bireylerde metiyonin alımı hiperhomosisteinemiye neden olur. Hiperhomosisteinemi nöral tüp defekti ve yarı damakla ilişkilidir<sup>(50,51)</sup>. Konjenital kardiyak malformasyonla C677T MTHFR mutasyonunun ilişkisi olduğu Wenstrom ve arkadaşları<sup>(52)</sup> tarafından ifade edilmiştir. Bu çalışmada 26 izole KKH olan gebeyle 116 normal gebenin amniotik sıvılarında MTHR mutasyonu ve homosistein seviyesini çalışmışlardır. KKH olan grupta %50 MTHR mutasyonu ve yükselmiş homosistein seviyesi bulunmuştur. MTHFR C677T mutasyonu olan hastalarda iki kat artmış KKH riski vardır. Annenin bu mutasyonu taşıdığı biliniyorsa fetüse ekokardiyografi yapılmalıdır. Folik asit replasmanı ile nöral tüp defekti oluşumunun azaldığı gösterilmiştir ve aynı şekilde KKH riskinin de azalması söz konusu olabilir<sup>(42)</sup>.

### **Anne otoantikorları**

Anne otoantikorları anti-Ro/SSA ve anti-La/SSA ribonükleoprotein yapısında olup fetal bradikardi ve değişen derecelerde konjenital kalp bloğu (KKB) yaparlar<sup>(53-55)</sup>. Bu annelerin fetüslerinin %85'i normal anatomiye sahip olmasına rağmen konjenital kalp bloğu gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bu bulgu çoğu zaman anti-Ro/SSA otoantikorları ile bağlantılıdır<sup>(57)</sup>. Bu otoantikorlar Sjögren Sendromu (%40-95 antikor prevalansı) ve sistemik lupus eritomatosus (%15-35 antikor prevalansı) gibi konnektif doku hastalarında rastlanan HLA-DR3 doku uyum antijeni haplotipi ile ilişkili bulunmuştur. Otoimmun hastalıklar ile KKB arasındaki korelasyon daha önce gösterilmişti<sup>(58)</sup>. Annede anti-Ro/anti-La antikor pozitifliği varsa ve daha önceden etkilenmiş bebek hikayesi yoksa %1 ila 2 bebekte KKB riski vardır. Bu hastalığın etkileri yıkıcı da olabilir. Konjenital tam kalp bloğu olan yenidoğanların %65'inde kalıcı kalp pili gerekir ve mortalitesi %20'dir<sup>(58)</sup>.

Neonatal lupus sendromu lupustan farklı olarak kendiliğinden düzelir. Fetal dolaşımdaki maternal IgG antikorları yaşamın 8. ayından sonra saptanamaz. Bu sendromda ortaya çıkan kardiyak blok geri dönüşümsüzdür. Bu otoantikorların fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, birçok teori enflamatuar yanıtı aktive ederek etkili olduğunu göstermiştir ve devamında fibrozis, skar ve fetal miyokarda ve iletim sisteminde kalıcı hasara neden olur<sup>(56)</sup>. Kardiyak doku hariç, immunolojik rezolüsyonla beraber diğer dokulardaki etkiler geçer ancak uzun süren fetal bradikardi ve myokardit fetal hidropsa neden olabilir<sup>(59)</sup>. Bu otoantikorlar IgG tipindedir ve plasentadan geçerek fetüsü etkilerler. Otoantikorlar ekstrasellüler iken antijenler intrasellülerdir. Annede anti-Ro/anti-La antikorları pozitifse fetusların %1 ila 2'si etkilenecektir ama bu fetüsleri antikor seviyesine bakarak önceden tahmin etmek mümkün değildir<sup>(60)</sup>. Yeni doğan bebeklerde yapılacak elektrokardiogram kardiyak ileti sistemindeki geçikmenin progresyonunu ve genişliğini gösterir. KKB olan bebeklerin tedavisinde florinatlı steroid,  $\beta$ -sempatomimetik, intravenöz c-globulin ve plazmaferez tedavileri denenmiştir. Geriye dönen komplet dal bloğu bildirilmemiştir.

Steroid tedavisinin zamanlaması başarıyı etkileyen bir faktördür. Üçüncü derece kalp bloğu varsa geri dönüşsüz hasar ve fibrozis oluştuğu için başarılı olunamaz. Fetal kalp bloğu 18 haftadan terne kadar

olan sürede ortaya çıkabilir. Fetal PR mesafesi M-mode ya da spektral Doppler ekokardiyografi ile hesaplanabilir. Gebelik boyunca PR intervalinde ( $0.12\pm 0.02$  sn) belirgin farklılıkları yoktur<sup>(61)</sup>. Fetüste PR aralığı progresif olarak uzayıp ikinci üçüncü trimesterde fetal kalp bloğu gelişebilir. PR mesafesindeki uzama ilk fark edildiği anda steroid tedavisi kullanılması konusunda öncü çalışmalar varsa da bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(62)</sup>. Annede otoantikorlar varsa fetal ekokardiyografi 18 ve 24. haftalar arası yapılmalıdır.

### **Annenin ilaç maruziyeti**

Birçok ilaç potansiyel kardiyak teratojendir. Bu konudaki veriler retrospektif hasta görüşmelerine ve vaka bildirilerine dayanmaktadır. Anne sağlık problemleri nedeni ile antikonvülzan kullanıyorsa, fetüse potansiyel teratojenik etkileri göz önüne alınarak dikkatli olunmalıdır<sup>(63)</sup>. İzotretionin (Accutana) veya oral vitamin A (Günde 5-10 bin ünite üstü kullanımı) gibi bazı ilaçların kullanımı gebelik planlanıyorsa önceden kesilmelidir<sup>(64-66)</sup>. A vitamini alımı bırakıldıktan uzun süre sonra bile annenin yağ dokusundan salınmaya devam edecektir. Yüzeysel retinoik asit kullanımının ise teratojenik etkisi yoktur. Ek olarak, antiepileptik ilaçların teratojenik etkisini folik asit replasmanı yaparak azaltabiliriz<sup>(67)</sup>. Potansiyel kardiyak teratojen olan bazı ilaçlar; Vitamin A analogları, izotretionin, antiepileptikler, fenitoin, karbamazepin, valproik asit, trimetadion, alkol, lityum karbonat<sup>(63-67)</sup>.

### **3-Familiyal sebepler**

#### **Rekürrens**

Bir çok hasta epidemiyolojik olarak hikayelerinde KKH'lı bebeğe sahip olma riski taşıdıkları için fetal kardiyak değerlendirmeye gönderilirler. Geniş neonatal tarama serilerinde, seçilmemiş popülasyonda potansiyel risk her 1000 canlı doğan bebekte 3-8 iken, aslında gerçekte bunun 46-77 gibi daha yüksek bir değer olabileceği düşünülmektedir. Yenidoğanda kardiyak anomalilerin gerçek insidansı olduğundan daha az çıkmaktadır çünkü, tanı için duktus arteriozusun kapanıp pulmoner arter vasküler rezistansının yükselmesi gerekir ki bu da postpartum birkaç gün geçmesini gerektirir. VSD'li bazı bebeklerde klinik olarak murmurun duyulabilmesi için haftalar aylar geçmesi gerekirken, bikuspid aortik valv gibi bazı durumlarda ise aylar yıllar sonra tanı konulabilmektedir. Doğumdan önce



kaybedilen ciddi kardiyak anomalili vakalara mid-trimesterde tanı konmuş olsaydı, KKH insidansı daha yüksek olurdu. Ailede KKH'na sahip bebek varsa (genetik bir sendrom olmadan) takip eden gebeliklerde %2 ila 3 tekrar görülme riski vardır. Bu malformasyon, aynı kardiyak anomali olabileceği gibi varyasyonlar ya da farklı bir lezyon söz konusu olabilir. Çocuktaki kardiyak anomali bir sendromun parçası ise KKH olan annelerin kardiyak anomalili bebek sahibi olma ihtimali %5-10'dur. Çocukta annedeki hastalıktan daha hafif veya ciddi bir kardiyak anomali olabileceği gibi tamamen farklı bir lezyonda olabilir (Örneğin ilk etkilenen hasta aort koartasyonu iken ikinci vaka Fallot tetralojisi olabilir). Genellikle kabul edilen konjenital bir kalp hastalığına sahip anne adayının fetüsünde kalp anomalisi görülme şansı ortalama %5.8'dir. Etkilenmiş baba varsa, fetüste rekürrens riski %2-3 olup bebeğin etkilenme oranı daha azdır<sup>(68)</sup>. İkinci ve üçüncü derece akrabalarda konjenital kalp hastalığı varsa rekürrens riski genel popülasyona yakındır. Klinik pratikte bu ailelerin yakınlarının duygusal olarak etkilenmiş olduğunu görürüz ve normal fetal EKG yi göstererek bu aileleri rahatlatırız.

## TARTIŞMA

KKH taramasında; annenin bilinen bir hastalığı, fetal anomali, ailede KKH hikayesi gibi geleneksel risk faktörleri sorgulanır. Bununla birlikte KKH ile doğan bebeklerinin %80-90'nın belirtilen familyal veya maternal bir risk faktörü içermediği unutulmamalıdır. Erken gebelik haftalarında saptanan artmış nukal kalınlık varlığı fetal ekokardiyografi taraması için temel bir endikasyondur. Birinci trimester genetik testler ve görüntüleme modalitelerindeki gelişmeler fetal ekokardiyografinin daha erken dönemde yapılma eğilimini doğurmuştur. Erken tanı aileye KKH'na sahip bir bebeğe sahip olup olmama kararını verme sürecinde zaman kazandırır.

## KAYNAKLAR

1. Young ID, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a ten year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J*. 1987; 295: 89- 91.
2. Lange LW, Sahn DJ, Allen HD. Qualitative realtime cross-

- sectional echocardiographic imaging of the human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation* 1980; 62: 799-806.
3. Haak MC, Twisk J, Van Vuyg JMG. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 9- 13.
4. Güven M.A, Günhan Ö, Coşkun A. 12. gebelik haftasında artmış NT ve kalp anomalisi bulguları ile prezente olan Trizomi 18 olgusu. *Perinatoloji Dergisi* 2007; 15: 87- 91.
5. Güven M.A, Carvalho J, Ho Y, Shinebourne E. Sequential segmental analysis of the heart. *Artemis* 2003; 4: 21- 3.
6. Tynan MJ, Becker AE, Macartney FJ, Quero-Jimenez M, Shinebourne EA, Anderson RH. Nomenclature and classification of congenital heart disease. *Br Heart J* 1979; 41: 544- 53.
7. Huhta JC, Smallhorn JF, Macartney FJ. Two dimensional echocardiographic diagnosis of situs. *Br Heart J* 1982; 48: 97-108.
8. Ivemark, B.I. Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood. An analysis of the heart; malformations in the splenic agenesis syndrome, with 14 cases. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1955; 44: 1041- 110.
9. Moller JH, Nakib A, Anderson RC, Edwards JE. Congenital cardiac disease associated with polysplenia. A developmental complex of bilateral left-sidedness. *Circulation* 1967; 36: 780- 99.
10. Milo S, Ho SY, Macartney FJ, Wilkinson JL, Becker AE, Wenink ACG, Gittenberger de Groot A, Anderson RH. Straddling and overriding atrioventricular valves morphology and classification. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1122- 34.
11. Macartney FJ, Shinebourne EA, and Anderson RH. Connexions, relations, discordance, and distorsions. *Br Heart Journal* 1976; 38: 323- 36.
12. Friedman A, Copel JA, Kleinman C. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Sem Perinatol* 1993; 17: 76- 88.
13. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 : 1121- 27.
14. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Extracardiac anomalies and congenital heart disease. *Sem Perinatol* 1993; 17: 89- 105.
15. Hyett JA, Moscosco G, Nicolaides KH. First trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1411- 3.
16. Nicolaides K, Sebire N, Snijders M (1999) *The 11–14 Week Scan: The Diagnosis of Fetal Abnormalities*. Parthenon, New York

17. Snijders RJM, Noble P, Seibire N, Souka A, Nicolaides KH, for the Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352 :343- 6.
18. Hyett JA, Perdu M, Gurleen S, Snijders R, Nicolaides K. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population-based cohort study. *Br Med J* 1999; 318: 81- 5.
19. Carlson, DE, Platt LD, Medearis AL, Horenstein J. Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 989- 93.
20. Dashe J, McIntire D, Ramus R, Santos-Ramos R, Twickler D. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 134- 9.
21. Bianci D, Crombleholme T, D’Alton M (2000) *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient*. McGraw-Hill, New York
22. Smythe JF, Copel JA, Kleinman CS. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1471- 4.
23. Kleinman C, Donnerstein R, DeVore G. Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure: a technique for study of nonimmune fetal hydrops. *N Engl J Med* 1982; 306: 568- 75
24. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 91: 1360- 6
25. Shenker L, Reed KL, Anderson CF. Congenital heart block and cardiac anomalies in the absence of maternal connective tissue disease. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 248
26. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704- 7.
27. Gallagher P, Mahoney M, Gosche J. Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Sem Perinatol* 1999; 23:341- 56.
28. Menashe M, Arbel R, Raveh D, Achiron R, Yages S. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 51- 5.
29. Kisserud T, Eik-Nes SH (1995). *The fetal ductus venosus. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Raven Press, New York,
30. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 307- 10.
31. Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second-trimester fetus: standards for normal measurements compared with those in Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1146- 9.
32. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto F (1987). Sonographic identification of second trimester fetuses with Down syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1371- 6.
33. Bahado-Singh RO, Rowther M, Bailey J. Midtrimester nuchal thickness and the prediction of postnatal congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1137- 42.
34. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman C. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 648- 55.
35. Todros T, Faggiano F, Chiappa E. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn* 1997; 17: 901- 6.
36. Stumfplen I, Stumfplen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348: 854- 7.
37. Yagel S, Weissman A, Rotsetin Z. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997; 96: 550- 5.
38. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 641- 51
39. Crane J, Ash K, Desjardins. Abnormal fetal cardiac axis in the detection of intrathoracic anomalies and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1987; 10: 90- 3
40. Hagay Z, Reece E (1995). Diabetes mellitus in pregnancy. In: Reece EA, Coustan DR (Eds.), *Medicine of the Fetus and Mother*, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York
41. Moore T (1999). Diabetes in pregnancy. In: Creasy R, Resnik R (Eds.), *Maternal Fetal Medicine*, 4th ed. Saunders, Philadelphia
42. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD (1990). Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case–control study. *Pediatrics* 85: 1– 9
43. Miller E, Hare JW, Cloherty JP. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 302: 1331- 4.
44. Rowland TW, Hubbell Jr JP, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1973; 83: 815- 20.
45. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 954- 7.
46. Steven J, Whitsett JA. Insulin binding to neonatal human, guinea pig and rat myocardial membranes. *Pediatr Res* 1979; 13: 482.

47. Reece E, Coustan D (1995). *Diabetes Mellitus in Pregnancy*, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York
48. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980; 303: 1202- 8.
49. MRCVitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131- 7.
50. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet* 1999; 86: 71- 4.
51. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995; 345: 149- 51.
52. Wenstrom K, Johannig G, Johnston K, DuBard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 806- 17.
53. Lee LA, Reed BR, Harmon C. Autoantibodies to SS-A/Ro in congenital heart block. *Arthritis Rheum* 1983; 20: S24
54. Lockshin M. Pregnancy associated with systemic lupus erythematosus. *Sem Perinatol* 1990; 14: 130- 8.
55. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV. Connectivetissue disease, antibodies to riobnucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; 309: 209- 12.
56. Buyon JP (1999). Neonatal lupus syndrome. In: Lahita RG (Eds.), *Systemic Lupus Erythematosus*, 3rd ed. Academic Press, San Diego
57. Bunyon JP, Clancey R, Di Donato F. Cardiac 5-HT serotonergic receptors, 52KD SSA/Ro and autoimmuneassociated congenital heart block. *J Autoimmun* 2002; 19: 79- 86.
58. Chameides L, Truex RC, Vetter V. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1977; 297: 1204- 7.
59. Saleeb S, Copel J, Friedman D. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2335- 45.
60. Eftekhari P, Salle L, Lezoulach F. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2782- 90.
61. Glickstein J, Buyon J, Friedman D. Pulsed echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *Am J Cardiol* 2000; 86: 236- 39
62. Buyon JP, Hiebert R, Copel JA. Autoimmuneassociated congenital heart block: mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658- 66.
63. Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 347- 52.
64. Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 155- 65.
65. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369- 73.
66. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical retinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341: 1181- 2.
67. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol* 1987; 21: 176- 82.
68. Allan L, Crawford D, Chita S, Anderson R, Tynan MJ. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1986; 58: 334- 7.