

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ PRENATAL TANISI:
2010-2019 YILLARI ARASINDA UYGULANAN FETAL
EKOKARDİYOGRAFİLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz ERDOĞAN

Trabzon 2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ PRENATAL TANISI:
2010-2019 YILLARI ARASINDA UYGULANAN FETAL
EKOKARDİYOĞRAFİLERİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz ERDOĞAN

Tez Danışmanı Prof. Dr. Embiya DİLBER

Trabzon 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, hoşgörü ve sabırla yaklaşan, bana yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Embiya Dilber'e

Pediatric eğitimim boyunca tüm bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve bana desteğini esirgemeyen değerli hocalarıma, beş sene boyunca çocuk kliniğinde yükünü beraber omuzladığımız, iyi-kötü günleri beraber paylaştığımız, güzel dostluklar kurduğum tüm eşkıdem dostlarım, kliniğimizin değerli uzman, yandal asistanı, asistan, intern doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

İyi kötü her zaman yanımda olan, maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok sevgili annem Hanife ERDOĞAN, babam Mehmet ERDOĞAN, ablam Zeynep ERDOĞAN ve abim Cengiz ERDOĞAN'a gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Kalbin Embriyolojik Gelişimi	2
2.1.4. Fetal ve Neonatal Dolaşım	5
2.1.5. Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyoloji.....	8
2.1.6. Konjenital Kalp Hastalıklarının Etiyolojisi	10
2.1.7. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması	11
2.2. Kritik Konjenital Kalp Hastalıkları	12
2.3. Konjenital Kalp Hastalıklarında Antenatal Görüntüleme Yöntemleri	13
2.3.1. Fetal Ekokardiyografi	13
2.4. Kadın Doğum Uzmanı Fetal Ultrasonografik Değerlendirmede Kardiyak Yönden Nelere Bakmalı?.....	14
2.5. Pediatrik Kardiyoloji Uzmanları Fetal Ekokardiyografide Nelere Bakmalı?	15
2.5.1. Kalbin Dört Odacık Görünümü	16
2.5.1.1. Apikal Dört Odacık Görünümü	17
2.5.1.2. Subkostal Dört Boşluk Görüntüsü	17

2.5.2. Aortun Uzun Eksen Görünümü	18
2.5.3. Pulmoner Arterin Uzun Eksen Görünümü	18
2.5.4. Ventriküllerin Kısa Eksen Görünümü	18
2.5.5. Büyük Damarların Kısa Eksen Görünümü	19
2.5.6. Aortik Arkın Görünümü	19
2.5.7. Duktal Arkın Görünümü	19
2.5.8. Süperior ve İnferior Vena Kavanın Görünümü	20
2.5.9. Moderatör Band	20
2.5.10. Ekojenik Odaklar	20
2.5.11. Sağ Atriyum İçindeki Doğrusal Yapı	20
2.5.12. Pseudoperikardiyal Mayi	21
2.5.13. Triküspit Kapağın Yalancı Kalınlaşması	21
2.5.14. Pseudooverriding Aorta	21
2.5.15. Paralel Büyük Damarlar	21
2.6. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	21
2.6.1. Maternal Risk Faktörleri	22
2.6.2. Aile Öyküsü	28
2.6.3. Fetal Risk Faktörleri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	72

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1:	Konjenital kalp hastalıkları dağılımı	10
Tablo 2.2:	Konjenital kalp hastalıklarının temel fizyolojik değişiklikler yönünden sınıflandırılması	11
Tablo 2.3:	Fetal ultrasonografide kalp taramasında dikkat edilecek hususlar	15
Tablo 2.4:	Fetal ekokardiyografi endikasyonları sınıflaması	22
Tablo 2.5:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne göre gebelik döneminde ilaç kullanımı risk kategorileri	25
Tablo 2.6:	Konjenital kalp hastalığı olan ebeveynlerin çocuklarında KKH bulunma riski	29
Tablo 4.1:	Fetal ekokardiyografi ve anormal kardiyak bulguların sayısının yıllara göre dağılımı.....	35
Tablo 4.2:	Fetal ekokardiyografi başvuru nedenleri.....	36
Tablo 4.3:	Fetal ekokardiyografide saptanan kardiyak bulguların sayı ve oranları.....	37
Tablo 4.4:	Konjenital kalp hastalıklarının klinik şiddete göre dağılım ve oranları.....	38
Tablo 4.5:	Atriyoventriküler septal defekt saptanan fetüsler ve eşlik eden diğer kardiyak anomaliler	39
Tablo 4.6:	Çift çıkımlı sağ ventrikül saptanan fetüsler ve eşlik eden diğer kardiyak anomaliler	40
Tablo 4.7:	Grup 1 ve 2'de saptanan KKH sayı ve oranları.....	41
Tablo 4.8:	Grup 1 ve 2'de saptanan anormal kardiyak bulguların sayı ve oranları.....	41
Tablo 4.9:	Fetüs sayısı ile KKH sayı ve oranları	41
Tablo 4.10:	Yardımcı üreme tekniği ile oluşan fetüslerin KKH sıklığı.....	42
Tablo 4.11:	Yardımcı üreme teknikleri ve spontan gebelikler ile oluşan fetüslerde KKH sayı ve oranları.....	42
Tablo 4.12:	Anne yaşına göre KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları.....	43
Tablo 4.13:	Anne baba arasında akrabalık durumuna göre fetüste KKH sayı ve oranları.....	43

Tablo 4.14:	Obstetrik ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi ve fetüste KKH sayıları ve oranları	44
Tablo 4.15:	Diyabetes mellitus tanısı olan gebelerde KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları	44
Tablo 4.16:	Otoimmün hastalıklar nedeniyle takipli gebelerde KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları	44
Tablo 4.17:	Fetal ekokardiyografide KKH saptanan fetüslerde görülen kalp dışı anomaliler	45
Tablo 4.18:	Kalp dışı anomalileri olan fetüslerde KKH görülme sayısı ve oranları.....	46
Tablo 4.19:	Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde görülen KKH'ları	46
Tablo 4.20:	Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde görülen KKH sayı ve oranları.....	46
Tablo 4.21:	Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde görülen KKH'ları.....	47
Tablo 4.22:	Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde görülen KKH sayı ve oranları.....	47
Tablo 4.23:	Kardeşlerinde KKH olan fetüslerde görülen KKH sayı ve oranları...	48
Tablo 4.24:	Konjenital kalp hastalığı olan kardeşlere sahip fetüslerde görülen KKH'ları.....	48
Tablo 4.25:	Konjenital kalp hastalığına sahip fetüslerin kardeşlerinde görülen KKH	48
Tablo 4.26:	Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde kromozom anomalileri.....	49
Tablo 4.27:	Kromozom anomalisi olan fetüslerde KKH sayı ve oranları	49
Tablo 4.28:	Trizomi 21,18,13 tanısı alan fetüslerde görülen KKH'ları.....	50
Tablo 4.29:	Konjenital kalp hastalığı saptanan fetüslerde maternal ilaç kullanım sayı ve oranları	51
Tablo 4.30:	Fetal ekokardiyografi duyarlılık ve özgüllük oranları.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1:	Kalbin embriyolojik gelişimi.....	3
Şekil 2.2:	a-) Fetal dolaşım b-) Postnatal dolaşım	6
Şekil 2.3:	Konjenital kalp hastalıkları prevalansı (1930-2010 yılları arasında) ...	9
Şekil 2.4:	Kıtalara göre KKH prevalansı	9
Şekil 4.1:	İlk fetal ekokardiyografi sırasındaki gebelik haftasına göre fetüslerin dağılımı.....	34
Şekil 4.2:	Fetal ekokardiyografi uygulanan fetüs sayısı ve saptanan anormal kardiyak bulgu sayısının yıllara göre dağılımı	35
Şekil 4.3:	Fetal ekokardiyografi ile saptadığımız KKH'ların klinik şiddete göre dağılımı.....	39
Şekil 4.4:	Fetüs cinsiyetlerinde KKH'ların klinik şiddete göre dağılım ve oranları.....	40
Şekil 4.5:	Fetal ekokardiyografide KKH saptanan fetüslerde görülen kalp dışı anomaliler	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AK	: Aort Koarktasyonu
AS	: Aort Stenozu
ASD	: Atriyal Septal Defekt
AVSD	: Atriyoventriküler Septal Defekt
BAT	: Büyük Arter Transpozisyonu
ÇÇRV	: Çift Çıkımlı Sağ Ventrkül
EK	: Ense Kalınlığı
FT	: Fallot Tetralojisi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HLHS	: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
HRHS	: Hipoplastik Sağ Kalp Sendromu
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İVK	: İnferior Vena Kava
KKH	: Konjenital Kalp Hastalıkları
NPD	: Negatif Prediktif Değer
NSAİD	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar
PA	: Pulmoner Atrezi
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PKU	: Fenilketonüri
PITX2	: Paired Like Homeodomain 2
pO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PPD	: Pozitif Prediktif Değer

PS	: Pulmoner Stenoz
TA	: Triküspit Atrezisi
SSRI	: Selektif Seratonin Gerialım İnhibitörü
SVK	: Süperior Vena Kava
USG	: Ultrasonografi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri



ÖZET

ERDOĞAN D. Konjenital kalp hastalıklarının prenatal tanısı: 2010-2019 yılları arasında uygulanan fetal ekokardiyografilerin retrospektif değerlendirilmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Trabzon 2021

Amaç: Konjenital kalp hastalıklarının antenatal tanısı için merkezimize yönlendirilen gebelerin risk faktörlerinin tanımlaması, prenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları geriye dönük incelenerek konjenital kalp hastalığı açısından düşük ve yüksek riskli gebeliklerdeki fetal kardiyak anomalilerinin sıklığı, dağılımı ve fetal ekokardiyografi yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında yapılan fetal ekokardiyografik inceleme geriye dönük olarak değerlendirildi. Gebeler, başvuru endikasyonlarına göre fetal kalp anomalileri için yüksek/orta riskli (grup 1) ve düşük riskli (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Antenatal ve postnatal veriler karşılaştırılarak duyarlılık ve özgüllük analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 2010-2019 yılları arasında 4077 fetüse ekokardiyografi yapıldı. Hastane kayıtlarından ve telefonla yapılan görüşmelerle fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsten 3677'sinin (%90,4) bilgilerine ulaşıldı. İlk fetal ekokardiyografi sırasında fetüslerin gestasyonel yaşı 15-39 hafta ($23\pm4,5$) aralığındaydı. Fetal ekokardiyografinin en çok uygulanan yıl 2019 (n:789, %19,4), en çok anormal kardiyak bulguların görüldüğü yıl ise 2017 (n:158 %18,4) idi. Fetal ekokardiyografi yapılan fetüslerin %10,3'ünde (n:419) konjenital kalp hastalığı saptandı. Fetüslerde en sık saptadığımız konjenital kalp anomalileri, ventriküler septal defekt (n:67, %16), hipoplastik sol kalp sendromu (n:57, %13,6) ve komplet atriyoventriküler septal defekt (n: 38, %8,9) idi. Grup1'de bulunan 3074 fetüsün 386'ünde (%12,6); grup 2'de bulunan 603 fetüsün 33'sinde (%5,5) konjenital kalp

hastalığı tespit edildi. Fetal ekokardiyografide konjenital kalp hastalığı saptanmış olan 419 fetüsün cinsiyetleri 204'ünde (%48,7) kız, 215'inde (%51,3) erkek idi. Kliniğimize en sık ilk üç başvuru nedeni; kardiyak anomali şüphesi (n:1431, %36,4), gebede diyabetes mellitus (n:369, %9,4) ve obstetrik ultrasonografide kalp dışı organ ve sistemlerde anormal bulgular (n:342, %8,7) olmasıydı. Prenatal ve postnatal sonuçların uyumu %97,2 idi. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi duyarlılık %94,9 ve özgüllük ise %97,6 bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda yüksek riskli gebeliklerin fetüslerinde yüksek oranda konjenital kalp hastalığı saptadık. Ancak düşük riskli gebelerde de azımsanmayacak kadar konjenital kalp hastalığı tespit edilmiş olması nedeniyle eğer pediatrik kardiyoloji kliniğinin personel sayısı ve ekipmanı uygunsa yönlendirilen tüm gebelere fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Fetal ekokardiyografinin özellikle erken dönemde yapılması ve fetüste konjenital kalp hastalığı tanısı konulması; ailenin doğum öncesi psikolojik olarak hazırlanmasında, ailenin gebeliğe devam etme kararında, fetüsün antenatal takibi ve kardiyak cerrahi girişimi gerekliliğinde, kardiyak cerrahi merkezinde veya yakınında doğumun planlanmasında etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Fetal ekokardiyografi, Konjenital kalp hastalıkları, Risk faktörleri.

SUMMARY

ERDOGAN D. Prenatal diagnosis of congenital heart diseases: Retrospective evaluation of fetal echocardiography performed between 2010-2019. Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Trabzon, 2021.

Aim: We aimed to define the risk factors of pregnant women referred to our center for antenatal diagnosis of congenital heart diseases, and to retrospectively examine the results of prenatal and postnatal echocardiography, and to evaluate the frequency and distribution of fetal cardiac anomalies in low and high risk pregnancies for congenital heart disease, and the sensitivity and specificity of the fetal echocardiography method.

Patients and methods: In this study, fetal echocardiographic examination performed between January 2010 and December 2019 in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology was evaluated retrospectively. Pregnant women were divided into two groups as high / medium risk (group 1) and low risk (group 2) for fetal heart anomalies according to their application indications. Sensitivity and specificity analysis was performed by comparing antenatal and postnatal data.

Results: In our study, echocardiography was performed on 4077 fetuses between 2010 and 2019. The information of 3677 (90.4%) of 4067 fetuses who underwent fetal echocardiography was obtained through hospital records and telephone interviews. During the first fetal echocardiography, the gestational age of the fetuses was between 15-39 weeks (23 ± 4.5). The most used year of fetal echocardiography was 2019 (n: 789, 19.4%), and the year with the most abnormal cardiac findings was 2017 (n: 158 18.4%). Congenital heart disease was found in 10.3% (n: 419) of the fetuses who underwent fetal echocardiography. The most common cardiac anomalies detected in fetuses were ventricular septal defect (n:67, 16%), hypoplastic left heart syndrome (n:57, 13,6%) and complete atrioventricular septal defect (n: 38, 8.9%). Congenital heart disease was detected in 386 (12.6%) of

3074 fetuses in Group 1 and 33 (5.5%) of 603 fetuses in group 2. The genders of 419 fetuses that were found to have congenital heart disease in fetal echocardiography were 204 (48.7%) female and 215 (51.3%) male. The most common reasons for applying to our clinic are; suspicion of cardiac anomaly (n: 1431, 36.4%), diabetes mellitus in pregnant women (n: 369, 9.4%), and abnormal findings in non-cardiac organs and systems in obstetric ultrasonography (n: 342, 8.7%). The concordance of prenatal and postnatal results was 97.2%. In our study, fetal echocardiography sensitivity was 94.9% and specificity was 97.6%.

Conclusion: In our study, we found a high rate of congenital heart disease in fetuses of high-risk pregnancies. However, due to the fact that congenital heart disease has been detected in low-risk pregnant women, fetal echocardiography should be performed in all pregnant women if the staff and equipment of the pediatric cardiology clinic are appropriate. Performing fetal echocardiography especially in the early period and diagnosing congenital heart disease in the fetus; It is effective in the psychological preparation of the family before the birth, the decision of the family to continue the pregnancy, antenatal follow-up of the fetus and planning the birth at or near a cardiac surgery center when cardiac surgery is required.

Keywords: Fetal echocardiography, Congenital heart diseases, Risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) sık görülen doğumsal anomalilerdir. Konjenital kalp hastalığı insidansı her 1000 canlı doğumda yaklaşık 6-12'dir (6). Son yıllarda gerek palyatif, gerekse düzeltici tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle hayatta kalan KKH'lı çocukların sayısında artış gözlenmiştir. Buna rağmen KKH, doğumsal anomalili çocukların önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle tanının erken konularak takip ve tedavi planının yapılması KKH'lı çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltabilmesi nedeniyle önemlidir.

Fetal ekokardiyografi fetal kardiyovasküler yapı ve fonksiyonların kapsamlı bir şekilde değerlendirmesinde büyük önem taşımaktadır. Günümüzde hekimlerin bilgi ve deneyimlerinin artması ve teknolojiadaki gelişmeler ile birlikte fetüsün kalp anatomisi daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışmada; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında fetal ekokardiyografi yapılan gebelerin; gebelik haftaları, başvuru nedenleri, sahip oldukları risk faktörleri, KKH yönünden düşük ve yüksek riskli gebeliklerdeki fetal kardiyak anomalilerinin sıklığı ve dağılımının ile fetal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları karşılaştırılarak fetal ekokardiyografi duyarlılığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.1. Tanım

Konjenital kalp hastalıkları, kardiyovasküler sistemdeki doğumda ve sonrasında tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal ve/veya fonksiyonel anomalileri içermektedir (1).

2.1.2. Tarihçe

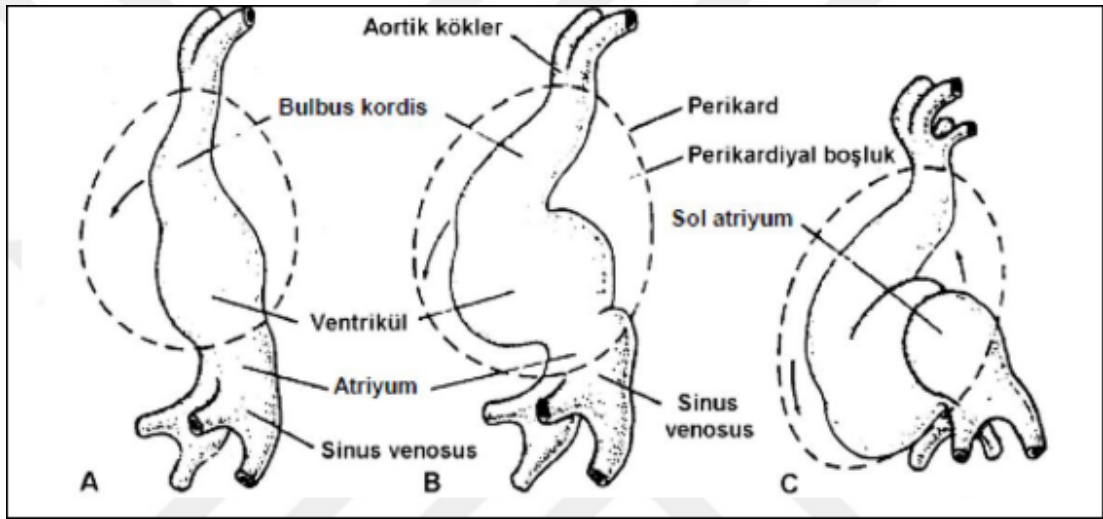
Konjenital kalp hastalıkları tarihte ilk kez milattan önce 4000 yılına dayanan Babil yazıtlarının birinde “Eğer bir kadın kalbi dışarda ve kalbinin üzerinde derisi olmayan çocuk doğurur ise o topluluk acılarla muzdarip olacaktır” denilerek muhtemel ektopia cordis’den bahsedilmiştir. Yıllar sonra Leonardo da Vinci, Quaderni de Anatomia adlı kitabında atriyal septal defekti çizmiştir (2).

İlk kez 1628 yılında William Harvey, De Motu Cordis kitabında sistemik ve pulmoner dolaşımı tanımlamıştır (3). Neils Stenson ise 1671 yılında çoklu anomalileri olan bir yenidoğanda kardiyak anomali saptamış olup 1888 yılından itibaren bu kardiyak anomali Fallot tetralojisi (FT) olarak bilinmektedir (4).

2.1.3. Kalbin Embriyolojik Gelişimi

Kardiyovasküler sistem embriyo döneminde işlev gören ilk büyük sistemdir. Primordial kalp ve vasküler sistem ilk olarak 3. haftanın ortasında görülmektedir (5,6). Gelişimin 18. gününde embriyonun santral aksının her iki yanına yerleşmiş anjiogenetik hücreler endokard tüpleri adı verilen bir çift damarsal yapı meydana getirir (7). Bu hücre grupları gebeliğin 18. gününde bir çift kardiyak tüpü, 22. gününde de kardiyak tüpler embriyonun ventral yüzünün ortasında birleşip primitif kalp tüpünü meydana getirirler (4,6,8).

Gelişimin 22-23. günlerinde, kalp tüpü uzar ve yapılandırmasını tekrar değiştirerek bir kalp döngüsü oluşturur. Kalp tüpü sağa ve ventrale doğru bükülmeye başlar (Şekil 2.1). Kalp tüpünün kranial yönü ventrokaudal olarak ve sağa doğru, kalp tüpünün kaudal yönü ise dorsokraniyal olarak ve sola doğru kıvrılarak oluşur. Dördüncü haftanın başlarında kalp tüpünde truncus arteriosus, bulbus cordis, ventrikül, atriyum ve sinüs venozus gibi yapılar oluşur. Gelişimin 28. gününde kalp tüpü kendi üzerinde eğim yaparak bulboventriküler halka oluşturur. Bu eğim ile atriyum ve sinüs venozus; trunkus arterioyozus, bulbus cordis ve ventrikül arkasında yer alır. Böylece kalbin dört boşluklu uzaysal yapısı oluşur. Primitif kalp, gelişmiş kalbe benzer şekilde kasılır (6,9,10).



Şekil 2.3: Kalbin embriyolojik gelişimi

Kıvrılma tamamlandığında kalbin dış görünümü matür kalbe benzer. Ortak atriyum primitif ventriküle atriyoventriküler kanal yolu aracılığıyla, primitif ventrikül ise bulbus kordise bulboventriküler foramen aracılığıyla bağlanır. Bulbus kordisin distal bölümü konus ile trunkus arterioyozusa bağlanır (6).

Gelişimin 4. haftasında atriyoventriküler kanal, ilkel atriyum ve ventrikül olarak bölmelenmeye başlar ve bu bölünme 5. haftada tamamlanır. Atriyoventriküler kanalın septasyon bozukluğunda primum atriyal septal defekt (ASD) ve komplet atriyoventriküler kanal defekti (AVSD) görülebilmektedir (6,10).

Dördüncü haftanın sonunda septum primum adı verilen ilkel atriyumun dorsokraniyal duvarından endokardiyal yastıklara doğru büyüyen ince orak şeklinde bir membran oluşur. Septum primum, ilkel atriyumun kısmen sağ ve sol olarak ikiye bölünmesini sağlar. Septum primum ve endokardiyal yastıklar başlangıçta tam olarak kaynaşmadığından, ostium primum adı verilen bir açıklık kalır. Bu açıklık şant görevi görür ve oksijenli kanın sağdan sol atriyauma geçmesini sağlar. Atrioventriküler septumu oluşturmak için septum primum ve endokardiyal yastıklarlar kaynaşırken ostium primum kaybolur. Ostium sekundum; septum primumun orta kısmında foramen primum kapanmadan önce, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) nedeniyle meydana gelen deliklerin birleşmesiyle oluşur. Fetal venöz dolaşım böylece sağ atriyaumdan sol atriyauma doğru yol alır. Septum primumun sağında ikinci bir septum (septum sekundum) gelişmeye başlar ve septum primumun inferior vena kavaya yakın bölge haricindeki tüm bölgeyi örter. Septum sekundum, ostium sekundum ile kaynaştıktan sonra, septum primum yavaş yavaş kaybolur, kalıntısı foramen ovalenin kapağını oluşturur. Doğumdan sonra ise yüksek sol atriyaum basıncı nedeniyle işlevsel olarak kapanır. Üçüncü ayda ise foramen ovalenin kapağı septum sekundum ile kaynaşır ve fossa ovalisi oluşturur (8,9,10).

Gelişimin 30. gününde ventrikülün baş kısmına yakın ve kas kitlesine sahip interventriküler septum yardımıyla ventriküller bölünür. Yedinci haftaya kadar, interventriküler septumun serbest kenarı ile kaynaşmış endokardiyal yastıklar arasında hilal şeklinde bir delik vardır. Bu delik sayesinde sağ ve sol ventriküller arasında geçiş olmaktadır. Bu delikler genelde 7. haftanın sonunda kapanır. Ventriküler septal defekt (VSD), interventriküler septumun herhangi bir bölgesinde oluşabilmektedir.

Gelişimin 5. haftası boyunca turunkus arteriyoza, aorta ve pulmoner arter olarak ikiye ayrılır. Böylece ileri dönemlerde pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise arkadan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasında meydana gelen bozukluklardan dolayı konoturunkal ve aort arkı anomalileri (turunkus arteriyoza, FT, çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇRV) ve kesintili arkus aorta) ortaya çıkmaktadır (8,10).

Kalbin embriyolojik gelişiminde, aortada da önemli gelişmeler olur. Başlangıçta altı aortik ark varken, kalp tüpü oluşurken distal çıkış bölgesi sağ ve sol birinci aortik ark olarak ikiye ayrılır ve çift dorsal aorta ile birleşir. Daha sonra dorsal aorta, desenden aortayı oluşturur. Bir ve ikinci arklar 22. günde büyük oranda geriler, yalnızca boyundaki dokulara giden küçük arterler (maksiller arter, ikinci stapediel ve hyoid arterleri) kalır. Dördüncü haftanın sonunda üçüncü ark; innominate arter, ana ve internal karotid arterlerin oluşumunda yer alır. Dördüncü sol ark, sol karotid arter ve duktus arteriosus arasındaki aortik arkın oluşmasını, dördüncü sağ arkus ise innominate ve sağ subklavian arterin proksimal kısmının oluşmasını sağlar. Beşinci ark matur dolaşımda yer almaz. Gelişimin 5. haftasında altıncı sağ aortik ark proksimal sağ pulmoner arterin, sol aortik ark ise duktus arteriozusun kökeni olur. Aortik akın oluşumu sırasında ÇÇRV, sağ arkus aorta ve vasküler halka gibi anomaliler görülebilmektedir (6,8,10).

Memeli kalbinin gelişmesinde 500'den fazla gen etkilidir. Chamber spesifik transkripsiyon faktörleri sağ ve sol ventrikülün gelişiminde, helix-loop-helix transkripsiyon faktör d HAND sağ ventrikül gelişiminde ve transkripsiyon faktör e HAND sol ventrikül gelişiminde oldukça önemli etkiye sahiptirler. PITX2 gen, sol-sağ yönelimin belirlenmesinden ana sorumlu gen olarak kabul edilmektedir. Sol-sağ yönelime ek olarak, PITX2 gen mutasyonlarının ASD, VSD ve FT dahil izole kardiyak konjenital kalp hastalığı ile ilişkileri vardır (6,9,10).

2.1.4. Fetal ve Neonatal Dolaşım

Akciğerler, fetal yaşam süresince gaz değişiminde rol oynamadığından ve karaciğer kısmen fonksiyonel olduğundan dolayı fetüs kalbinin akciğerlere ve karaciğere fazla kan pompalamasına gerek yoktur. Bu dönemde pulmoner damarlar vazokonstriktedir. Fetal dolaşımda dört önemli yapı vardır; bunlar plasenta, duktus venosus, foramen ovale ve duktus arteriozus'dur (6,11).

Maternal uterin arterin dalları ile yüksek oksijenli kan plasentaya yönelir (12). Plasenta sağ ve sol ventrikül debisinin en büyük kısmını (%55) alır ve fetüsteki en düşük vasküler direnç sahip yapıdır. Kan plasentada oksijenlendiği için superior vena kavadaki (SVK) saturasyon (%40) inferior vena kavadakinden (İVK) (%70),

Doğumu izleyen ilk değişiklik, spontan solunumun başlamasından sonra umbilikal kordonun bağlanması ve umbilikal arterlerin konstriksiyonu ile plasentaya gelen kan akımının kesilmesidir (11-15). Düşük vasküler dirence sahip plasenta, doğum sonrası pasif kaldığı için sistemik vasküler direnç yükselir. Sistemik vasküler direncin yükselmesiyle aorta, sol ventrikül ve sol atriyum da basınç artar. İkinci olarak, akciğerlerin genişlemesi ile alveoller içerisindeki kemoreseptörler yüksek oksijen uyarımına bağlı vazodilatasyona neden olur. Böylece pulmoner vasküler direnç azalır, duktal akım tersine dönerek pulmoner kan akımı artar. Pulmoner vasküler direncin en hızlı düşüşü ilk iki-üç gün içinde, nadiren de olsa yedi güne kadar uzayabilir. Soluk alımı ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon gelişir. Böylece pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azalır. Sol atriyum basıncı ise artar. Sonuçta foramen ovale kapanarak sol-sağ ya da sağ-sol şant oluşumu önlenir.

Normal bebeklerde doğumdan sonraki birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen sürelerde duktus arteriyozus açık kalabilmektedir. Pulmoner direncin azalması pulmoner arteriyel basıncı düşürürken, sistemik direncin artması aort basıncını yükseltir ve fizyolojik düzeyde sol-sağ şant başlar. Duktus arteriyozusta genelde; ilk 24 saatte fizyolojik kapanma, 1-8. günlerde fonksiyonel kapanma, 1-4 ay içinde anatomik kapanma gerçekleşir (6,13,15,16).

Duktus arteriyozusun kapanma mekanizmaları tam bilinmese de doğumdan sonra oksijen basıncındaki yükselmenin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Duktus arteriyozusun kapanmasında doğumla birlikte prostaglandin E2, prostasiklin gibi vazodilatatör maddelerin dolaşımdan çekilmesi de etkili olmaktadır.

Plasenta önemli bir prostaglandin yapım organıdır; devre dışı kaldığında üretimi önemli ölçüde azalmaktadır. Özellikle küçük prematürelere; pulmoner direnci yükselten asidoz, hipoksi, polisitemi ve akciğer hastalıklarında, duktusun açık kalma süresi uzayarak sağ-sol şant süresi uzayabilir, derecesi artabilir. Bu durum geçici persistan fetal dolaşıma neden olabilmektedir. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla bu durum düzelebilmektedir (11,13).

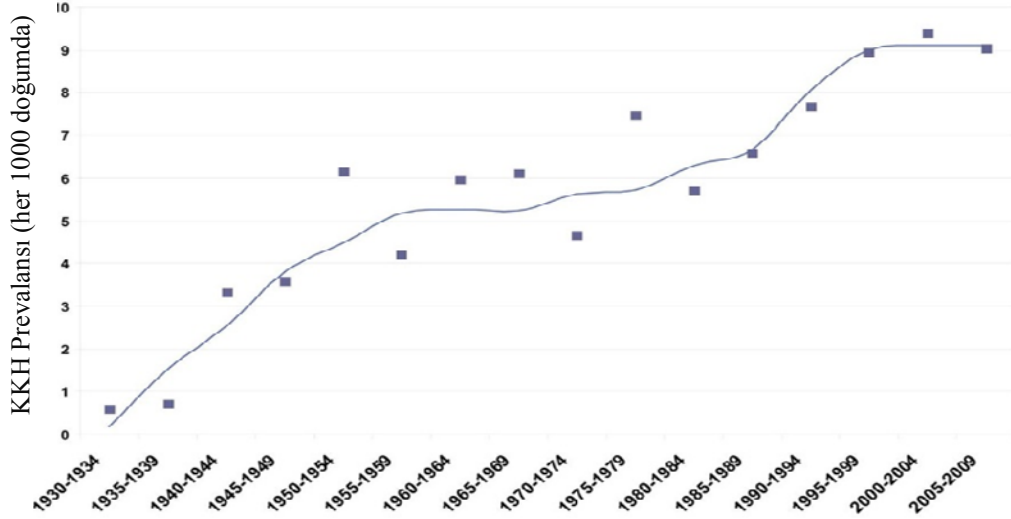
2.1.5. Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyoloji

Konjenital kalp hastalıkları sık rastlanılan doğumsal anomali grubunu oluşturlar (6,17). Konjenital kalp hastalığı insidansı her 1000 canlı doğumda yaklaşık 6-12 olup ölü doğumlarda %3-4, abortusda %10-25, prematürelerde %2 oranındadır. Bu insidansa mitral kapak prolapsusu, biküspid aorta ve pretermilerin patent duktus arteriosusu (PDA) dahil edilmemiştir (6,18). Biküspid aorta ve PDA insidansı %2 olup küçük VSD saptananlarla bu oran %7,5'a kadar yükselmektedir.

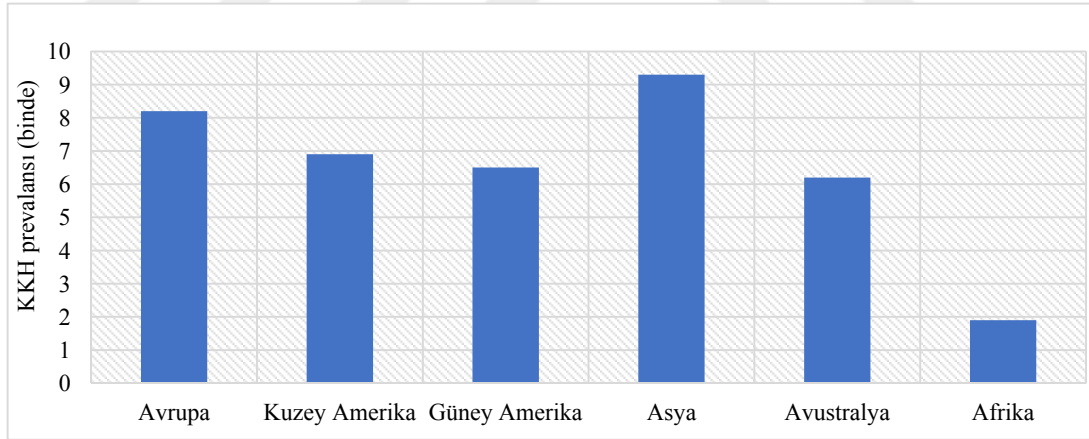
Kardiyak anomalilerin en az yarısı postnatal dönemde cerrahi gerektiren anomalilerdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre erken neonatal ve antenatal ölümlerin en sık nedenidir (19). Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerin ilk hafta %40-50' sine, birinci ayda %50-60'ına tanı konabilmektedir (6,20). Son 20 yılda palyatif ve düzeltici cerrahideki ilerlemeler sayesinde KKH tanısı olan erişkin hasta sayısında dramatik olarak artma gözlenmiştir. Buna rağmen KKH ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında yaklaşık 2,4 milyon kişinin KKH tanısı olduğu, 1,4 milyon kişinin yetişkin, 1 milyon kişinin çocuk olduğu bildirilmiştir (21). Konjenital kalp hastalığı prevalansı yetişkinlerde 6/1000, çocuklarda 13/1000 olarak saptanmıştır. Bu bireylerin yaklaşık %12'sinde ağır KKH vardı. Irk-etnik köken farklılıkları göz önüne alındığında, beyaz bebeklerle siyah bebekler karşılaştırıldığında yüksek oranda AVSD, ASD, FT, PDA, aort stenozu (AS), hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), aort koarktasyonu (AK), Ebstein anomalisi, trunkus arteriozus görüldüğü; düşük oranda pulmoner stenoz (PS) ve heterotaksi görüldüğü tespit edilmiştir (22). Cinsiyet gruplarına göre ise AVSD, ASD ve VSD'lerin daha çok kızlarda; büyük damar transpozisyonu (BAT), AS ve triküspit atrezisi (TA) gibi kardiyak hastalıkların ise erkeklerde daha fazla olduğu görülmüştür (23). Belçika'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada 111225 doğumda, 921 bebekte konjenital kalp hastalığı tespit edilmiş ve prevalans 1000 doğumda 8,3 olarak saptanmıştır (24). Yayınlanan sistematik bir derlemede 114 makale taraması yapılmış, 24.091.867 canlı doğumdan 164.396 bebekte KKH saptanmıştır (1000 doğumda 6). Konjenital kalp hastalığının Dünya'da prevalansı (1930-2010 yılları arasında) Şekil 2.3'de gösterilmiştir (25).

Konjenital kalp hastalıklarında doğum prevalansı en yüksek Asya'da (1000 canlı doğumda 9.3) en düşük Afrika'da (1000 canlı doğumda 1.9) bildirilmiştir. Avrupa, en yüksek ikinci KKH doğum prevalansına sahiptir. Kıtalaradaki prevalans Şekil 2.4'de gösterilmiştir (25).



Şekil 2.3: Konjenital kalp hastalıkları prevalansı (1930-2010 yılları arasında)



Şekil 2.4: Kıtalaraya göre KKH prevalansı

Tablo 2.1'de yaygın görülen KKH dağılımı görülmektedir. Bu dağılımda preterm doğumlardaki duktus arteriyozus açıklığı, biküspid aorta, fizyolojik periferik PS ve mitral kapak prolapsusu olan vakalar çalışmanın dışındadır (6).

Tablo 2.1: Konjenital kalp hastalıkları dağılımı

Defekt	Sıklık %
Ventrikül septum defekti	30-35
Atriyal septal defekt (sekundum)	6-8
Patent duktus arteriyozus	6-8
Aort koarktasyonu	5-7
Fallot tetralojisi	5-7
Pulmoner stenoz	5-7
Aort stenozu	4-7
Büyük arterlerin transpozisyonu	3-5
Hipoplastik sol kalp sendromu	1-3
Hipoplastik sağ ventrikül	1-3
Trunkus arteriyozus	1-2
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	1-2
Triküspid atrezisi	1-2
Tek ventrikül	1-2
Çift çıkışlı sağ ventrikül	1-2
Diğerleri	5-10

2.1.6. Konjenital Kalp Hastalıklarının Etyolojisi

Konjenital kalp hastalıklarının etyolojisi henüz tam aydınlatılamasa da %90'ının genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle, multifaktöriyel olarak açıklamaya çalışılmaktadır. Konjenital kalp hastalarının %3-5'i gen defektlerinin yol açtığı Noonan sendromu, tüberoskleroz, Marfan sendromu gibi kalıtsal sendromlarla birlikte. Genetik etiyoloji %20'den az vakada bilinmektedir. Hastaların %5'inde Turner sendromu, trizomi 21,18,13 gibi kromozom anomalileri görülmektedir. En sık görülen Down sendromu olup sıklıkla AVSD veya VSD eşlik etmektedir. Hastaların %2-3'ünde antenatal dönemde geçirilen viral enfeksiyonlar (rubella gibi) görülmektedir. Ailede birinci derecede yakınında kalp hastalığı olması, gebelikte kullanılan ilaçlar (talidomid, antikonvulsif ilaçlar), radyasyon, gebelikte diyabet ve hiperfenilalaninemi, annenin sigara ve/veya alkol kullanması doğumsal kalp hastalığına zemin oluşturmaktadır (26-29).

2.1.7. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Konjenital kalp hastalıklarının sınıflaması hastanın oksijenizasyonuna göre asiyanotik-siyanotik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Asiyanotik KKH'larında sol-sağ şant mevcut olup siyanotik KKH'larında ise sistemik venöz kanın, akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışmasıyla sağ-sol şant oluşmaktadır. Ancak siyanotik olmayan KKH'larının bir bölümü aylar veya yıllar sonra Eisenmenger fizyolojisinin gelişmesi sonucu siyanotik duruma gelebilir. Bunlar geç siyanotik hastalıklar olarak tanımlanır (6,26). Bu sınıflandırmanın fizyolojik özelliklerini açıklamakta yetersiz kalması nedeniyle fizyolojik temeli esasa alan başka bir sınıflandırma da yapılmıştır (Tablo 2.2) (30,31). Kalbin kompleks anomalileri değerlendirilirken kardiyak malpozisyonlar (situs inversus totalis, situs inversus parsiyalis, dekstrokardi, levokardi) da dikkat edilmelidir.

Tablo 2.2: Konjenital kalp hastalıklarının temel fizyolojik değişiklikler yönünden sınıflandırılması

a. Soldan sağa şanlı lezyonlar
I. Ventrikül veya büyük damarlar düzeyinde, yüksek akımlı şantlar (ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus, A-P pencere)
II. Pulmoner vasküler direncin düşük olduğu, küçük ve orta büyüklükte defektler
III. Atriyal düzeyde soldan sağa şanlı lezyonlar
IV. Yüksek pulmoner vasküler direnç, pulmoner darlık veya aort yetersizliği ile birlikte olan soldan sağa şanlı lezyonlar
V. Sol ventrikül sağ atriyum arasındaki şantlar (Ger-bode defekti ve primum atriyal septum defekti ile birlikte mitral yetersizlik)
b. Primer fonksiyonel bozukluğun hipoksemi olduğu durumlar
I. Pulmoner akımda obstrüksiyon ile birlikte sağdan sola şant
II. Büyük arterlerin transpozisyonu
III. Karışım lezyonları; tek ventrikül fizyolojisi (tek ventrikül, tek atriyum, trunkus arteriozus), total anormal pulmoner venöz dönüş, hipoplastik sağ kalp sendromu (HRHS)
c. Sistemik perfüzyonun azaldığı durumlar (hipoplastik sol kalp sendromu ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları)
d. Sağ ve sol kalbin obstrüktif lezyonları
I. Ventriküllerin çıkış yolu darlıkları; aort darlığı, aort koarktasyonu, pulmoner darlık
II. Ventriküllerin giriş darlıkları; kor triatriatum, pulmoner venöz obstrüksiyon, mitral darlık
e) Regürjitan lezyonlar
I. Atriyoventriküler kapak yetersizlikleri
II. Semilunar kapak yetersizlikleri
f) Cerrahi tedavi yapılan kompleks lezyonlardaki fizyolojik değişiklikler

2.2. Kritik Konjenital Kalp Hastalıkları

Kritik KKH doğum sonrası ilk ayda kateter bazlı girişim veya cerrahi müdahale gerektiren, hayatın ilk haftalarında morbidite ve mortalite oranı yüksek olan kalp hastalıklarıdır (32,33). Kritik KKH insidansı 1000 canlı doğumda 1-2 arasında olup tüm konjenital defektlere bağlı ölümlerin içerisinde görülme oranı %40'dır (34,35). Bu bebeklerde ilk birkaç hafta içerisinde ciddi komplikasyon gelişme riski yüksektir (36,37). Prenatal tanı ve erken tıbbi ya da cerrahi/girişimsel işlem yapıldığında prognoz belirgin olarak değişebilmektedir (37). Fetüste kritik KKH saptanmış gebelerin perinatolog, kardiyolog ve kardiyotorasik cerrahi uzmanlarının olduğu, multidisipliner yaklaşım gereken merkeze sevki gerekebilmektedir (38). Kritik KKH tipik olarak postnatal dönemde duktus arteriyozusa bağımlı olan anomalileri kapsamaktadır (39). Cochrane Sistemi Veritabanı Derleme 2014'e göre kritik KKH olan bebekler üç gruba ayrılabilir.

1. Grup; pulmoner kan akımının ciddi şekilde azalması ile karakterizedir. Bu hastalarda pulmoner dolaşım duktus arteriyozusun açıklığına bağlıdır. Antenatal dönemde perfüzyon sağ ventrikülden duktal arteriyozus ile sağlanırken postnatal dönemde ise duktusun daralması ile perfüzyon sağlanamaz ve ciddi hipoksemi, siyanoz ve ölüme neden olabilir. Bu gruba pulmoner atrezi (PA), TA ve pulmoner atrezili FT örnek verilebilir (39,40).
2. Grup; sistemik kan akışının ciddi şekilde azalması ile karakterizdir. Bu durumlarda, sistemik dolaşım duktus arteriyozusun açıklığına bağlıdır ve duktusun postnatal dönemde daralması ile sistemik hipoperfüzyon, metabolik asidoz, dolaşım bozukluğu, şok ve ölüme neden olabilir. Bu gruba kritik AS, AK, kesintili aortik ark ve HLHS örnek verilebilir (41).
3. Grup; dolaşımı sürdürmek için pulmoner ve sistemik kan akışının yeterli karışması gereklidir. Bu gruba BAT örnek verilebilir. Büyük arter transpozisyonu olan hastalarda ASD ve/veya VSD yoksa cerrahi girişim yapılana kadar pulmoner ve sistemik kanın karışımını sağlamak için duktus arteriyozusun açık kalması sağlanmalıdır (42).

2.3. Konjenital Kalp Hastalıklarında Antenatal Görüntüleme Yöntemleri

Konjenital kalp hastalıklarında görüntüleme yöntemleri yıllar öncesine dayanmaktadır. İlk kez 1954 yılında Edler ve Hertz M mod ekokardiyografi kullanarak kalp hareketlerini kayıt altına aldılar (43). Wang, 1964 yılında M-mod ekokardiyografi kullanarak antenatal dönemde KKH'nı teşhis etmeye başladı (44). İlk trimesterde tanı ise 1990 yılında K Zerres ve ark. tarafından transvajinal ultrasonografi (USG) kullanılarak bildirilmiştir (45). Carvalho ve ark. tarafından 1998 yılında KKH tanısında transabdominal USG kullanılmaya başlanılmıştır (46). Renkli akış haritalama, Doppler ekokardiyografi ve üç boyutlu görüntüleme gibi yeni modaliteler, fetal kardiyovasküler fizyolojinin ve hastalığın daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır (47). Transözefageal ekokardiyografi ve kontrast ekokardiyografi fetal görüntülemelerde kullanılmamaktadır.

2.3.1. Fetal Ekokardiyografi

Ayrıntılı fetal ekokardiyografi; KKH için yüksek risk taşıyan gebeliklerde, fetal kardiyovasküler yapı ve fonksiyonların kapsamlı bir şekilde değerlendirmesini sağlar (48). Fetüste olası kardiyak defektin saptanması gebelik haftasına, USG uzmanının deneyimine ve ekipman kullanımına bağlıdır. İki boyutlu, renkli ve spektral Doppler birlikte kullanılmalıdır. Konjenital kalp hastalıklarının bazılarında ekokardiyografik görünümü gebelik boyunca değişebileceğinden, tek muayene yeterli olmayabilir (49).

Postnatal dönemde olası yoğun bakım ihtiyacı olan ve prostaglandin ihtiyacı gelişebilecek konjenital kalp hastalıkları (HLHS, BAT gibi) fetal ekokardiyografi bulgularına göre tahmin edilebilir (50). Özellikle anöploidi veya ekstrakardiyak malformasyonlarla ilişkili olan ciddi fetal kalp hastalıkları, fetal ölümle sonuçlanabildiğinden ve birçok VSD doğumdan önce kendiliğinden kapanabildiğinden birinci ve ikinci trimesterde KKH insidansı, termdeki insidanstan daha yüksektir (51).

Bazı konjenital kalp hastalıkları, ilk trimester sonuna kadar dramatik bir şekilde kötüleşebilmektedir (52). Örneğin hafif AS veya PS ilk trimesterin ilerleyen

dönemlerinde ciddi PS veya AS dönüşebilir, ventriküler gelişim HLHS veya HRHS ile sonuçlanabilir. Kardiyak rabdomyomlar veya intraperikardiyal teratomlar gibi kardiyak tümörlerde ise ikinci trimestere kadar önemli ölçüde boyut artışı olmayıp takibinde dramatik olarak büyüebilmektedirler (53). Konjenital kalp hastalığı riski taşıyan gebeliklerde fetal ekokardiyografi tipik olarak 18 ile 22 hafta arasında yapılır. Konjenital kalp hastalıklarının çoğu formu 18. gebelik haftasından sonra %96 oranında teşhis edilebilir (54). Transvajinal ekokardiyografi, 12. gebelik haftasından önce fetal kardiyak muayene için tercih edilir fakat fetal kalp, 12. gebelik haftasında sonra transabdominal ekokardiyografi ile daha güvenilir şekilde değerlendirilebilir. Ebstein anomalisi, FT, VSD veya kalp tümörleri gibi kardiyak defektler, ≤ 14 . gebelik haftasında tespit edilmesi olası değildir. Transvajinal ekokardiyografi kullanılan bir çalışmada, KKH taramada başarı oranının gebelik yaşı ile arttığı, 11. haftada %20'den 13. haftada %92'ye kadar artış gösterdiği bildirilmiştir (55). Persico ve ark. nın çalışmasında koryon villus örnekleme 11 ile 13. gebelik haftaları arasında yapılan gebelerde transabdominal ekokardiyografi yöntemiyle KKH'larında %93,1 oranında doğru tanı bildirilmiştir (56). Konjenital kalp hastalığı açısından yüksek risk grubunda olan gebelerde yapılan başka bir çalışmada, transabdominal ve transvajinal ekokardiyografi kombinasyonu kullanılarak, 16. gebelik haftasından önce KKH'larının belirlenmesinde %70 duyarlılık ve %98 özgüllük bildirilmiştir (57).

2.4. Kadın Doğum Uzmanı Fetal Ultrasonografik Değerlendirmede Kardiyak Yönden Nelere Bakmalı?

Doğum öncesinde USG ile sadece dört odacık görüntülemesi yapılarak %55-65, buna çıkış yolu görüntülemesi eklenmesiyle de %80-84 gibi yüksek KKH tanı oranlarını bildirmektedir. Çoğu gelişmiş ülkedeki mevcut tarama uygulamaları, KKH vakalarının yalnızca %30-50'sini tespit edebilmektedir (58). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda, fetal ultrasonografik incelemede kalp taramasında dikkat edilecek noktalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (59) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Fetal ultrasonografide kalp taramasında dikkat edilecek hususlar

GENEL DEĞERLENDİRME
1. Fetüsün sağ ve sol taraflarını görüntüleme 2. Mide ve kalp fetüsün sol tarafında 3. Kalp hızı ve ritmi normal olmalı 4. Kalp torasik bölgenin 1/3'ünü oluşturmali 5. Kalbin büyük bir kısmı göğsün sol tarafında 6. Kalp eksenı ve pozisyonu normal olmalı 7. Normal dört boşluk görüntüsü 8. Perikardiyal effüzyon ve hipertrofi olmamalı
ATRİYUM
1. İki Atriyumun yaklaşık olarak aynı boyutta 2. Sol atriyumda foramen ovale flebi 3. Atrium septum primum mevcut (crux'a yakın) 4. Pulmoner ven sol atriyuma girmeli
VENTRİKÜL
1. İki ventrikül yaklaşık olarak aynı boyutta 2. Ventrikül boşlukları ve duvar kalınlıkları normal ve eşit boyutta
ATRIOVENTRİKÜLER BİRLEŞKE VE KAPAKLAR
1. Crux cordis sağlam olmalı 2. İki atrioventriküler kapak açılıp serbestçe hareket etmelidir 3. Ventriküler septum üzerinde olan triküspit kapak mitral kapağa göre kardiyak apekse daha yakın olmalı

2.5. Pediatrik Kardiyoloji Uzmanları Fetal Ekokardiyografide Nelere Bakmalı?

Herhangi bir fetal ekokardiyografi muayenesinde ilk adım fetal pozisyonudur. Pediatrik veya yetişkin hastaların aksine fetüs hareketli olması nedeniyle standart bir konumda değildir. Fetal kalbin enine kesitsel görünümünde en uç nokta apeksi göstermelidir. Orta hatta göre fetal kalp açısı normalde 45 ± 20 derecedir. Doğru oryantasyonda, sol atriyum fetal omurgaya ve sağ ventrikül ön göğüs duvarına en

yakın olacaktır. Bu normal yönelim levokardi olarak tanımlanır. Fetal kalbin farklı anormal pozisyonları bulunmaktadır;

1. Dekstrokardi: Kalp göğsün sağ tarafında, tepe noktası sağa bakacak şekildedir.
2. Dekstropozisyon: Kalp göğsün sağ tarafında, tepe noktası sola bakacak şekildedir.
3. Mezokardi: Kalp, tepe orta çizgiyi gösterecek şekilde göğsün ortasında bulunur.

Fetal kardiyak sistemin tam bir değerlendirmesini yapmak için gerekli ekokardiyografik görüntüler şunları içerir;

1. Dört odacık görünümü
 - a. Apikal dört odacık görünümü
 - b. Subkostal dört odacık görünümü
2. Aortun uzun eksen görünümü
3. Pulmoner arterin uzun eksen görünümü
4. Ventriküllerin kısa eksen görünümü
5. Büyük damarların kısa eksen görünümü
6. 6. Aortik arkın görünümü
7. 7. Duktal arkın görünümü
8. Süperior ve inferior vena kavanın görünümü

2.5.1. Kalbin Dört Odacık Görünümü

Fetal ekokardiyografik incelemeye başlarken elde edilecek ilk görünüm dört odacıklı görüntüdür. Kalbin dört boşluk görüntüsü, her muayenenin standart bir

parçasını oluşturmaktadır (60-63). Dört odacıklı görünümü ile KKH'larının saptanmasında %92 duyarlılık ve %99,7 özgüllükte olduğu bildirilmiştir (64). Apikal dört odacık görünüm ve subkostal dört odacık görünümü olmak üzere iki farklı dört odacık görünümü vardır.

2.5.1.1. Apikal Dört Odacık Görünümü

Apikal dört odacık görünümü, kalbin tepesi doğrudan transdüsere doğru bakacak şekilde fetal göğsün enine bir görünümü aracılığıyla elde edilir. Apikal dört boşluk görünümünde interventriküler ve interatriyal septum, transdüsere paraleldir. Bu görünümde yaklaşık olarak eşit büyüklükte iki atrium ve sol atrium fetal omurgaya yakın olmalıdır (62). Hamilelik ilerledikçe sağ ventrikül sol ventrikülden biraz daha büyük, göğüs ön duvarına daha yakın olup yaklaşık olarak eşit boyut ve kalınlıkta iki ventrikül olmalıdır (65). Atriyoventriküler kapaklar ise, triküspit kapağın septal yaprakçığı mitral kapaktan biraz daha apikal yerleşimli olacak şekilde atrium ve ventriküller arasında olmalıdır. Atriyal septumda foramen ovale bulunur ve foraminal flap sol atriumda görülmelidir. Transdüsere hafif bir açılması ile genellikle sol atriuma giren pulmoner venler görülür. Mitral ve triküspit kapaklar, ses geliş açısı atriyoventriküler kapaklara dik olduğundan apikal dört boşluk görünümünde en iyi şekilde değerlendirilir. Renkli Doppler görüntülemesinde, hızdaki normal aralıklardan daha büyük bir artış genellikle kapaktaki darlığın göstergesidir (62,66).

2.5.1.2. Subkostal Dört Boşluk Görüntüsü

Subkostal dört boşluk görünümü, göğüs ön duvarından enine bir projeksiyonda fetal göğsün görüntülenmesidir. Bu görünüm ventriküller ile atriumların tanımlanmasını ve karşılaştırılmasını sağlar. Gebelik boyunca normal ventriküler boyutlar için birkaç nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogramların çoğu, kardiyak döngünün son diyastolik fazında elde edilen ventrikülün maksimum çapını yansıtmaktadır (62,67). Ventrikül serbest duvar kalınlığının yanı sıra interventriküler septumun kalınlığı da ölçülebilir. Allan ve ark. nın çalışmasında, interventriküler septum kalınlığının gebelik boyunca 5 mm'den az olduğunu saptamıştır (68). Atriyal duvarlar önemli bir kasılma göstermez, bu nedenle sistolik ve diyastolik ölçümler

genellikle benzerdir. Bu projeksiyonda M mode görüntülemeye aritmi değerlendirmek de mümkündür. Foramen ovale'yi değerlendirmek için pulsed Doppler veya renkli Doppler görüntüleme kullanılabilir. İnterventriküler septum, renkli Doppler görüntüleme ile subkostal dört boşluk görünümünde septal defekt varlığı açısından en iyi şekilde değerlendirilir. Pulmoner venler subkostal dört boşluk görünümünde sol atriya girerken görüntülenmelidir. Pulsed Doppler görüntüleme, venöz akışı doğrulamada yardımcı olabilir. Tam bir fetal ekokardiyogram yaparken subkostal dört boşluk görüntüsü elde etmek çok önemlidir (62,67).

2.5.2. Aortun Uzun Eksen Görünümü

Aortun uzun eksen görünümü, subkostal dört boşluk görünümünden fetal sağ omuza doğru hafif bir açılma ile proksimal aortanın uzun ekseni görüntülenir (62). Pulmoner arter kökünden yaklaşık %9 daha küçük olan aort kökü 14 ile 42 hafta arası bu görünümde ölçülebilir (69). Bu görünümde pulsed Doppler görüntüleme ile, proksimalde aort yetmezliği, distalde AS saptanabilir. Fetal aorta boyunca ortalama ve tepe hızları oluşturulmuştur ve diğer kalp kapakçıkları gibi bu hızlar gebelik boyunca önemli ölçüde değişmez. Renkli Doppler görüntüleme ile aort kapağındaki anormal akımlar tanımlanabilir. Aortun uzun eksen görünümünde, sol ventrikül girişi ve çıkışı değerlendirilip, aritmi saptanabilmektedir.

2.5.3. Pulmoner Arterin Uzun Eksen Görünümü

Sağ ventriküler çıkış yolu, transdüser fetal sağ omuz yönüne döndürülerek görüntülenir. Normal fetüste pulmoner arter sağ ventrikülden sola ve arkaya doğru ilerlemeli ve seyri aortu geçmelidir. Pulmoner arter, pulmoner kapak seviyesinde ölçülebilir ve gebelik yaşı ile ilişkilendirilebilir. Bu görünümde renkli Doppler veya pulsed Doppler görüntüleme ile proksimalde pulmoner yetmezlik, distalde PS saptanabilir.

2.5.4. Ventriküllerin Kısa Eksen Görünümü

Transdüser sağa doğru dönüşü ile fetal toraksın sagittal görünümü ve ventriküller boyunca kısa eksen görünümü sağlanır. Sağ ventrikülün belirlenmesine yardımcı olmak için ekojenik moderatör band apeks yakınında görünür olmalıdır.

Ventriküllerin kısa eksen görünümü renkli Doppler görüntüleme ile ventriküler serbest duvarların, interventriküler septumun ölçümlerinin ve anormalliklerinin saptanmasını sağlamak için kullanılır.

2.5.5. Büyük Damarların Kısa Eksen Görünümü

Büyük damarların kısa eksen görünümü, transdüser fetal sol omuza doğru hafifçe açılı verilerek elde edilebilir. Aortik, pulmonik ve triküspit kapaklar bu projeksiyonda genellikle net bir şekilde görülebilir. Proksimal aort ve pulmoner arterin kapak seviyesindeki ölçümler bu projeksiyondan elde edilebilir. Ayrıca bu görünümde pulmoner ve triküspit kapaklardaki yetmezlik, darlık ve aritmiler de saptanabilmektedir. Normal kalpte bu kısa eksen görünümü, aortun pulmoner arter ile dikey ilişkisini doğrular ve böylece BAT ve trunkus arteriyozus gibi KKH'ları dışlanabilir.

2.5.6. Aortik Arkın Görünümü

Aort kavisi görünümü, sol omuzdan sağ hemitoraksa doğru açılı transdüser ile fetal gövdenin uzunlamasına bir düzleminden elde edilir. Aort koarktasyon veya aort atrezisi tanısına yardımcı olmak için aort arkının çapı bu görüntülemeye çeşitli seviyelerde ölçülebilir. Renkli Doppler görüntüleme, darlık alanlarını dışlamak için yararlı olabilir. Pulsed Doppler görüntüleme, aort kapaktan inen aorta arkını değerlendirmek için kullanılmalıdır. Önemli olan bölge distalindeki kemer bölümüdür, çünkü burası AK'larının çoğunun meydana geldiği yerdir. Aort koarktasyonunun tanısının son derece zor olduğu ve normal görünen aortik ark durumunda bile koarktasyonun mevcut olabileceği akılda tutulmalıdır (62).

2.5.7. Duktal Arkın Görünümü

Duktal ark, toraksın daha ön-arka eksenine dönülerek elde edilir. Duktal arkın görünümü aortik arkından daha düzdür. Duktal ark, pulmoner arter duktus arteriyozus ve inen aorttan oluşur. Duktus arteriyozusun konfigürasyonu değişkendir ve hamilelik ilerledikçe daha büyük bir kavis alır (62,66,67).

Brezinka ve ark. gebeliğin 11 ile 25. haftaları arasında 52 normal fetüste duktusun Doppler hız dalga formlarını değerlendirmiştir. Gebeliğin 18. haftasından önce en yüksek sistolik hızı 44 cm/saniye ve gebeliğin 18 haftasından en yüksek sistolik hızı 70,8 cm/saniye bildirilmiştir. Ayrıca gebeliğin 13. haftasına kadar duktusta diyastolün olmadığı belirtilmiştir (70). Duktal konstriksiyon olan vakalarda duktus arteriyozusta sistolik 1,4 m/sn'den fazla artış hızı saptanmıştır (71). Fetüsteki duktal konstriksiyon genellikle annedeki indometazin tedavisi neden olur. İlaç kesildiğinde daralmanın gerilemesi nedeniyle bu durumun geçici olduğu düşünülmektedir (71,72).

2.5.8. Süperior ve İnferior Vena Kavanın Görünümü

İnferior vena kava üst veya sağ atriyal giriş görünümü, bir aortik ark görünümü elde edilerek ve ardından transdüser sol parasagittal göğüsten sağ parasagittal göğse kaydırarak elde edilebilir. Bu görünümde İVK ve SVK sağ atriyuma girerken tanımlanmalıdır (62,66,67).

2.5.9. Moderatör Band

Moderatör band, interventriküler septumu ön papiller kasa bağlayan sağ ventriküler apekte bulunur. Moderatör band, bazen bir kalp tümörünü veya kalınlaşmış bir kalp duvarını taklit edebilmektedir (62).

2.5.10. Ekojenik Odaklar

Papiller kas veya korda tendinea bölgesinde ventrikül içinde ekojenik odak görüntüleme sık karşılaşılan bir durumdur. Ventriküler ekojenik odaklar, obstetrik USG için sevk edilen fetüslerin yaklaşık %0,46 ila 22'sinde görülür (73). Bu odaklar genellikle sol ventrikül içinde görülür, ancak sağ ventrikülde veya her iki ventrikülde birden görülebilir. Bu bulgunun normal papiller kası veya korda tendineaları temsil ettiği ve genellikle klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir (62).

2.5.11. Sağ Atriyum İçindeki Doğrusal Yapı

Sağ atriyum içindeki çoklu doğrusal yapılar olağan dışıdır ancak chiari network ile uyumlu olabilmektedir. Bu yapı, sinus venosus'un sağ kapağının

embriyolojik kalıntısı olarak nitelenen Eustachian valfe bağlı fibröz ağ olarak tanımlanır.

2.5.12. Pseudoperikardiyal Mayi

Miyokardiyumun çevre kenarı genellikle hipoekoik görünür ve perikardiyal efüzyon ile karışabilir. Bu durum, ventriküllerin kısa eksen görüntüsünün elde edilmesiyle ortadan kalkar.

2.5.13. Triküspit Kapağın Yalancı Kalınlaşması

Triküspid ve pulmoner kapakçıklar arasında bulunan bir kas bandı olan parietal bant veya supraventriküler tepe, kalınlaşmış triküspit kapak ile karıştırılabilir.

2.5.14. Pseudooverriding Aorta

Pseudooverriding aortanın görünümü genellikle aortun uzun eksen görünümünde veya apikal beş boşluk görünümünde oluşturulur. Septumun ince membranöz kısmında oluşabilecek artefakt sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.5.15. Paralel Büyük Damarlar

Aorta ve pulmoner arterin paralel seyri, tam transpozisyon veya ÇÇRV gibi çeşitli kalp anormallerinin habercisi olabilir. Bu damarların nadiren de olsa aortik ark seviyesinde kapakların distalinde görüntülenmesi normal olabilmektedir. Bu durumda fetal akokardiyogram ile birkaç farklı görüntüleme düzleminde bakılmalıdır (60-63).

2.6. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

Konjenital kalp hastalıklarında fetal, maternal ve ailesel olmak üzere birçok risk faktörü bulunmaktadır. Amerikan Kalp Birliği'nin fetal kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili 2014 yılında yayınladığı uzlaşım raporunda doğuştan kalp hastalığı yönünden riskli fetüsler tanımlanmıştır. Bu rapora göre fetal ekokardiyografi endikasyonları; KKH olma riski $>2\%$ olan yüksek riskli fetüsler, $1-2\%$ riskli olan düşük riskli fetüsler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Doğuştan kalp hastalığı riski $\leq$

%1 olan fetüsler ise endikasyonu olmayan grupta yer almıştır. Tablo 2.4'te endikasyonların sınıflaması yer almaktadır (18).

2.6.1. Maternal Risk Faktörleri

Maternal diyabet: Diyabet, gebelerin %3-10'unda görülmekte olup komplikasyon ve malformasyonların en sık görüldüğü maternal durumdur. Bu hastaların %20'si gebelik öncesinde diyabet tanısı almıştır ve pregestasyonel diyabet olarak tanımlanır. Konjenital kalp hastalığı pregestasyonel diyabetli gebelerin bebeklerinde genel popülasyona göre beş kat daha fazla (%3-5) görülmektedir (18).

Tablo 2.4: Fetal ekokardiyografi endikasyonları sınıflaması

Yüksek risk profilli endikasyonlar (tahmini risk > %2)	Maternal diyabetes mellitus (pregestasyonel)
	İlk trimesterde tanı konmuş diyabetes mellitus
	Kontrol altında olmayan maternal fenilketonüri
	Maternal otoantikörler (SSA/SSB+)
	Maternal ilaç kullanımı
	1. ACE inhibitörleri
	2. Retinoik asit
	3. NSAID ilaçlar (3. trimesterde kullanılan)
	Maternal rubella enfeksiyonu (ilk trimester)
	Fetal myokardit şüphesi olan maternal enfeksiyon
	Yardımcı üreme teknikleri
	Fetüsün birinci derece akrabalarında KKH
	Fetüsün birinci veya ikinci derece akrabalarında KKH ile ilişkili Mendeliyan kalıtım bozukluğu olması
	Obstetrik ultrasonda fetal kalp anomalisi şüphesi
	Obstetrik ultrasonda fetal kalp dışı anomali şüphesi
Düşük risk profilli endikasyonlar (tahmini risk %1-2)	Fetal karyotip anomalisi
	Fetal disritmi
	Fetal artmış (%95 ↑) ense kalınlığı ölçümü ($\geq 3\text{mm}$)
	Monokoryonik ikiz gebelik
	Fetal hidrops veya effüzyon
Endikasyon kabul edilmeyenler (tahmini risk $\leq$ %1)	Maternal ilaç kullanımı
	1. Antiepileptikler
	2. Lityum
	3. A vitamini
	4. SSRI (paroksetin)
	5. NSAID ilaçlar (1. ve 2. trimesterde kullanılan)
	Fetüsün 2. derece akrabalarında KKH
	Fetal umbilikal kord veya plasenta anomalileri
	Fetal batin içi venöz anomaliler
	HbA1c < %6 olan maternal gestasyonel diyabetes mellitus
	Maternal ilaç kullanımı
	1. SSRI (paroksetin dışındakiler)
	2. K vitamini antagonistleri (kumadin)
	Maternal enfeksiyonlar (rubella dışındakiler)
	Birinci veya ikinci dereceden uzak akrabalarda KKH

(ACE, anjiyotensin-converting enzim; **KKH**, konjenital kalp hastalıkları; **HbA1c**, hemogloblin A1c; **NSAID**, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç ve **SSRI**, selektif serotonin geri alım inhibitörü.)

Hamilelikte ortaya çıkan diyabet sonucunda fetüste fizyopatolojik değişiklikler meydana geldiği, teratojenite olduğu ve çeşitli hastalıkların ortaya çıktığı bilinmektedir (74). Gebelik diyabetojenik bir durumdur; östrojen, progesteron ve kortizon gibi hormonlar insülin direncini artırarak hiperglisemi meydana gelir. Plasenta yoluyla geçen glikoz, fetüsün pankreas adacık hücrelerinde hiperplaziye ve hipertrofiye yol açarak kronik fetal hiperinsülinemi tablosuna neden olur (75). Malformasyon görülme riski ile HbA1c düzeyi arasında ilişki vardır (76). Çalışmalar ilk trimester HbA1c >%8,5 değerinin tüm konjenital malformasyonların artışı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalarda, fetal KKH riskini arttıran bir eşik HbA1c değeri olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle pregestasyonel diyabeti olan tüm gebelere fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Gebeliğin 2. trimesterinde HbA1c düzeyi <%6 olan gebelere fetal ekokardiyografi önerilmemektedir. HbA1c düzeyi >%6 ise, üçüncü trimesterde ventriküler hipertrofiyi değerlendirmek için fetal ekokardiyografi yapılması düşünülebilir, fakat yararı kanıtlanmamıştır (18).

Üçüncü trimesterde artmış insülin direnci veya gestasyonel diyabeti olan gebelerin fetüslerinde KKH riski yüksek değildir; bu nedenle fetal ekokardiyografi endikasyonu yoktur (18).

Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen kalp malformasyonları; VSD, BAT, AS, PA, dekstrokal ve konotrunkal defektler (FT, trunkus arteriozus ve ÇÇRV)'dir. Postnatal dönemde duktus arteriozusun kapanması, sağlıklı bebeklere göre diyabetik anne bebeklerinde gecikmektedir. Diyabetik anneler iyi kontrollü olmasına rağmen hiperinsülinizm ve fetal hiperglisemi sonucunda fetüslerde en sık görülen doğumsal kalp anomalisi olan hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabilir. Hastaların %30'unda hipertrofik kardiyomiyopati görülürken bu vakaların %13'ü asemptomatiktir (77). Diyabetik kardiyomiyopati kalbin yapısal bir malformasyonu olarak kabul edilmez, genellikle yaşamın ilk birkaç ayında geriler (78).

Maternal fenilketonüri: Maternal fenilketonüri (PKU), gebeliğin en teratojenik komplikasyonlarından biridir. Kan fenialanin düzeyinin normal aralıkta olmadığı gebeliklerin %90'ından fazlasında doğumsal anomalilere neden olur (79). Tedavi edilmeyen maternal PKU, fetüste mikrosefali, mental retardasyon, büyüme

geriliği, KKH gibi problemlere neden olur (18,79). Bu fetüslerde intrauterin büyüme geriliği ($\geq$ %40) ve KKH ($\geq$ %12) sıklığı da genel popülasyondan daha yüksektir. Kalp, beyin dışında maternal PKU'dan etkilenen tek ana fetal organdır. Bazı kardiyak anomaliler, özellikle FT ve AK bu fetüslerde daha sık tespit edilmiştir (79). Maternal serum fenilalanin düzeyi >15 mg/dL olması durumunda KKH riski 10-15 kat artmaktadır. Bu gebelikler için fetal ekokardiyografi önerilmektedir. Gebelik öncesi ve ilk trimester fenilalanin seviyeleri <10 mg/dL ise gebelerde fetal ekokardiyografinin endike olmadığı düşünülmektedir (18).

Maternal otoimmün hastalıklar ve otoantikor pozitifliği: Maternal otoimmün hastalıklarda, maternal otoantikorlar plasenta boyunca taşınır ve gelişmekte olan fetüsü etkileyebilir (80). Anti-Ro ve anti-La antikorları, 11. haftada plasentayı geçer ve genellikle 16-34. gebelik haftalarında kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopati, fetal kalp bloğuna ve endokardiyal fibroelastoza neden olur. Bu nedenle sistemik otoimmün hastalık tanısı konulan çocuk doğurma çağındaki kadınlar, hamilelikten altı ay önce anti-Ro ve anti-La antikorları açısından tetkik edilmelidir (81). Miyokard inflamasyon veya iletim sistemi bozukluğunun birinci derece bloktan tam atriyoventriküler bloğa ilerleme riski nedeniyle 16. gebelik haftasından başlayarak 28. gebelik haftasına kadar 1-2 hafta aralıklarla değerlendirilme yapılmalıdır. Daha önce etkilenmiş çocuk öyküsü olan kadınlar için daha sık değerlendirmeler (en azından haftada bir kez) önerilir (18,81). Maternal anti-Ro antikor seviyesi <50 U/mL risk olmayabilir (82). Otoantikorları pozitif olan gebelerde önceki bir çocukta kalp bloğu olduğunda KKH riski %16'ya; otoantikor ile birlikte maternal hipotiroidizm mevcut olduğunda %55'e kadar yükselebilmektedir (83). Etkilenen bebeklerin ölüm oranı %15-30 arasındadır ve bebeklerin çoğuna kalp pili implantasyonu gerekebilmektedir (80).

Maternal ilaç kullanımı: Doğurganlık çağındaki kadınların, kardiyogenez döneminde teratojenik ilaçlara maruz kalması KKH riskini arttırmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ilaçları teratojenite riskine göre sınıflandırmıştır. Bu risk kategorileri Tablo 2.5'de gösterilmiştir (84). Konjenital kalp hastalığına neden olan ilaçlar arasında antikonvülzanlar, lityum, ACE inhibitörleri, retinoik asit, SSRI ve NSAID ajanlar sayılabilir (18).

Tablo 2.5: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne göre gebelik döneminde ilaç kullanımı risk kategorileri

A	İnsanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar mevcut; fetal risk yok.
B	İnsanlarda kontrollü çalışma yok; hayvan çalışmalarında fetal risk yok.
C	İnsanlar ve hayvanlarda kontrollü çalışmalar yok ya da sadece hayvanlarda fetotoksik etkisi gösterilmiş; insanlarda fetal risk kanıtı yok.
D	İnsanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıt mevcut; yarar-zarar oranına bakılarak kullanılmalı.
X	İnsanlarda ve hayvanlarda fetal anomaliye yol açtığı gösterilmiş; gebe kadında kullanımı yüksek riskli ve kontrendike.

Maternal antikonvülzan ilaç kullanımı: Gebelikte kullanılan teratojen etkili antikonvülzanlar arasında karbamazepin, valproat ve difenilhidantoin bulunur (18). Yapılan bir çalışmada tekli antiepileptik kullanan hastalar değerlendirilmiş; KKH insidansı karbamazepin kullanımı sonrasında %1, valproat'da %2, fenitoin'de %4 olarak bulunmuştur (85). İlaç kullanmayan epilepsi hastalarının malformasyon insidansı normal popülasyona benzerdir. İlaç maruziyeti sonrası yararı kanıtlanmasa da gebelere fetal ekokardiyografi önerilmektedir (18). Fenitoinin gebelik risk kategorisi D, karbamazepinin C, valproatın D'dir.

Maternal lityum kullanımı: Eski çalışmalarda lityum ile tedavi edilen gebelerde Ebstein anomalisi ve sağ ventrikül çıkış yolu defekti riskinin arttığı gösterilmiştir (86). Yeni çalışmalarda ise bu prevalansın yüksek olmadığını göstermiştir (%1,1). Lityum kullanan gebelerde fetal ekokardiyografi yapılması düşünülebilir ancak bu hastalarda fetal ekokardiyografinin yararı saptanmamıştır (18). Gebelik risk kategorisi D'dir.

Maternal anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımı: Gebelerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı sonrasında, fetüste kardiyak malformasyon sıklığında artış saptanmıştır. Kardiyak malformasyonlardan en sık ASD ve PDA görülmüştür. Bu gebelerde fetal ekokardiyografi endikedir (18,87). Gebelik risk kategorisi D'dir.

Maternal retinoik asit kullanımı: A vitamini analogu olan retinoik asit teratojeniktir ve gebelikte kontrendikedir. Gebelerde retinoid maruziyeti sonrasında

fetüste ciddi kardiyak anormaliler (BAT, HLHS, VSD ve FT) görülebileceğinden retinoik asit kullanan gebelere fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (18,88).

Maternal selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanımı: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri fetus için bir risk oluşturup oluşturmadığı net değildir. Birkaç çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde paroksetin maruziyetinin septal defektler, sağ ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve konotrunkal anomaliler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (89). Paroksetin kullanan gebelerde fetal ekokardiyografi yapılması düşünülebilir (18). Paroksetin gebelik risk kategorisi D, diğer birçok SSRI'n C'dir.

Maternal K vitamin antagonistleri kullanımı: Warfarin ve diğer coumadin türevlerinin, gebeliğin ilk trimesterinde teratojenik olduğu bildirilmiştir. Fetal warfarin sendromunda, gebelerde warfarin kullanımı sonucunda başta VSD, PDA gibi kardiyak defektler olmak üzere birçok anomali görülebilmektedir (90). Warfarin kullanan gebelere fetal ekokardiyografi önerilmese de ayrıntılı anatomik tarama yapılmalıdır (18).

Maternal non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı: Yapılan çalışmalarda ilk trimesterde NSAID kullanımının teratojenik etkileri tutarsızdır. Son epidemiyolojik araştırmalar, KKH'ında, özellikle kardiyak septal defektlerde artış olduğu saptanmıştır (91). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde NSAID kullanımı sonrasında %25-50 oranında fetüsün duktus arteriyozusunda daralmaya yol açtığı bildirilmiş, bu nedenle fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (18).

Maternal oral kontraseptiflerin kullanımı: Yapılan birçok çalışmada oral kontraseptiflerin kardiyak teratojen etkisi olmadığı görülmüştür (92). Bracken ve ark. gebelik döneminde oral kontraseptif alımına maruz kalmış konjenital malformasyonu bulunan 1370 çocuğu incelemiş, KKH açısından önemli bir risk artışı saptanmamıştır (93).

Maternal antibiyotik kullanımı: Yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan nitrofurantoin, ASD ve HLHS dahil olmak üzere birçok fetal kalp

anomalileriyle, trimetoprim-sülfametoksazol gibi sülfonamidler HLHS ve AK, metronidazol membranöz VSD ve çıkış yolu anomalileri ile ilişkilendirilmiştir (94,95). Bu üç antibiyotiğin gebelik risk kategorisi C'dir

Maternal obezite: Maternal obezite ile fetal KKH ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış, birçok araştırmada ilişkili olduğu bulunmuştur (96,97). Brite ve ark. nın yaptığı çalışmada obez gebelerin bebeklerinde normal popülasyona göre daha fazla konotrunkal anomaliler, VSD ve ASD gibi KKH saptanmıştır (98). Gharderian ve ark. nın yaptığı çalışmada ise artan maternal vücut kitle indeksi ile bebeklerde KKH riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (99).

Maternal enfeksiyonlar: Gebeliğin ilk iki ayında görülen rubella ve grip dahil olmak üzere tüm maternal ateşli hastalıklar fetal kalp malformasyonları ile ilişkilidir (94). Konjenital rubella enfeksiyonu, gebeliğin erken ve geç haftalarında daha sık görülmekte olup gebeliğin erken döneminde ortaya çıkması halinde doğumsal anomali riski artmaktadır. Enfeksiyon, gebeliğin ilk 12 haftasında görülürse doğumsal anomaliler fetüslerin %85'inde, ilk 13-16. haftasında ortaya çıkarsa %50'sinde ve 16. hafta-2. trimester arasında ise %25'inde ortaya çıkar (100). Bu nedenle ilk trimesterde rubella enfeksiyonu olan gebelerde fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (18). Bu fetüslerde en sık görülen kardiyak anomaliler PDA, periferik PS, VSD ve ASD'dir (100). Bazı çalışmalarda gebelerde Coxsackie B3 ve B4 virüs enfeksiyonlarının fetüste çeşitli KKH'na neden olduğu ve kabakulak enfeksiyonunun, endokardiyal fibroelastoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (101). Maternal enfeksiyonlarda sadece seroloji pozitifliği olanlarda fetal ekokardiyografi endikasyonu yoktur; fakat fetal perikardit veya miyokardit şüphesi varsa fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (18).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT): Eski yıllarda yapılan çalışmalarda, YÜT ile olan fetüslerde kardiyak anomali sıklığının arttığı bildirilmesine karşın, son yıllarda anlamlı bir fark olmadığına dair yayınlar mevcuttur (102). Amerikan Kalp Derneği Klavuzuna göre ise YÜT kullanılmış gebeliklere fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (18). Bazı çalışmalara göre deneyimli merkezlerde yapılan USG görüntüleme ile kalbin üç damar trakeal görüntüsü ve VSD açısından dikkatle değerlendirilirse fetal ekokardiyografi gerekli olmayabilir (103).

2.6.2. Aile Öyküsü

Annede KKH öyküsü olan fetüslerde; nonsendromik KKH görülme riski, baba veya kardeşte kalp hastalığı olmasına kıyasla iki kat daha fazladır. Risk oranları annedeki KKH tipine göre değişir. Ailede KKH öyküsü olan fetüslerde en sık tekrarlayan kardiyak anomaliler heterotaksi, AVSD (%11,6) ve AS (%8) olarak saptanmıştır (Tablo 2.6) (18,104).

Kalp hastalığı hikayesi olan gebelere, 12-13. haftada fetal ense kalınlığı ölçümü yararlı bir tarama testidir. Ense kalınlığı artmış olan fetüsler sendromik olmasalar bile, bu fetüslerde KKH sıklığı artmıştır. Kritik konjenital kalp hastalıklarını tespit etmek için 14-16. gebelik haftasında fetal ekokardiyografi önerilir ve 18-22. gebelik haftasında tekrarlanması gerekebilir (104). Marfan sendromu gibi otozomal dominant hastalıklarda fetal risk %50'dir. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda genetik danışmanlık düşünülebilir (105).

Babada KKH varlığında bebekte kalp anormali riski %2-3 oranındadır. Aort stenozu ve biküspit aorta için tekrarlama riski daha fazladır (Tablo 2.6) (104). Babada KKH öyküsü olanlarda da fetal ekokardiyografi endikasyonu vardır (18).

Kardeşte KKH öyküsü olanlarda tekrarlama riski %3-4 oranındadır, görülme riski defektle ve ailede bulunan hasta sayısı ile ilişkilidir (18,105). Kardeşinde KKH olanlarda fetal ekokardiyografi önerilmektedir. İkinci veya üçüncü derece akrabalarda KKH öyküsü durumunda endike olmamasına rağmen fetal ekokardiyografi yapılabilir (18).

Tablo 2.6: Konjenital kalp hastalığı olan ebeveynlerin çocuklarında KKH bulunma riski

Kardiyak anomali	Annede KKH Bebek için risk %	Babada KKH Bebek için risk %
Atriyoventriküler septal defekt	11.6	4.3
Aort darlığı	8.0	3.8
Aort koarktasyon	6.3	3.0
Atrial septal defekt	6.1	3.5
Ventriküler septal defekt	6.0	3.6
Pulmoner darlık	5.3	3.5
Patent duktus arteriozus	4.1	2.0
Fallot tetralojisi	2.0	1.4

Ailesel geçiş multifaktöriyeldir. Otozomal dominant kalıtıma sahip hastalıklarda (Di George, Marfan ve Noonan sendromları), KKH'nın nüksetme oranı %50'ye kadar artabilmektedir. Bu nedenle kalıtsal hastalık öyküsü olan gebelere fetal ekokardiyografi önerilir (18,104).

2.6.3. Fetal Risk Faktörleri

Obstetrik ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi: Ultrasonografi yapan hekimin deneyimi ve eğitimi, fetal kardiyak defektlerin doğru şekilde tanınmasında en önemli faktördür. Dört odacık ve çıkış yolu görünümeleri, iyi tespit için en önemli USG düzlemleridir. Düşük riskli gruplarda %40-50 KKH tespit oranına ulaşılabilirken, yüksek riskli kadınlar için bu tespit >%80'e çıkabilir (106). Obstetrik USG'de kardiyak anomali şüphesi olan tüm fetüslere fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (18).

Fetal kalp hız ve ritminde şüpheli anormallik: Fetal taşikardi nadiren KKH ile ilişkili olmasına karşın fetal bradikardi %55 oranında KKH ile ilişkilendirilmiştir. Fetüste en sık rastlanan disritmiler izole prematür kontraksiyonlardır. Benign, çoğu kez geçici ve tedavi gerektirmezler. Bazıları supraventriküler taşikardiye dönüşebilir. Prematür ventriküler kontraksiyonlar da iyi seyrederekler. Sık ekstrasistolü olan fetüslerde KKH bulunma riski vardır. Kardiyovasküler sistemin normal olduğu ekstrasistolü olan fetüslerin kalp hızı primer doktoru tarafından takip edilir. Nedeni bilinmeyen ekstrasistol, 1-2 haftadan uzun süren ektopik atım ya da iyi huylu

düzensiz bir ritim olsa bile hekimin yeterli deneyimi yoksa fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (18,107).

Kalp dışı anomaliler: Kalp dışı anomalisi olan fetüslerde KKH insidansı %17- 28 arasındadır (108). Omfaloselde %30, duodenal atrezide %20, merkezi sinir sistemi malformasyonlarında %5-15 arasında, konjenital diyafragma hernisinde %30, genitoüriner sistem anomalilerinde %70 oranında kalp anomalileri eşlik etmektedir (18). İzole anomalilere KKH daha az eşlik eder. Bu nedenle izole anomaliler dışında kalp dışı anomalili tüm fetüslere fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (18).

Şüpheli veya bilinen kromozom anomalisi: Kromozomal anormallik, konjenital kardiyak malformasyonlarının oluşmasına neden olan faktörlerden biridir. (109). Down sendromu, KKH'nın en sık kromozomal nedenidir ve bunu Turner sendromu, trizomi 18 ve 22q.11.2 delesyon sendromları izlemektedir (110). Fetal kromozom testlerinde bir mutasyon, delesyon ya da anöploidi varsa fetal ekokardiyografi önerilmektedir (18).

İlk trimester taramasında artmış ense kalınlığı: Kardiyak defekti düşündüren başlıca USG bulgusu artmış ense kalınlığıdır (106). Ense kalınlığı (EK) 11 ile 14 hafta arasında ultrasonografik görüntüleme ile ölçülebilir. Artmış EK, >3 mm (>95P) olarak tanımlanmış olup farklı fetal kromozomal ve kromozomal olmayan anomalilerle ilişkilidir. (111). Ense kalınlığı, 3,5 mm'den büyükse KKH insidansı %20 artmıştır (104). Ense kalınlığı $\geq 3,5$ mm fetal ekokardiyografi endike olup izole EK <3,0 mm olan fetüslerde fetal ekokardiyogram endike değildir (112,113).

Umbilikal kord ve venöz sistem anomalisi: Tek umbilikal arter göbek kordonunun en sık görülen anomalisidir (114). Yapılan çalışmalarda tek umbilikal arteri olan fetüslerde KKH insidansının %3,9 olduğu gösterilmiştir (115). Tek umbilikal arter anomalisine eşlik eden kalp malformasyonları USG yöntemiyle %66 oranında tespit edebilmektedir (114). Persistant sağ umbilikal ven ve umbilikal kordun konjenital hernisi çeşitli KKH'ları ile ilişkilendirilmiştir (116). Yapılan araştırmalar sonucunda umbilikal kord veya venöz anomali varlığında fetal ekokardiyografi yapılması önerilir (18).

Monokoryonik ikiz: İkiz gebeliklerde KKH prevalansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 20 olarak bildirilmiştir (117). Monokoryonik ikizlerde daha yüksek risk mevcut olup bu oran %5,5 olduğu gösterilmiştir (118). İkizden ikize transfüzyon sendromu monokoryonik ikizler içerisinde %9 oranında görülmekte olup alıcı fetüslerin yaklaşık %10'unda sağ ventrikül çıkış yolu darlığı gibi ciddi kardiyak patolojiler görülmektedir (18,119). Tüm monokoryonik ikiz gebeliklere fetal ekokardiyografi yapılması önerilir (18).

Nonimmün hidrops ve effüzyon: Hidrops fetalis, fetal doku, organ ya da vücut boşluklarının iki veya daha fazla kompartmanında (deri, periton boşluğu, plevra veya perikard) anormal miktarda sıvı toplanmasıyla karakterizedir ve prevalansı, 1/1500-4000'dir. Gebeliğin erken dönemlerinde saptanan en yaygın bulgular fetal baş, boyun arkası, göğüs kafesi, karında asit ve kalınlığın 5 mm'den fazla olduğu deri ödemidir (119,120).

Nonimmün hidropslu olguların yaklaşık %20'si yapısal kardiyak anomaliler, aritmi, kardiyomyopati, kardiyak tümör ve vasküler anomalilerden kaynaklanır (57). Nonimmün hidrops ve effüzyon tespit edilen fetüslerde fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında yapılan fetal ekokardiyografik incelemeler geriye dönük olarak değerlendirildi. Fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsün normal kardiyak bulgular olarak raporlanan 390'nın bilgilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Fetal ekokardiyografi yapılan ve bilgilerine ulaşılan 3677 fetüsün 3341'inin (%90,8) postnatal transtorasik ekokardiyografi kayıtları değerlendirildi.

Merkezimizdeki kayıtlarından maternal bilgiler (yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı, başvuru endikasyonu, kronik hastalık, gestasyonel diyabetes mellitus, ilaç kullanımı, akraba evliliği, yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik, düşük/ölü doğum hikayesi, amniyosentez önerisi, amniyosentezin yapıp yapılmadığı), fetüse ait bilgiler (gestasyon yaşı, fetal ekokardiyografi sonuçları, eşlik eden anomaliler, kromozom analizi sonuçları, terminasyon önerileri ve sonuçları, intrauterin ölümler), babaya ait bilgiler (kalp hastalığı öyküsü) ve ulaşılabilmüş olan bebeklere ait bilgiler (postnatal ekokardiyografi sonuçları, erken dönem müdahale gereksinimi, ölü doğum öyküsü) oluşturulmuş olan formlara aktarıldı.

Merkezimizde fetal ekokardiyografi uygulanan fetüsler; kadın doğum uzmanları tarafından belirli bir endikasyonla sevk edilen ve kendi isteği ile başvuran gebelerden oluşmaktaydı. Başvuru endikasyonlarına göre gebeler KKH için yüksek riskli (grup 1) ve düşük riskli (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplandırma yapılırken grup 1 ve 2 için Amerikan Kalp Birliği'nin 2014 yılında yayınladığı Fetal Kalp Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Uzlaş Raporu'ndaki endikasyon sınıflaması esas alındı. Ayrıca bu sınıflamada bulunmayan, kendi isteği ile başvuran gebeler de düşük riskli sınıflamada yer aldı.

Fetal ekokardiyografik çalışma; iki boyutlu, pulsed wave Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik yöntemler ile Sonos 7500; Philips Medical Systems, Andover, MA, USA, 2002 (3-8 MHz konveks prob) ve bazı fetüslerde Voluson E10 BT16; GE Healthcare, Zipf, Austria, 2016 (4-10 MHz konveks prob) cihazları

kullanılarak yapıldı. İki boyutlu ve renkli Doppler görüntüleme apikal dört boşluk, subkostal dört boşluk, aortun uzun eksen, pulmoner arterin uzun eksen, ventriküllerin kısa eksen, büyük damarların kısa eksen, aortik ark, duktal ark, süperior ve inferior vena kavanın kesitlerinde yapıldı. Kalp ve abdominal situs, kalp odacıkları, sistemik ve pulmoner venöz dönüş, atriyoventriküler ve ventriküloarteriyel bağlantılar ve kapaklar, atriyoventriküler kapaklar, duktal ve aortik arklar incelendi, kardiyak ritim değerlendirilmesi yapıldı. Gestasyonel yaşı <18 hafta olan gebeler rutin olarak 18-20. haftada tekrar kontrole çağrıldı.

Fetal ekokardiyografi sonuçları öncelikle normal ve anormal kalp bulguları olarak değerlendirildi. Anormal kalp bulguları kendi içinde konjenital kalp hastalığı, hiperekojen odak, rabdomyom, izole perikardiyal effüzyon, disritmi, dektrokardi, ve Galen ven anevrisması olarak gruplara ayrıldı. Konjenital kalp hastalıkları, klinik şiddetine göre üç gruba ayrıldı. Minör KKH; yaşamın ilk ayında müdahale gereksinimi olmayan patolojiler idi. Belirgin KKH, yaşamın ilk ayı boyunca tedaviye ihtiyaç duyulmayan patolojileri içermekteydi. Kompleks (kritik) KKH ise doğumdan hemen sonra acil müdahale edilmesi gereken patolojileri kapsamaktaydı.

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde; IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma ile değerlendirildi. İki kategorik değişkenin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Fetal ekokardiyografilerin duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer analizleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

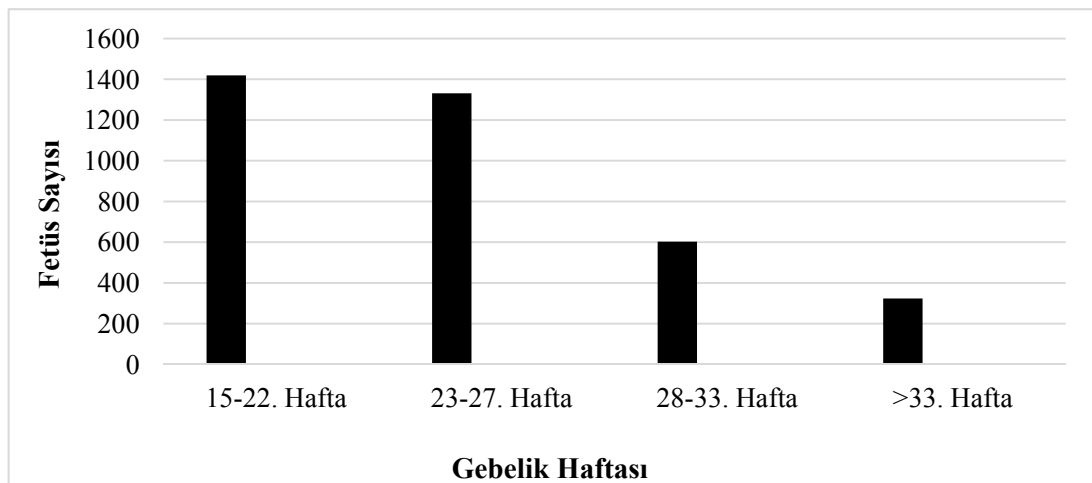
Çalışmanın protokolü Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.05.2019 tarih ve 2019/133 ile onaylanarak Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak hazırlanmıştır.

4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında yapılan fetal ekokardiyografik incelemeler geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastane kayıtlarından ve telefonla yapılan görüşmelerle fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsten 3677'sinin (%90,4) bilgilerine ulaşıldı.

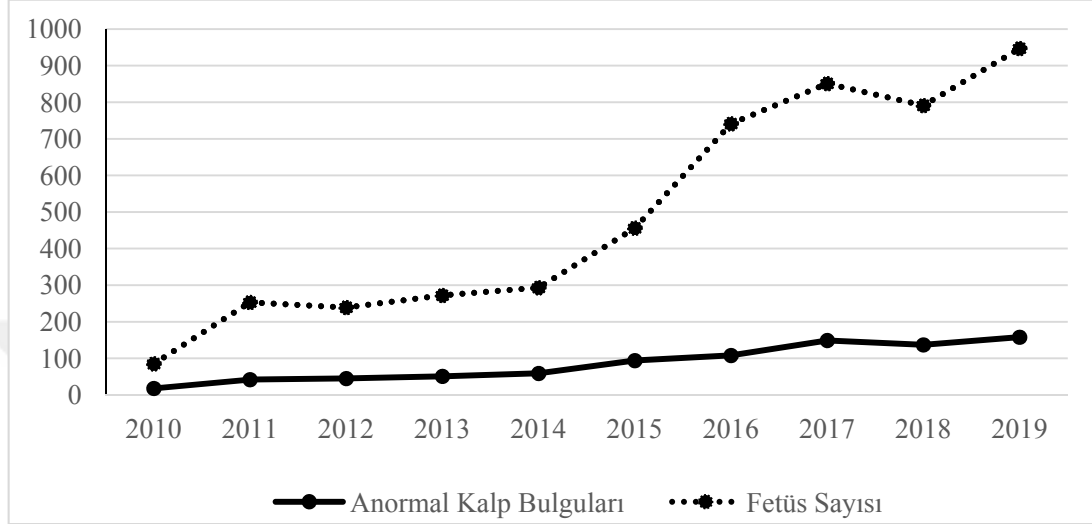
İlk fetal ekokardiyografi sırasında fetüslerin anne yaşları 16-52 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $31,4 \pm 7,6$ yıl idi. Gebelerin 1147'si (%31,2) primipar, 2530'u (%68,8) multipardı. Gebelik sayısı 1-11 arasında ($2 \pm 1,4$) idi.

İlk fetal ekokardiyografi sırasında fetüslerin gestasyonel yaşı 15-39 hafta ($23 \pm 4,5$) aralığındaydı. En erken fetal ekokardiyografi, gestasyonel yaşı 15 hafta olan fetüslere uygulansa da genellikle 17 ve sonraki gestasyonel haftalarda yapıldı. Gestasyonel yaşı 15-22. hafta arasında 1419 fetüse (%38,6), 23-27. hafta arasında 1331 fetüse (%36,2), 28-33. hafta arasında 603 fetüse (%16,4), >33 hafta 324 fetüse (%8,8) fetal ekokardiyografi yapıldı (Şekil 4.1). İlk fetal ekokardiyografi 17. gebelik haftasından önce yapılan gebeler kontrole çağrıldı. Gebelere uygulanan fetal ekokardiyografi sayıları 1-8 ($3,1 \pm 1,5$) arasında değişmekteydi.



Şekil 4.1: İlk fetal ekokardiyografi sırasındaki gebelik haftasına göre fetüslerin dağılımı

Merkezimizde yıllara göre değerlendirildiğinde en çok fetal ekokardiyografi uygulanan yıl 2019 (n:789, %19,4), en çok anormal kardiyak bulguların görüldüğü yıl ise 2017 (n:158 %18,4) idi. Şekil 4.2 ve Tablo 4.1’de yıllara göre fetal ekokardiyografi ve anormal kardiyak bulguların sayısı ve oranları verilmiştir.



Şekil 4.2: Fetal ekokardiyografi uygulanan fetüs sayısı ve saptanan anormal kardiyak bulgu sayısının yıllara göre dağılımı

Tablo 4.1: Fetal ekokardiyografi ve anormal kardiyak bulguların sayısının yıllara göre dağılımı

YIL	Fetal Ekokardiyografi		Anormal Kalp Bulgusu	
	n	%	n	%
2010	67	1,7	18	2,1
2011	211	5,2	42	4,9
2012	194	4,8	45	5,2
2013	221	5,4	51	5,9
2014	234	5,7	59	6,9
2015	362	8,9	94	10,9
2016	633	15,6	108	12,5
2017	702	17,3	158	18,4
2018	654	16	137	15,9
2019	789	19,4	149	17,3
Toplam	4067	100	861	100

Fetal ekokardiyografi başvuru nedenleri kılavuzlara göre; fetal ekokardiyografi endikasyonu olan yüksek riskli grup (grup 1) ve endikasyon olmayan düşük riskli grup (grup 2) olarak ayrıldı (Tablo 4.2). Merkezimize başvuran gebelerin 221'i birden fazla endikasyonla yönlendirilmişti. Gebeler en sık %36,4 oranla (n:1431) kadın doğum hekimleri tarafından kardiyak anomali şüphesi nedeniyle yönlendirilmişti. Diğer en sık nedenler; annede diyabetes mellitus (n:369, %9,4) ve obstetrik ultrasonografide kalp dışı organ ve sistemlerde anormal bulgular (n:342, %8,7) olmasıydı. Fetal ekokardiyografi başvuru nedeni tarama olan gebeler, herhangi bir risk faktörü olmadan kadın doğum hekiminin yönlendirdiği ya da kendi isteği ile başvuranlardan oluşmaktaydı.

Tablo 4.23: Fetal ekokardiyografi başvuru nedenleri

	Başvuru nedenleri	n	%
Grup 1. AHA Uzlaş Raporuna Göre Fetal Ekokardiyografi Endikasyonu Olanlar	Kardiyak anomali şüphesi	1431	36,4
	Diabetes mellitus	369	9,4
	Kalp dışı anomali	342	8,7
	Kardeşte KKH	211	5,4
	Çoğul gebelik	178	4,5
	Kromozom anomalisi	146	3,7
	Yardımcı üreme teknikleri	138	3,5
	Fetal aritmi	104	2,6
	Annede kalp hastalığı	47	1,2
	Artmış ense kalınlığı	44	1,1
	İlaç kullanımı	43	1,1
	Hidrops fetalis	37	0,9
	Babada kalp hastalığı	36	0,9
	Annede otoimmün hastalıklar	32	0,8
	Tek umbilikal arter	31	0,8
	Intrauterin enfeksiyonlar	9	0,2
Grup 2. AHA Uzlaş Raporuna Göre Fetal Ekokardiyografi Endikasyonu Olmayanlar	Hiperekojen odak	307	7,8
	İleri anne yaşı	122	3,1
	Tarama	93	2,4
	Polihidromnios	51	1,3
	Annede bulunan diğer hastalıklar	48	1,3
	Annede trombofili	37	0,9
	Oligohidroamnios	33	0,8
	Ölü doğum öyküsü	26	0,7
	Anhidroamnios	19	0,5

Fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsün kalp bulguları incelendiğinde 861’inde (%21,2) anormal, 3206 (%78,8) normal kalp bulguları vardı. Konjenital kalp hastalığı bulunan toplam 419 fetüs tespit edildi. Konjenital kalp hastalığı dışında görülen anormal kalp bulgularından; ekojen odak (kaydedilen) (n:348, %8,5), kalpte kitle (n:5, %0,1), izole perikardiyal efüzyon (n:7, %0,2), disritmi (n:77, %1,9), dekstrokaldi (n:2, %0,1) ve sağ kalp boşluklarında genişleme nedeniyle gönderilen üç fetüste Galen ven anevrızması (n:3, %0,1) saptandı. Perikardiyal mayi saptanan tüm fetüslerde hidrops fetalis mevcuttu. Bu fetüslerin hiçbirinde klinik olarak önemli derecede perikardiyal mayi saptanmadı. Fetal aritmi şüphesi nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 104 gebenin 77’sinde (%74) aritmi tespit edildi. Tedavi gerektirecek fetal taşikardi 47 fetüste (%61) saptandı. Tablo 4.3’de fetal ekokardiyografi ile saptanan kardiyak bulguların sayı ve oranları görülmektedir.

Tablo 4.3: Fetal ekokardiyografide saptanan kardiyak bulguların sayı ve oranları

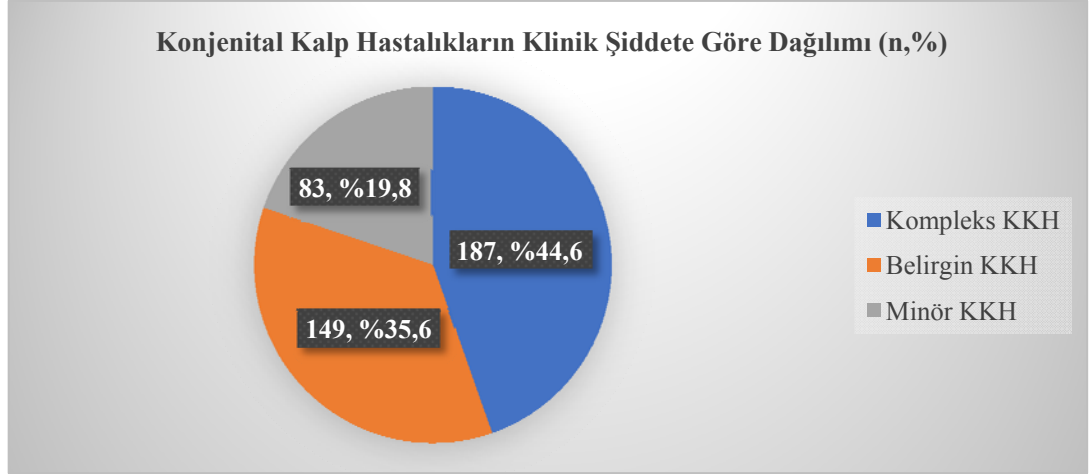
Kardiyak bulgular	n	%
Konjenital kalp hastalıkları	419	10,3
Hiperekogen odak (kaydedilen)	348	8,5
Fetal disritmi	77	1,9
İzole perikardiyal efüzyon	7	0,2
Kalpte kitle	5	0,1
Galen ven anevrızması	3	0,1
Dekstrokaldi	2	0,1
Normal kardiyak bulgular	3206	78,8
Toplam	4067	100

Konjenital kalp hastalıkları klinik şiddetine göre üç gruba ayrıldı. Konjenital kalp hastalığı saptanan 419 fetüsün 187’sinde (%44,6) kompleks KKH, 149’unda (%35,6) belirgin KKH, 83’ünde (%19,8) minör KKH saptandı. En sık saptanan KKH’ları, VSD (n:67, %16), HLHS (n:57, %13,6) ve komplet AVSD (n: 38, %8,9) idi. Bazı fetüslerde ise birden fazla KKH bulunmaktaydı. Tablo 4.4 ve Şekil 4.3’te fetal ekokardiyografi ile saptadığımız KKH’ların klinik şiddetine göre dağılım ve sıklığı görülmektedir.

Tablo 4.4: Konjenital kalp hastalıklarının klinik şiddete göre dağılım ve oranları

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI	SAYI	KKH %
1. KOMPLEKS	187	44,6
HLHS	57	13,6
Komplet AVSD	38	8,9
Triküspit atrezisi	24	5,7
Arkus aorta hipoplazisi +/- Kesintili aortik ark	23	5,4
Trunkus arteriyozus	17	4
Pulmoner atrezisi	8	1,9
Aort kapak atrezisi	4	0,9
Arkus aorta hipoplazisi+Sol ventrikül hipoplazisi	4	0,9
AVSD+ Fallot tetralojisi	3	0,7
AVSD+Çift çıkımlı sağ ventrikül	2	0,5
AVSD+Aort hipoplazisi	2	0,5
AVSD+Pulmoner atrezisi	1	0,2
AVSD+Pulmoner kapak yokluğu	1	0,2
HLHS+Büyük arterlerin transpozisyonu	1	0,2
Arkus aorta hipoplazisi+VSD	1	0,2
BAT+Hipoplastik sağ ventrikül	1	0,8
2. BELİRGİN (ÖNEMLİ)	149	35,6
Aort koarktasyonu	37	8,8
Fallot tetralojisi	29	6,9
Çift çıkımlı sağ ventrikül	20	4,8
Büyük arterlerin transpozisyonu	19	4,5
Çift çıkımlı sağ ventrikül +VSD	17	4
Triküspit kapağın Ebstein anomalisi	8	1,9
Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi	7	1,7
Büyük arterlerin transpozisyonu +VSD	5	1,2
Çift çıkımlı sağ ventrikül +Pulmoner stenoz	4	0,9
Primum atriyal septal defekt	3	0,7
3. MİNÖR	83	19,8
Ventriküler septal defekt	67	16
Pulmoner stenoz	9	2,1
Aort stenozu	7	1,7
TOPLAM	419	100

ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu, HLHS: Hipoplastik sol kalp sendromu, VSD: Ventriküler septal defekt



Şekil 4.3: Fetal ekokardiyografi ile saptadığımız KKH'ların klinik şiddete göre dağılımı

Hipoplastik sol kalp sendromu saptanan fetüslerin 57'si (%98,2) izole, birinde (%1,8) BAT ile birlikteliği vardı. Atriyoventriküler septal defekt görülen fetüslerin 38'i (%80,9) izole, dokuzunda (%19,1) diğer KKH ile birlikteliği vardı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Atriyoventriküler septal defekt saptanan fetüsler ve eşlik eden diğer kardiyak anomaliler

AVSD saptanan fetüsler	n	%
İzole AVSD	38	80,9
AVSD+Fallot tetralojisi	3	6,4
AVSD+Çift çıkımlı sağ ventrikül	2	4,3
AVSD+Aort hipoplazisi	2	4,3
AVSD+Pulmoner atrezi	1	2,1
AVSD+Pulmoner kapak yokluğu	1	2,1

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt

Arkus aorta hipoplazisi +/- kesintili aortik ark görülen fetüslerin 23'ü (%82,1) izole, beşinde (%17,9) diğer KKH ile birlikteliği vardı. Bu fetüslerin dördünde (%14,3) sol ventrikül hipoplazisi ve birinde VSD (%3,6) birlikteliği saptandı.

Çift çıkımlı sağ ventrikül görülen fetüslerin 20'si (%48,8) izole, 21'inde (%51,2) diğer KKH ile birlikteliği vardı (Tablo 4.6).

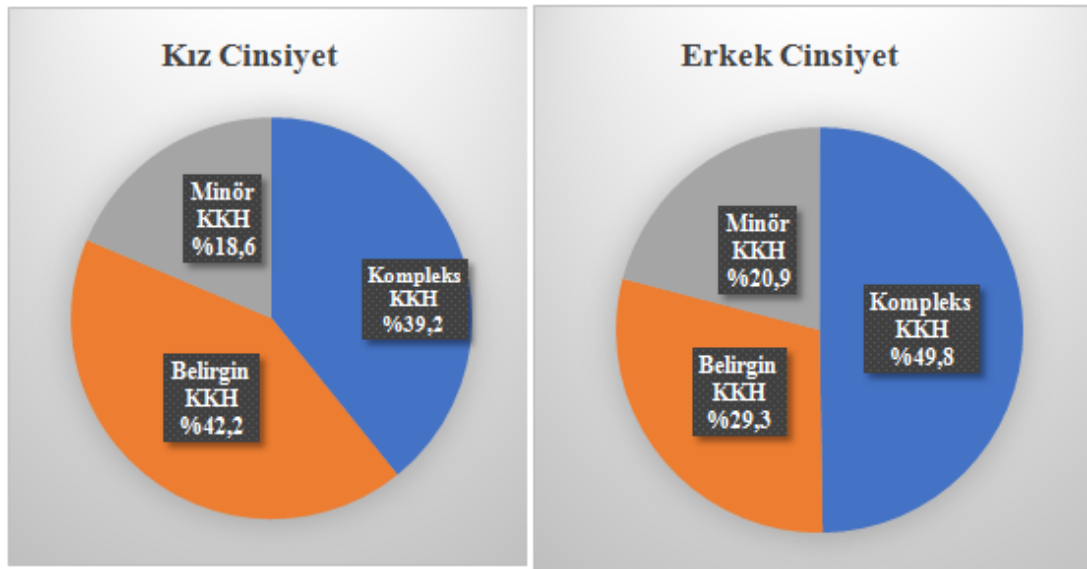
Büyük arterlerin transpozisyonu saptanan fetüslerin 19'u (%79,2) izole, beşinde (%20,8) VSD ile birlikteliği vardı.

Tablo 4.6: Çift çıkımlı sağ ventrikül saptanan fetüsler ve eşlik eden diğer kardiyak anomaliler

ÇÇRV saptanan fetüsler	n	%
İzole çift çıkımlı sağ ventrikül	20	48,8
Çift çıkımlı sağ ventrikül +VSD	17	41,5
Çift çıkımlı sağ ventrikül +Pulmoner stenoz	4	9,7

ÇÇRV: Çift çıkımlı sağ ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt

Fetal ekokardiyografide konjenital kalp hastalığı saptanmış olan 419 fetüsün cinsiyetleri 204'ü (%48,7) kız, 215'i (%51,3) erkek idi. Kız fetüslerin 80'inde (%39,2) majör KKH, 86'sında (%42,2) belirgin, 38'inde (%18,6) minör KKH saptandı. Erkek fetüslerin ise 107'sinde (%49,8) majör KKH, 63'ünde (%29,3) belirgin, 45'inde (%20,9) minör KKH saptandı (Şekil 4.4). Cinsiyeti kız olanlara erkek olanlar arasında KKH saptanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,138).



Şekil 4.4: Fetüs cinsiyetlerinde KKH'ların klinik şiddete göre dağılım ve oranları

Konjenital kalp hastalıkları açısından yüksek riskli kabul edilen grup 1'deki fetüsler ve düşük riskli kabul edilen grup 2'deki fetüsler karşılaştırıldığında grup 1'de bulunan 3074 fetüsün 386'sında (%12,6); grup 2'de bulunan 603 fetüsün 33'ünde

(%5,5) KKH tespit edildi. Grup 1'deki KKH oranı Grup 2'dekine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Grup 1 ve 2'de saptanan KKH sayı ve oranları

Grup	KKH var		KKH yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1	386	12,6	2688	87,4	3074	100
2	33	5,5	570	94,5	603	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Fetal ekokardiyografi sonuçlarına göre grup 1 ve 2, anormal kardiyak bulgular açısından değerlendirildi. Grup 1'deki fetüslerin %25,8'inde (n: 793) Grup 2'deki fetüslerin ise %11,3'ünde (n: 68) anormal kardiyak bulgular saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grup 1 ve 2'de saptanan anormal kardiyak bulguların sayı ve oranları

Grup	Anormal Kardiyak Bulgu					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1	793	25,8	2281	74,2	3074	100
2	68	11,3	535	88,7	603	100
Toplam	861	23,4	2816	76,6	3677	100

Fetal ekokardiyografi yapılan gebelerin 3499'unda (%95,2) tekiz gebelik, 178'inde (%4,8) çoğul gebelik mevcuttu. Çoğul gebeliklerin 172'sinde (%96,6) ikiz gebelik, altısında (%3,4) üçüz gebelik vardı. Tekil gebeliklerin 396'sında (%11,3) çoğul gebeliklerin ise 23'ünde (%12,9) KKH saptandı. Çoğul gebeliklerde birden fazla fetüste KKH yoktu. Tekil ve çoğul gebelikler arasında KKH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,511$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Fetüs sayısı ile KKH sayı ve oranları

Fetüs sayısı	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Tekil	396	11,3	3103	88,7	3499	100
Çoğul	23	12,9	155	87,1	178	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Yardımcı üreme teknikleri tekiz gebeliklerin 76'sına (%2,2) ikiz gebeliklerin 58'ine (%33,7), üçüz gebeliklerin dördüne (%66,7) uygulanmıştı. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan tekiz fetüslerin dokuzunda (%11,8), ikiz fetüslerin 11'inde (%19), üçüz fetüslerin ise üçünde (%75) KKH görüldü. Bu fetüslerde en sık rastlanılan KKH'ları; VSD (n:7, %30,5) ve ÇÇRV (n:4 %17,5) idi (Tablo 4.10). Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan fetüslerin spontan yolla oluşana göre KKH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,057) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10: Yardımcı üreme tekniği ile oluşan fetüslerin KKH sıklığı

Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan fetüslerde görülen KKH	n	%
Ventriküler septal defekt	7	30,5
Çift çıkımlı sağ ventrikül	4	17,5
Atriyoventriküler septal defekt	3	13
Aort koarktasyonu	2	8,7
Hipoplastik sol kalp sendromu	2	8,7
Büyük arterlerin transpozisyonu	2	8,7
Fallot tetralojisi	1	4,3
Aort stenozu	1	4,3
Pulmoner stenoz	1	4,3
Toplam	23	100

Tablo 4.11: Yardımcı üreme teknikleri ve spontan gebelikler ile oluşan fetüslerde KKH sayı ve oranları

	KKH				Toplam	
	Var		Yok			
YÜT	n	%	n	%	n	%
Var	23	16,7	115	83,3	138	100
Yok	396	11,2	3143	88,8	3539	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

Anne yaşı üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Yirmi yaş altı küçük anne yaşı olarak, 35 yaş üzeri ise ileri anne yaşı olarak alındı. Anne yaşı <20 olan fetüslerin %18,8'inde 21-35 yaş arasındakilerin %9,3'ünde, >35 yaşındakilerin %28,2'sinde KKH saptandı. İleri anne yaşı grubundaki fetüslerde KKH saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Anne yaşına göre KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları

Anne yaşı	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<20	36	18,8	155	81,2	191	100
21-35	294	9,3	2876	90,7	3170	100
>35	89	28,2	227	71,8	316	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Anne baba arasında 2-3. derece akrabalık olan 371 fetüsün 76'sında (%20,5) KKH mevcuttu. Akraba olan çiftlerin fetüslerinde görülen KKH'ları, akraba olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.13). Akraba evliliği oranı en yüksek saptanan KKH'ları; triküspit kapağın Ebstein anomalisi (%37,5), ÇÇRV (%29,2) ve total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (%28,5) idi.

Tablo 4.13: Anne baba arasında akrabalık durumuna göre fetüste KKH sayı ve oranları

Akrabalık	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	76	20,5	295	79,5	371	100
Yok	343	10,4	2963	89,6	3306	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Fetal ekokardiyografi ile değerlendirilen 1431 fetüs (%36,4) kardiyak anomali şüphesi nedeniyle kadın doğum hekimleri tarafından tarafımıza sevk edilmişti. Bu fetüslerin 543'ünde (%37,9) anormal kardiyak bulgular, 276'sında (%19,3) KKH saptandı. Ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Obstetrik ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi ve fetüste KKH sayıları ve oranları

USG’de kardiyak anomali şüphesi	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	276	19,3	1155	80,7	1431	100
Yok	143	6,4	2103	93,6	2246	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Gebelik döneminde diyabetes mellitus tanısı olan 369 gebenin 33’ünde (%8,9) fetüste KKH saptandı. Gebede diyabet olmasının fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici faktör olmadığı saptandı ($p=0,118$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Diyabetes mellitus tanısı olan gebelerde KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları

Annede DM	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	33	8,9	336	91,1	369	100
Yok	386	11,7	2922	88,3	3308	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

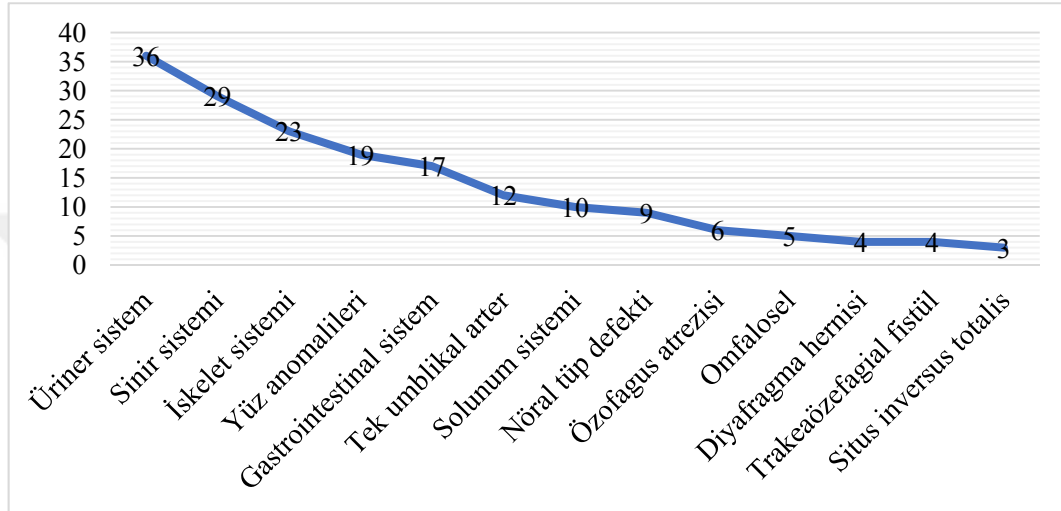
Otoimmün hastalığı bulunan 32 gebenin dokuzunda (%28,1), fetüste KKH bulunmaktaydı. Annede otoimmün hastalık bulunması fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Otoimmün hastalıklar nedeniyle takipli gebelerde KKH saptanan fetüslerin sayı ve oranları

Annede otoimmün hastalıklar	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	9	28,1	23	71,9	32	100
Yok	410	11,2	3235	88,8	3645	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Fetal ekokardiyografi başvuru nedeni kalp dışı anomaliler olan fetüslerin 342’sinin 94’ünde (%27,5) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalıkları olan fetüslere en sık eşlik eden anomaliler üriner sistem anomalileri ($n:36$, %20,3), sinir sistemi

anomalileri (n:29, %16,3) ve iskelet sistemi anomalileri (n:23, %13) olarak bulundu. Daha az sıklıkla omfalosel (n:5, %2,8), trakeaözefagial fistül (n:4, %2,3), diyafragma hernisi (n:4, %2,3) ve situs inversus totalis (n:3, %1,7) eşlik ediyordu (Şekil 4.5 ve Tablo 4.17). Kalp dışı anomaliler nedeniyle başvuran fetüslerin fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici faktör olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.18).



Şekil 4.5: Fetal ekokardiyografide KKH saptanan fetüslerde görülen kalp dışı anomaliler

Tablo 4.17: Fetal ekokardiyografide KKH saptanan fetüslerde görülen kalp dışı anomaliler

KALP DIŞI ANOMALİ	n	%
Üriner sistem	36	20,3
Sinir sistemi	29	16,3
İskelet sistemi	23	13
Yüz anomalileri	19	10,8
Gastrointestinal sistem	17	9,7
Tek umbilikal arter	12	6,8
Solunum sistemi	10	5,6
Nöral tüp defekti	9	5
Özofagus atrezisi	6	3,4
Omfalosel	5	2,8
Diyafragma hernisi	4	2,3
Trakeaözefagial fistül	4	2,3
Situs inversus totalis	3	1,7

Tablo 4.18: Kalp dışı anomalileri olan fetüslerde KKH görülme sayısı ve oranları

Kalp dışı anomali	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	94	27,5	248	72,5	342	100
Yok	325	9,7	3010	90,3	3335	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Maternal KKH olması nedeniyle başvuran 47 fetüsün sekizinde (%17) fetal ekokardiyografide KKH saptandı. Annelerde görülen en sık KKH'ları; VSD ve PS idi. Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde en sık görülen KKH'ları; VSD (n:3, %37,5) ve AVSD (n:2, %25) idi (Tablo 4.19). Annede KKH olan fetüslerde KKH tespit edilme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,222) (Tablo 4.20).

Tablo 4.19: Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde görülen KKH'ları

Fetüste saptanan KKH	n	%
Ventriküler septal defekt	3	37,5
Atriyoventriküler septal defekt	2	25
Hipoplastik sol kalp sendromu	1	12,5
Pulmoner atrezi	1	12,5
Çift çıkımlı sağ ventrikül	1	12,5
Toplam	8	100

Tablo 4.20: Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde görülen KKH sayı ve oranları

Annede KKH	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	8	17	39	83	47	100
Yok	411	11,3	3219	88,7	3630	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Babada KKH olması nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 36 fetüsün yedisinde (%19,4) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalığı olan babalarda en sık VSD ve AS görüldü. Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde en sık görülen KKH'ları; HLHS (n:2, %28,6) ve VSD (n:2, %28,6) idi (Tablo 4.21).

Babalarında KKH olan fetüslerde KKH tespit edilme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,179) (Tablo 4.22).

Tablo 4.21: Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde görülen KKH'ları

Fetüste saptanan KKH	n	%
Hipoplastik sol kalp sendromu	2	28,6
Ventriküler septal defekt	2	28,6
Atriyovenriküler septal defekt	1	14,3
Aort koarktasyonu	1	14,3
Total anormal pulmoner venöz dönüş anomali	1	14,3
Toplam	7	100

Tablo 4.22: Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde görülen KKH sayı ve oranları

Babada KKH	Fetüste KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	7	19,4	29	80,6	36	100
Yok	412	11,3	3229	88,7	3641	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Kardeşlerinde KKH olması nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 211 fetüsün 18'inde (%8,5) KKH saptandı. Kardeşlerinde KKH olan fetüslerde KKH tespit edilme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,624) (Tablo 4.23). En fazla KKH tekrarı olan fetüse sahip gebenin ilk çocuğu sağlıklı, sonraki üç gebeliğinde ise tüm fetüslere HLHS tanısı konuldu. Üçüncü fetüse yapılan amniyosentezin sonucu normal olarak raporlandı. Konjenital kalp cerrahisi yapılan bir merkezde doğumu sağlanan her üç bebekte operasyon sonrasında exitus oldu. Kardeşlerinde KKH olan fetüslerde en sık görülen KKH, HLHS (n:5, %27,7) idi (Tablo 4.24). Konjenital kalp hastalığı saptanan fetüslerin kardeşlerinde en sık görülen KKH'ları ise; HLHS (n:5, %27,7) ve VSD (n:3, %16,6) idi (Tablo 4.25).

Tablo 4.23: Kardeşlerinde KKH olan fetüslerde görülen KKH sayı ve oranları

Kardeşte KKH	Fetüste KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	18	8,5	193	91,5	211	100
Yok	401	11,6	3065	88,4	3466	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Tablo 4.24: Konjenital kalp hastalığı olan kardeşlere sahip fetüslerde görülen KKH'ları

Fetüste KKH	n	%
Hipoplastik sol kalp sendromu	5	27,7
Ventriküler septal defekt	3	16,6
Çift çıkımlı sağ ventrikül	3	16,6
Fallot tetralojisi	2	11,1
Büyük arterlerin transpozisyonu	1	5,6
Atriyoventriküler septal defekt	1	5,6
Total anormal pulmoner venöz dönüş anomali	1	5,6
Pulmoner stenoz	1	5,6
Aort koarktasyonu	1	5,6
Toplam	18	100

Tablo 4.25: Konjenital kalp hastalığına sahip fetüslerin kardeşlerinde görülen KKH

Kardeşte saptanan KKH	n	%
Hipoplastik sol kalp sendromu	5	27,7
Ventriküler septal defekt	3	16,6
Fallot tetralojisi	2	11,1
Çift çıkımlı sağ ventrikül	2	11,1
Atriyoventriküler septal defekt	2	11,1
Büyük arterlerin transpozisyonu	1	5,6
Aort koarktasyonu	1	5,6
Arkus aorta hipoplazisi +/- Kesintili aortik ark	1	5,6
Pulmoner stenoz	1	5,6
Toplam	18	100

Kadın doğum hekimleri tarafından yapılan taramada kromozom anomalisi saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 146 fetüsün 46'sında (%31,5) KKH saptanmıştı. Konjenital kalp hastalığı saptanan olgularda en sık rastlanan kromozom anomalisi Trizomi 21 oldu (Tablo 4.26). Kromozom anomalisi olan fetüslerin fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici faktör olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.26: Konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde kromozom anomalileri

Kromozom Anomalileri	n	%
Trizomi 21	26	56,5
Trizomi 18	7	15,2
22q11.2 delesyonu	5	10,8
Trizomi 13	4	8,7
Holt Oram sendromu	1	2,2
16 p delesyonu	1	2,2
46 xx del(8)(q21-pte)	1	2,2
9p delesyonu	1	2,2
Toplam	46	100

Tablo 4.27. Kromozom anomalisi olan fetüslerde KKH sayı ve oranları

Kromozom anomalisi	KKH					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	46	31,5	100	68,5	146	100
Yok	373	10,6	3158	89,4	3531	100
Toplam	419	11,4	3258	88,6	3677	100

Antenatal dönemde KKH saptanan ve kromozom analizi yapılan 26 fetüse Trizomi 21 tanısı konuldu. Bu hastalarda en sık saptanan KKH; AVSD (n:15, %57,8) idi (Tablo 4.28). Trizomi 21 tanısı olan üç fetüste AVSD ile FT birlikteliği vardı. Trizomi 21 ve KKH birlikteliği olan fetüslerin 19'u (%73,1) postnatal dönemde ilk bir yıl içerisinde kardiyak nedenle operasyona alındı. Trizomi 21 tanısı alan üç fetüse terminasyon uygulandı. İki fetüs abortus oldu. Trizomi 18 tanısı konulan hastalarda ise en sık saptanan KKH, VSD (n:3, %42,9) idi. Fetüslerin ikisinde ÇÇRV ve VSD birlikteliği vardı (Tablo 4.28). Trizomi 18 tanısı alan iki fetüse terminasyon uygulandı. İki fetüs abortus oldu. Trizomi 13 tespit edilen fetüslerde ise en sık VSD (n:2; %50) saptandı (Tablo 4.28). Tanı alan iki fetüs termine edildi.

Tablo 4.28: Trizomi 21,18,13 tanısı alan fetüslerde görülen KKH'ları

Trizomi 21	n	Trizomi 18	n	Trizomi 13	n
AVSD	15	VSD	3	VSD	2
AVSD+FT	3	ÇÇRV+VSD	2	FT	1
Pulmoner atrezi	1	BAT	1	HLHS	1
VSD	4	Aort stenozu	1		
FT	1				
Trunkus arteriyozus	1				
ÇÇRV	1				
Toplam	26		7		4

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, **BAT:** Büyük arterlerin transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkımlı sağ ventrikül, **FT:** Fallot tetralojisi, **HLHS:** Hipoplastik sol kalp sendromu, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Antenatal dönemde 22q11.2 delesyonu tanısı alan hastaların büyük kısmında konotrunkal anomaliler (n:3; %60) gözlemlendi. Trunkus arteriyozus tanısı olan iki fetüs ve BAT tanısı olan bir fetüs ailenin isteği üzerine termine edildi.

Fallot tetralojisi tanısı ile takipli bir fetüsün amniyosentez sonucu Holt Oram sendromu olarak raporlandı. Ailenin isteği ile fetüs termine edildi.

Kromozom analizinde 16p delesyonu saptanan fetüste PA ve AVSD vardı. Gebeliğin 25. haftasında abortus oldu.

Tanısı 46 XX del (8)(q21-pte) olan bir fetüste ise fetal ekokardiyografide ÇÇRV+PS saptandı, 22. gebelik haftasında abortus oldu.

Aorta hipoplazisi ve AVSD tanısı olan bir fetüs, 23. gebelik haftasında abortus oldu. Abortus metaryalinden yapılan kromozom analizinde 9p delesyonu saptandı.

Fetal ekokardiyografik inceleme yapılan 296 gebe (%8) çeşitli ilaçlar ve sigara kullanmaktaydı. Bu gebelerin 43'ü (%1,2) ilaç kullanımı nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. İlaç kullanan 38 gebenin (%12,8) fetüslerinde KKH saptandı ve beş gebe birden fazla ilaç kullanmaktaydı. Bu gebelerin altısının (%15,8) gebelik süresince günde 1-6 adet sigara kullandığı tespit edildi (Tablo 4.29).

Tablo 4.29: Konjenital kalp hastalığı saptanan fetüslerde maternal ilaç kullanım sayısı ve oranları

İLAÇLAR	n	%
Antibiyotikler	17	37,8
Enoksaparin	6	13,3
Lamotrijin	4	8,9
Asetilsalisik asit	4	8,9
Karbamazpin	4	8,9
Digoksin	2	4,4
Ketiapin	2	4,4
Sertralin	2	4,4
Steroid	2	4,4
Kolşisin	1	2,3
Propycil	1	2,3

Fetal ekokardiyografide fetal ekojen odak saptanan vakaların tamamı kaydedilmediği için karşılaştırma yapılamadı.

Konjenital kalp hastalığı tanısı konulan fetüslerin 246'sına (%58,7) konjenital kardiyak cerrahi merkezinin de olduğu daha kapsamlı merkezlere sevkı önerildi. Sevk önerilen 198 fetüsün (%80,5) dış merkeze sevkı gerçekleştirilirken, 48 fetüsün (%19,5) termine edilmesi, abortus olması, ailenin dış merkeze sevkı kabul etmemesi gibi nedenlerle sevkı gerçekleştirilemedi.

Konjenital kalp hastalığı tanısı alan fetüslerin 64'üne kadın doğum uzmanları tarafından terminasyon önerildi. Bu fetüslerin 41'inde (%64,1) ciddi KKH, 23'ünde (%35,9) ise belirgin ya da minör KKH bulunmaktaydı. Ciddi KKH saptanan 41 fetüsün 26'sı (%63,4); ciddi KKH olmayıp ağır kalp dışı organ ve sistem anomalisi olan 23 fetüsün 16'sı (%70) ailenin kabul etmesi üzerine termine edildi.

Fetal ekokardiyografi yapılan 3677 fetüsün 3341'inin (%90,8) postnatal transtorasik ekokardiyografi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Fetal ekokardiyografi sonucu normal eko bulguları olarak raporlanıp kontrole gelmeyen vakaların ailelerine telefonla ulaşıldı. Çocuklarında herhangi bir şikayet ya da muayene bulgusu olmadığı öğrenildi. Prenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında 3341 fetüsün 3246'sında (%97,2) sonuçlar uyumlu idi. En çok yanılınan KKH tanısı aort koarktasyonuydu. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi

duyarlılık %94,9 ve özgüllük ise %97,6 bulunmuştur. En yüksek duyarlılık %97,7 ile belirgin KKH'larında, en yüksek özgüllük ise %98,6 ile kompleks KKH'larında tespit edilmiştir (Tablo 4.30).

Tablo 4.30: Fetal ekokardiyografi duyarlılık ve özgüllük oranları

KKH sınıflaması	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
Kompleks	95,6	98,6	93,9	98,6
Belirgin	97,7	98,2	96,8	99,2
Minör	91,5	96,1	90,4	98,8

5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları en sık rastlanan majör konjenital anomalilerdir ve konjenital malformasyonlu çocukların önde gelen ölüm nedenidir (121). Bu hastalıkların çoğunluğu multifaktöriyel geçiş göstermekte olup, genetik ve çevresel faktörler de etyolojide rol oynamaktadır (122). Konjenital kalp hastalığı insidansı her 1000 canlı doğumda yaklaşık 6-12 arasındadır (18). Çoğunlukla girişim gerektirmeyen hafif lezyonlardan (küçük VSD, ASD, hafif PS gibi) oluşmaktadır (123). Hayatın ilk yılı içinde cerrahi girişim veya kateter girişimi gereksinimi olan ve yenidoğan döneminde ölümlere sebep olabilen KKH'ları, ciddi/kritik KKH olarak adlandırılır ve insidansı 1,2/1000 canlı doğumdur (123). Birçok abortusun yaşamla bağdaşmayan kalp hastalıklarına sahip olması ve ailenin isteği ile gebeliğin sonlandırılması nedeniyle gerçek insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (124). Konjenital kalp hastalıklarının prenatal tanısı, ailenin gebeliğe devam etme kararında, genetik danışmanlık, antenatal takip, natal ve postnatal dönemde uygun yönetimin sağlanması ile kardiyak cerrahi girişimi gerekliliğinde hemodinamik durumları bozulmadan kardiyak cerrahi merkezinde veya yakınında doğumun planlanmasında ve ailenin doğum öncesi psikolojik olarak hazırlanmasında da etkilidir. Elli yıl öncesine kadar ağır KKH'ya sahip çocukların yetişkin yaşa gelme şansı %30 civarında iken kardiyak cerrahi ve kardiyoloji alanlarındaki bilgi birikiminin artması ve teknolojik gelişmeler neticesinde girişimsel işlemlerde başarı artmış ve prognozda ciddi düzeltilmeler görülmüştür (125).

Fetal kardiyak değerlendirmenin 18-22. gebelik haftasında uygulanması en ideal yaklaşım olarak görülmektedir (126,127). Değerlendirmenin daha erken gebelik haftalarında, özellikle transvajinal ve transabdominal teknik birlikte kullanılarak gebeliğin ilk trimesterinde yapılması, kardiyak anomalilerin erken tanınmasına ve böylelikle danışmanlık, genetik testlerin uygulanması ve gerekli vakalarda erken terminasyona imkan sağlamaktadır. Ancak gebenin artmış vücut kitle indeksi, geçirilmiş cerrahi operasyon varlığı, amnion sıvısı anormallikleri, fetal pozisyon, çoğul gebelik, teknik yetersizlik ve deneyimsizlik sorunlar oluşturabilmektedir. Erenel ve ark. nın 2019 yılında yayınladıkları, 707 fetüsün ilk trimesterde dört boşluk

ve üç damar değerlendirmesi ile yaptıkları fetal ekokardiyografik çalışmada duyarlılığı %77, özgüllüğü %99,5 olarak bulmuşlardı (128). Çalışmada, olguların %4,6'sında transabdominal değerlendirme ile yeterli görüntüler elde edilememiş olup bu olgularda değerlendirmeler transvajinal yol ile yapılmıştır. Smrcek ve ark. nın 2006 yılında yayınlanan çalışmasında fetal ekokardiyografi yapılan 123 fetüs değerlendirilmiş, KKH'ları saptanma oranları 11. haftada %45, 12-14. haftalar arasında %90 ve 15. haftada %100 olarak bulunmuştur. Çalışmada 10. haftadan önce, optimal kardiyak değerlendirme yapılamamıştır. Bu çalışmada 10-13. haftalar arasında transvajinal ekokardiyografi, transabdominal ekokardiyografiden daha üstün, 14. haftada her iki yöntem aynı derecede yararlı bulunmuş ve 15. haftada transabdominal ekokardiyografi ile kalbin tüm yapıları görüntülenebilmiştir (129). McAuliffe ve ark. nın çalışmasında ise 160 fetüs transabdomen ve transvajinal ekokardiyografi ile incelenmiş, gestasyonel yaş ortalaması 13,5 hafta olup duyarlılığı %70, özgüllük %98 olarak tespit edilmiştir (57). Tartışılan bu çalışmaların bazılarında daha erken gestasyonel dönemlerde daha yüksek duyarlılık ve özgüllüklerin sağlanmasında, çalışmanın yapıldığı yıllarla ilişkili olarak değerlendirmelerin muhtemelen daha gelişmiş cihazlar kullanılarak yapılması da önem taşımaktadır. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi yapılan gebelerin gestasyonel yaşı 15–39 haftalar ($23 \pm 4,5$) aralığındaydı. Gestasyonel yaşı 15-22. hafta arasında 1419 fetüse (%38,6), 23-27. hafta arasında 1331 fetüse (%36,2), 28-33. hafta arasında 603 fetüse (%16,4), >33 hafta 324 fetüse (%8,8) fetal ekokardiyografi uygulandı. Kardiyak anomalilerin çoğu 17-22. gebelik haftalarında saptanmıştır. Bölümümüzde kullanılan ekokardiyografi cihazının nispeten eski olması ve optimal görüntülerin alınamaması nedeniyle 15. gebelik haftasından önce ekokardiyografik değerlendirme yapılmamıştır. Yine aynı nedenle 18. gebelik haftasından önce yapılan az sayıdaki değerlendirmeler ise daha sonraki haftalarda tekrarlanmıştır.

Merkezimizde uygulanan fetal ekokardiyografi sayıları 1-8 ($3,1 \pm 1,5$) arasında idi. Hastaların aralıklı kontrole çağrılmasının nedeni; erken gebelik haftasında yönlendirilen bazı fetüslerde uygun görüntü alınamaması, disritmi olan fetüslerin takibi, fetal hidropsu hastalarda tekrarlayan fetal ekokardiyografik değerlendirmeler istenmesi, semilunar kapak anormallikleri ve rabdomyomlarda ilerleyici seyir

görülebilmesi idi. Yine, ilk ekokardiyografik çalışmada belirgin kardiyak patoloji saptanmamasına rağmen dört boşluk pozisyonunda asimetri saptanan gebeler de kontrole çağrıldı.

Çalışmamızda en çok fetal ekokardiyografi uygulanan ve en çok anormal kardiyak bulguların görüldüğü yıllar ise sırasıyla 2019 ve 2017 yılları idi. Son yıllarda fetal ekokardiyografi ile saptanan anormal kardiyak bulguların daha fazla olmasında özellikle; perinatoloji yan dal ihtisasını tamamlayan deneyimli hekimlerin ilimizde çalışmaya başlaması etkili olmuştur. Yine geçmiş yıllarda ilimizde başka merkezlerde de fetal ekokardiyografi yapılırken son yıllarda çevre illerde çocuk kardiyoloğunun olmaması nedeniyle hastanemizin fetal ekokardiyografi konusunda referans merkez haline gelmiş olmasıdır.

Çalışmamızda 4067 fetal ekokardiyografik çalışma değerlendirildiğinde, KKH sıklığı %10,3 bulunmuştur. Ekojen odak (kaydedilen), rabdomyom, izole perikardiyal effüzyon, disritmi, dektrokardi ve Galen ven anevrisması gibi anormal kalp bulguları eklendiğinde ise bu oran %21,2'ye çıkmaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde fetal KKH sıklığının %0,9-40,7 arasında değiştiği görülmektedir (130-141). Çalışmalarda KKH sıklığındaki farklılıkların nedeni; çocuk kardiyoloji merkezine yönlendirilen gebelerin KKH yönünden yüksek riskli grupta olup olmaması, fetal kardiyak incelemenin yapıldığı gebelik haftası, fetal ekokardiyografi cihazının yeni ya da eski olması, olguların gönderildiği merkezlerdeki kadın doğum ve radyoloji hekimlerinin bilgi ve deneyimliliği ve ülkenin gelişmişlik düzeyidir. Özbarlas ve ark. nın çalışmasında fetal ekokardiyografi uygulanan yüksek ve düşük riskli gruplardaki tüm fetüslerin %5,6'sında KKH tespit edilmiştir (132). Özkutlu ve ark nın çalışmasında ise 642 fetüse fetal ekokardiyografi uygulanmış olup %7'sinde KKH saptanmıştır (142). Ülkemizde yapılan bu iki çalışmaya göre bizim çalışmamızda, olgularda KKH saptanma sıklığının yüksek bulunmasının nedeni; çalışmamızın nispeten daha yakın yıllarda yapılması ve son yıllarda bilgi ve deneyimleri artan perinatoloji hekimlerince kardiyak patolojilerin daha seçilerek gönderilmesi olduğu düşünülebilir.

Fetal disritmi, fetal ekokardiyografi endikasyonlarından birini oluşturmaktadır. Fetal disritmiler, gebeliklerin %1-3'ünde teşhis edilir ve fetal

kardiyolojiye yönlendirmelerin %10-20'sini oluşturur (143). Ülkemizde fetal disritmiler; Alp ve ark. nın çalışmasında %0,6, Özbarlas ve ark. nın çalışmasında ise %3,6 olarak saptanmıştır (130,132). Çalışmamızda da fetal disritmi görülme oranı ülkemizdeki çalışmalardaki verilere benzer olarak %1,9 olarak bulunmuştur. Fetal taşikardiler, fetal distrese neden olabilmelerinden dolayı erken tanı ve tedavileri önem taşımaktadır. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi ile değerlendirilen fetal taşikardilerin 47'sine (%61) tedavi uygulanmıştır. Çalışmamızda en sık ekokardiyografik çalışma tekrarı gerektiren grubu fetal disritmiler oluşturmaktaydı. Bu fetüslerde ekokardiyografik çalışma, sadece belirli bir disritmi tipini teşhis etmek için değil, tedaviye verilen yanıt, disritminin fetüs üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve muhtemel doğum zamanının belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Fetal ekokardiyografik değerlendirme için gönderilme nedenlerinden birisini de perikardiyal mayi oluşturmaktadır. Perikardiyal mayinin 2 mm'den az olması normal fetal ekokardiyografik bir bulgudur. Mayinin 2 mm'den fazla olması ise kardiyak malformasyon, hidrops fetalis, ekstrakardiyak anormaliler, enfeksiyonlar, anemiler, intrauterin gelişme geriliği ve anöploidi ile ilişkili olabilir (144,145). Benzer görüntü oluşturabilecek yalancı görüntüler sıklıkla perikardiyal mayi olarak tanı alabilirler. Perikardiyal mayi değerlendirilmesi amacıyla bölümümüze gönderilen olguların çoğunluğu perikardiyal mayi ile benzer görüntü oluşturan yalancı görüntüler olarak tanımlandı. Çalışmamızda klinik olarak önemli izole perikardiyal mayi yedi fetüste saptandı ve bu fetüslerin tamamında hidrops fetalis mevcuttu. Hidrops fetalis olmayan fetüslerin hiçbirinde klinik olarak önemli düzeyde perikardiyal mayi saptanmadı. Yiğit ve ark. nın hidrops fetalis olguları incelediği bir çalışmada %7,7'sinde, Karadağ ve ark. nın çalışmasında ise %20'sinde perikardiyal mayi görülmüştür (146,147). Bizim çalışmamızda ise bu oran %18,9 bulunmuş olup literatürdeki birçok yayınlara benzer bulunmuştur. Multi-disipliner yaklaşım gerektiren fetal disritmi ve plevral effüzyon olgularında nedenler arasında KKH'ları da akılda tutulmalı ve fetal ekokardiyografi ile KKH ve kalp yetmezliği açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Bu hastalıkların bir kısmına intrauterin dönemde erken müdahale gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda fetal ekokardiyografi sonuçları geriye dönük değerlendirildiğinde 491 fetüste (%10,3) saptanan KKH sıklık oranlarına göre ilk üç sırada VSD (n:67, %16), HLHS (n:57, %13,6) ve komplet AVSD (n: 38, %8,9) yer almaktaydı. Özbarlas ve ark. nın çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak ilk üç kardiyak defekt VSD (%36,2), AVSD (%14,1), HLHS (%9,3) idi (9). Ancak bu çalışmada VSD sıklığı bizim çalışmamızdan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Kimya ve ark. nın çalışmasında da en sık saptanan KKH'ları; VSD (%17,9), AVSD (%8,9) ve HLHS (%8,9) olarak belirlenmiştir (148). Lübnan'da yapılan bir çalışmada fetal ekokardiyografi ile KKH taramasında da en sık üç patoloji, VSD (%20), AVSD (%9,7) ve HLHS (%9,7) olarak sıralanmıştır (149). Bu iki çalışmada ilk üç sıradaki patolojiler ile birlikte sıklıkları da çalışmamızdakine benzer bulunmuştur. Tegnander ve ark. nın 1991-2001 yılları arasında 29460 gebede yapmış olduğu geniş kapsamlı çalışmada ise AVSD, BAT ve HLHS en sık saptanan KKH idi (150). Zhang ve ark. nın çalışmasında ise en sık AVSD, VSD, FT saptanmıştır (151). Radyoloji ve kadın doğum uzmanları tarafından fetal kardiyak değerlendirmelerde sıklıkla dört boşluk ve üç damar kesiti görüntüleri kullanılır. Çalışmalarda VSD'nin en sık tanı almasının nedeni, en sık görülen KKH olması ve radyoloji ve kadın doğum uzmanlarının değerlendirme yaptığı dört boşluk pozisyonunda görülebilesidir. Yine HLHS ve AVSD de dört boşluk pozisyonunda saptanabilen patolojilerdir. Dikkat çeken önemli bir nokta, FT'nin ek sık görülen siyanotik KKH olmasına karşın, çalışmamız dahil atıfta bulunulan diğer üç çalışmada da ilk sıralardaki tanımlar arasında bulunmamasıdır. Bunun nedeni, FT tanılı fetüslerde radyoloji ve kadın doğum uzmanları tarafından yapılan dört boşluk değerlendirmesinde belirgin asimetri görülmemesi, üç damar pozisyonunda da iyi gelişmemiş olsa da pulmoner arterin görülebiliyor olması olarak düşünülebilir.

Tüm KKH sıklığı, özellikle siyanotik ve kompleks olanları erkeklerde kızlardan daha fazladır (152). Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada KKH olan bebeklerin %54,3'ü erkek, %45,7'si kız bulunmuştur (122). Begic ve ark. nın çalışmasında benzer olarak KKH saptanan fetüslerin %54,3'ü erkek, %45,7'si kız idi (153). Çin'den yapılan çalışmada ise tüm KKH içerisinde kızların daha yüksek oranda olduğu ancak kritik KKH erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (154). Çalışmamızda KKH, literatürdeki birçok

çalışmayla benzer olarak erkek fetüslerde daha sık görülmüş (%51,3) olup kız fetüslere göre anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca tüm KKH içerisinde majör KKH oranları, erkeklerde (%49,8), kızlara (%39,2) göre daha yüksek oranda idi.

Gebelerin fetal ekokardiyografi başvuru nedenleri, KKH açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda, yüksek riskli 3074 fetüsün %25,8'inde (n: 793) anormal kardiyak bulgular ve %12,6'sında (n: 386) KKH; düşük riskli 603 fetüsün %11,3'ünde (n: 68) anormal kardiyak bulgu ve %5,5'inde (n: 33) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalığı yönünden yüksek riskli (grup 1) fetüsler ve düşük riskli (grup 2) fetüsler değerlendirildiğinde, en çok KKH saptanan ilk üç endikasyon da, grup 1'deki endikasyonlardı. Ülkemizde Koşger ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada, yüksek riskli gebeliklerde kardiyak anormali saptanma oranı %23,5, düşük riskli gebeliklerde %5 bulunmuştur (155). Özbarlas ve ark. nın çalışmasında, fetal kardiyak değerlendirme nedeniyle yönlendirilen yüksek ve düşük risk grubu gebelerde KKH sıklığı sırası ile %7,8 ve %2,7 olarak tespit edilmiştir (132). Alp ve ark. nın çalışmasında KKH sıklığı yüksek riskli gebeliklerde %17, düşük riskli gebeliklerde %5,7 olarak bulunmuştur (130). Ülkemizde yapılan bu üç çalışmada yüksek riskli gebelerde KKH oranı, düşük riskli gebelerde saptanan KKH oranına göre yüksek bulunmuş olup çalışmamızinkine benzerdir. Çalışmamızda gebelerin fetal ekokardiyografi başvuru nedenlerinin yüksek riskli grupta fazla olması, kadın doğum ve radyoloji hekimlerin fetal kalbin taramasında bilgi ve deneyimlerin iyi olması, doğru endikasyonla tarafımıza yönlendirilmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca son yıllarda yapılan fetal ekokardiyografi sayısının fazla olmasının ve KKH eski yıllara göre daha fazla saptanmasının nedeni de bu şekilde açıklanabilmektedir.

Çalışmamızda başvuran 178 gebede (%4,8) çoğul gebelik olup bunların 172'sinde (%96,6) ikiz gebelik, altısında (%3,4) üçüz gebelik vardı. Tekil gebeliklerin 396'sında (%11,3) çoğul gebeliklerin ise 23'ünde (%12,9) KKH saptandı. Gijtenbeek, ve ark. nın çalışmasında, monokorionik ikiz gebeliklerde, tekiz ve dikorionik ikiz gebeliklere göre KKH daha sık saptandığı tespit edilmiş ve bu durumdan ikizden ikize transfüzyon sendromu sorumlu tutulmuştur (117). Bu nedenle özellikle monokorionik çoğul gebeliklerin KKH açısından riskli gruba dahil

edilmesi ve fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (156). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ise tekil ve çoğul gebelikler arasında KKH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni, çalışmamızdaki tekil gebeliklerin %74,4'ünde KKH için yüksek riskli grupta bulunması, çoğul gebeliklerin %6,7 gibi düşük bir oranda ek risk faktörünün eşlik ediyor olması ile açıklanabilir.

Gebeliklerin Avrupa'da %2-3'ü, Amerika Birleşik Devletlerinde ise %1'i YÜT kullanılarak planlanmakta olup son yıllarda artış eğilimindedir (157). Merkezimize başvuran gebelerin %3,8'i YÜT ile oluşmuş gebelikti. Eski yıllarda yapılan çalışmalarda, YÜT ile olan fetüslerde kardiyak anomali sıklığının arttığı bildirilmesine karşın, son yıllarda anlamlı bir fark olmadığına dair yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda YÜT ile olan 138 fetüsün 23'ünde (%16,7) KKH tespit edildi. Öktem ve Atik'in çalışmasında IVF ile doğan 50 ve spontan gebelik ile doğan 77 olgu olmak üzere toplam 127 olgu değerlendirilmiş, spontan gebelik ile doğanların 18'inde (%23), IVF ile doğanların ise 10'unda (%25) kardiyak anomali saptanmıştır (102). Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda, YÜT ile oluşan ve oluşmayan fetüsler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farklılık bulunmamıştır. Giorgione ve ark. nın çalışmasında ise YÜT'den doğan 25856 çocuk ve spontan gebelik sonucundan doğan 287995 çocuk karşılaştırılmış, KKH gelişimi YÜT'den doğan çocuklarda daha yüksek bulunmuş ve hastalarda en sık VSD görülmüştür (158). Bizim çalışmamızda da en sık görülen KKH, VSD (n:7, %30,5) olmuştur. Seggers ve ark. nın çalışmasında bu olgularda konotrunkal anomalilerin de sık görüldüğünü tespit edilmiştir (159). Bizim çalışmamızda 2. en sık görülen KKH, kompleks ÇÇRV (n:4 %17,5) olmuştur.

İleri yaş gebeliklerde kardiyak malformasyonlarla birlikte ekstrakardiyak malformasyonlar ve kromozom anomalileri de sık görülmektedir. İleri anne yaşıyla (>35 yaş) KKH arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (160-163). Non-kromozomal konjenital malformasyonlar üzerinde yapılan bir çalışma olan Metropolitan Atlanta Congenital Defects çalışmasında, 1968 ile 2000 yılları arasında ileri anne yaşıyla (>35 yaş) tüm KKH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (164). Bu çalışmaların aksine ileri anne yaşıyla (>35 yaş) KKH

arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (165,166). İleri anne yaşı nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 316 gebenin 89'unda (%28,2) KKH saptanmıştır. Yine çalışmamızda, KKH saptanan fetüslerin %21,2'sinde ileri anne yaşı tespit edilmiştir ve ileri anne yaşı olan fetüste kardiyak anomali riski açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İleri anne yaşı olup KKH saptanan fetüslerin %76,4'ünde KKH için ek risk faktörleri (IVF gebelik, annede KKH gibi) bulunmaktaydı. Kısacası KKH, ileri anne yaşı olan gebelerde fetüsler için risk faktörüdür fakat bu hastaların birçoğunda risk faktörü olarak sadece ileri anne yaşı yoktur. Bu nedenle gebelerin artmış fetal KKH sıklığını sadece yaş ile ilişkilendirmek uygun değildir.

Akraba evliliği, birçok genetik geçişli hastalığın sıklığını artırmaktadır. En sık görülen konjenital anomalilerden olan KKH'da da genetik komponent olması nedeniyle, akraba evliliğinin KKH riskini arttırması beklenebilir. Özellikle akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir (167). Çalışmamızda KKH olan fetüslerin %18,1'inde anne babaları arasında akrabalık tespit edilmiştir. Karagöl ve ark. nın çalışmasında KKH saptanan fetüslerin %19,5'unda anne baba arasında akrabalık olduğu bildirilmiştir (168). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda; Chehab ve ark. ile Yunis ve ark. çalışmasında ise bu oranlar sırası ile %19,4 ve %17,9 bulunmuştur (169,170). Çalışmamız da literatürdeki birçok çalışmalara benzer olarak KKH sıklığı, akraba evliliği olan gebelerde akraba evliliği olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ebeveynler arasında akrabalık olan olgularda görülen KKH'ları, çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Nabulsi ve ark. nın çalışmasında aort kapak anomalileri, ASD, FT, VSD ve PS akraba evliliği olan bireylerin fetüslerinde en sık bildirilen patolojilerdir (171). Gatrad ve ark. nın çalışmasında İngiltere'de yaşayan Müslüman Asyalı grup ile İngiliz toplumu karşılaştırılmış ve akraba evliliğinin sık görüldüğü Asyalı grupta kompleks konjenital kardiyak anomalilerin sıklığı daha yüksek bulunmuştur (172). Çalışmamızda akraba evliliğinde fetüslerde en sık kompleks ve belirgin KKH görülmüş olup; triküspit kapağın Ebstein anomalisi,

ÇÇRV ve total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi en sık görülen konjenital anomaliler olmuştur.

Gebelerin fetal ekokardiyografiye en sık yönlendirilme nedenleri kadın doğum hekimleri tarafından kardiyak anomali şüphesi (n:1431, %36,4), annede diyabet öyküsü (n:369, %9,4) ve obstetrik ultrasonografide kalp dışı organ ve sistemlerde anormallikler (n:342, %8,7) idi. Kadın doğum hekimleri tarafından ultrasonografide kardiyak anomaliden şüphelenilmesi nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 1431 gebeden 543'ünde (%37,9) anormal kardiyak bulgular, 276'sında (%19,3) KKH saptanmıştır. Ülkemizde Koşger ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 157 gebe, fetüste kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilmiş, 63'ünde (%40,1) KKH saptanmıştır (155). Kimya ve ark. nın çalışmasında ise kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilen 43 gebenin 32'sinde (%74,4) fetüste KKH saptanmıştır (148). Simpson ve ark. nın çalışmasında, en sık endikasyon olan anormal kardiyak bulgular nedeniyle sevk edilen 64 gebenin, 44'ünde (%69) KKH saptanmıştır (173). Bu çalışmalarda, kadın doğum hekimleri tarafından yönlendirilen gebelerde, KKH saptanma oranları bizim çalışmamızdan belirgin olarak yüksektir.

Maternal diyabet durumunda fetüste birçok kardiyak anormallik görülebilmekte ve bu fetüslerin %3-6'sında KKH ortaya çıkmaktadır (174). Merkezimize fetal ekokardiyografi endikasyonu olarak en sık ikinci başvuru nedeni annede diyabet olmasıydı. Diyabeti olan 369 gebenin 33'ünde (%8,9) fetüste KKH saptandı ve KKH tespit edilmesi açısından belirleyici faktör olmadığı tespit edildi. Gladman ve ark. nın çalışmasında diyabet tanısı olan 328 gebenin yedisinde (%2,1) KKH saptanmış ve fetüste KKH riskini arttırmadığı tespit edilmiştir (175). Maternal diyabet grubuna dahil edilen gestasyonel diyabeti olan gebeliklerde fetal KKH riskinin artmadığı bilinmektedir (18). Bizim çalışmamızda maternal diyabetes mellitusu olanlarda, olmayan gruba göre fetüste görülen KKH'ları açısından yüksek riskli olmamasının nedeni gestasyonel diyabetli annelerin de aynı grupta sayılması ve gebelik öncesi ve sırasında sıkı glisemik kontrol ile kan glukoz değerlerinin diyet ya da insülin ile regüle olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, üçüncü en sık başvuru nedeni %8,7 (n: 342) ile kalp dışı organ ve sistem anomalileriydi. Çalışmamızda, kalp dışı organ ve sistem anomalilerine

sahip olan fetüslerin 94'ünde (%27,5) KKH saptanmıştı ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, KKH saptanan fetüslerin %22,4'ünde kalp dışı organ ve sistem anomalisi mevcuttu. Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Koşger ve ark. nın çalışmasında kalp dışı organ ve sistem anomalileri nedeniyle fetal ekokardiyografiye yönlendirilen gebelerin %15'inde fetüste KKH saptanmıştır (155). Özbarlas ve ark. nın çalışmasında ise bu oran %5,2' idi (132). Çalışmamızda, bu iki çalışmaya kıyasla kalp dışı organ ve sistem anomalilerinde görülen KKH oranının daha yüksek olmasının nedeninin bu gebelerde ek risk faktörleri (ileri anne yaşı, akraba evliliği gibi) olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Diğer ülkelerdeki çalışmalarda ise; Fransa'da yapılan bir çalışmada KKH olan fetüslerin %17'sinde kalp dışı organ ve sistem anomalileri olduğu gösterilmiştir (176). Wright ve ark. nın çalışmasında ise kalp dışı anomali saptanan 198 fetüsün 42'sinde (%21,2) KKH saptanmıştır (177). Her iki çalışmada, kalp dışı organ ve sistem anomalileri saptanan fetüslerdeki KKH oranları bizim çalışmamıza benzer olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, KKH saptanan fetüslerde kalp dışı doğumsal anomaliler arasında en sık üriner sistem anomalileri (n: 36, %20,3), sinir sistemi anomalileri (n: 29, %16,3) ve iskelet sistemi anomalileri (n: 23, %13) bulunmaktaydı. Derakhshan ve ark. nın çalışmasında KKH saptanan hastalarda en sık kalp dışı organ ve sistem anomalileri, iskelet sistemi (%50) ve genitoüriner anomaliler (%43,8) idi (178). Varal ve ark. nın çalışmasında ise KKH olan fetüslerde en sık; renal (%5,1) ve iskelet sistemi anomalileri (%4) bulunmuştur (179).

Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde KKH olma riski %3-12 arasında değişmektedir. Babada KKH varlığında bebekte risk ise %2-3 oranındadır (104). Özkutlu ve ark. nın yaptığı çalışmada annede KKH olan 16 fetüsün 4'ünde (%25), babada KKH olan 7 fetüsün 2'sinde (%28,5) KKH saptanmıştır (180). Fesslova ve ark. nın çalışmasında ise annede KKH olan 250 fetüsün 13'ünde (%5,2), babada KKH olan 93 fetüsün 7'sinde (%7,5) KKH saptanmıştır (181). Bizim çalışmamızda maternal KKH olması nedeniyle başvuran 47 fetüsün 8'inde (%17), babada KKH olması nedeniyle başvuran 36 fetüsün 7'sinde (%19,4) fetal ekokardiyografide KKH tespit edildi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak, anne ya da babada KKH bulunmasının fetüste KKH açısından risk faktörü olmadığı saptandı.

Konjenital kalp hastalıklarının çoğunlukla multifaktöriyel geçiş göstermesi nedeniyle, KKH sahip çocuk doğurma öyküsü olan gebelerin, sonraki gebeliklerinde fetüste KKH tekrarlama riski katlanarak artar. Konjenital kalp hastalıkları tekrarlama riski en sık olan patolojiler sol taraflı kalp anormallikleri olduğu bildirilmiştir (105). Norra ve ark. nın çalışmasında, önceki çocuklarında KKH olan gebelerde bir sonraki gebelikte KKH'lı bebek doğurma riskinin %2'ye, iki KKH çocuk öyküsü varsa bu riskin %10'a çıktığını bildirmiştir (182). Çalışmamızda kardeşinde KKH olan 211 fetüsün 18'inde (%8,5) KKH saptanmıştır. Özbarlas ve ark. nın çalışmasında, KKH tanılı çocukları olması nedeniyle fetal ekokardiyografiye başvuran 541 gebeden 18'inde (%3,3) fetüste KKH saptanmıştır (132). Hallıoğlu ve ark. nın çalışmasında ise bu oran %10 olarak bulunmuştur (183). Peyvandi ve ark. nın Ocak 1994 ile Şubat 2010 arasında, Philadelphia Çocuk Hastanesinde yaptığı araştırmada kardeşlerinde KKH olan fetüslerin %4,4'ünde KKH saptanmıştır (105). Bu çalışmalarda KKH olan fetüslerin, kaç kardeşinde KKH olduğu belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak KKH olan fetüslerin, kaç kardeşinde KKH olduğunun kaydına ulaşılammıştır.

Konjenital kalp hastalıklarına %5-10 oranında kromozom anomalilerin etken olduğu gösterilmiştir (184). Özbarlas ve ark. nın çalışmasında kromozom anomalisi nedeniyle yönlendirilen 14 fetüsün 4'ünde (%28,6) KKH saptanmıştır (132). Trevisan ve ark. nın çalışmasında ise 298 KKH olan fetüsün 50'sinde (%16,8) kromozom anomalisi tespit edilmiştir (185). Çalışmamızda kromozom anomalisi saptanması nedeniyle yönlendirilen 146 fetüsün 46'sında (%31,5) KKH saptanmış olup literatürdeki çalışmalara benzer olarak, kromozom anomalisi olan ve olmayan fetüsler arasında KKH saptanma oranı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Konjenital kalp hastalıklarında en sık görülen kromozomal anomali Trizomi 21'dir (186). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan kromozom anomalisi Trizomi 21 (n:26, %56,5) olup bunu sırası ile Trizomi 18 (n:7, %15,2), 22q11.2 delesyonu (n:5, %10,8) ve Trizomi 13 (n:4, %8,7) izlemiştir. Yapılan çalışmalarda Trizomi 21'de en sık AVSD (%40) görülmekle birlikte; VSD, ASD, PDA ve FT gibi KKH'nın da sık görüldüğü bildirilmiştir (187,188). Çalışmamızda ise AVSD (%61,5), VSD (%15,3) ve FT (%7,7) ile Trizomi 21'de en sık görülen KKH'ları olmuştur. Trizomi 21 olan üç olgumuzda AVSD ile FT birlikteliği vardı.

İntrakardiyak ekojen odak, papiller kas gelişiminin normal bir varyantı olmasına rağmen, konjenital kalp hastalıkları için de risk oluşturduğu bilinmektedir. Sol ventrikülde daha çok görülmekle birlikte her iki ventrikülde de olabilir. Çek Cumhuriyeti’nde 2008-2017 yılları arasında fetal ekokardiyografi ile değerlendirilen 27,633 olguda %3 oranında intrakardiyak hiperekojen odak saptanmış ve bu bulgunun prenatal ve postnatal dönemde klinik olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir (189). Rebarber ve ark. nın çalışmasında ise intrakardiyak hiperekojen odak %14,8 olarak saptanmıştır (190). Çalışmamızda ise fetal ekokardiyografide fetal ekojen odak saptanan vakaların tamamı kaydedilemediği için klinik olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Fetal ekokardiyografi iyi bilgi ve deneyimi olan hekimler tarafından uygulandığında, fetal kalp anomalileri başarılı bir şekilde tespit edilebilmektedir. Ülkemizde Özkutlu ve ark. nın çalışmasında 642 fetal ekokardiyografi sonucu değerlendirilmiş, 45 fetüste (%7) KKH saptanmış ve çalışmanın duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %100 bulunmuştur (142). Bakiler ve ark. fetal ekokardiyografi incelenmesi sonucunda duyarlılığı %42, özgüllüğü %98 olarak tespit etmişlerdir (191). Rakha ve ark. nın çalışmasında ise fetal ekokardiyografi duyarlılık %97.03, özgüllük %99.07 olarak saptanmıştır (192). Fetal ekokardiyografi yapılan 3677 fetüsün 3341’inin (%90,8) postnatal transtorasik ekokardiyografi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Fetal ekokardiyografi sonucu normal eko bulguları olarak raporlanıp kontrole gelmeyen vakaların ailelerine telefonla ulaşıldı. Çocuklarında herhangi bir şikayet ya da muayene bulgusu olmadığı öğrenildi. Aort koarktasyonu tanıları dışlanarak prenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında 3341 fetüsün 3246’sında (%97,2) sonuçlar benzer bulunmuştur. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi duyarlılık %94,9 ve özgüllük ise %97,6 bulunmuştur.

Fetal ekokardiyografik değerlendirmelerde en çok yanılan kardiyak patoloji AK’dır (193,194). Bunun en önemli nedeni fetal dolaşımda duktus arteriyozusun varlığıdır. Çalışmamızda da en sık yanıldığımız patoloji AK idi. Prenatal dönemde AK tanısı alan 37 olgunun postnatal ekokardiyografileri değerlendirildiğinde; dördünün yanlış pozitif, ikisinin ise yanlış negatif tanı aldığı saptandı. Vigneswaran

ve ark. nın izole 60 AK olan fetüste yapmış olduğu çalışmada postnatal dönemde 23 vakada (%38) AK görölmüş, tanı almayan bir vaka daha sonra 9 haftalıkken geç, kritik olmayan AK tanısı almıştır (195). Kanada’da 2004-2015 yılları arasında fetal ekokardiyografi ile 149 fetüse AK tanısı konulmuş, vakalar postnatal dönemde değerlendirildiğinde ise 16 vaka yanlış pozitif, bir vaka ise yanlış negatif olarak değerlendirilmiştir (196).

Sonuç olarak; fetal ekokardiyografi gerekli bilgi ve beceriye sahip uzmanlar tarafından yeterince zaman ayrılarak yapıldığında duyarlılığı artmaktadır. Fetal ekokardiyografinin özellikle erken dönemde yapılması ve fetüste KKH tanısı konulması; ailenin doğum öncesi psikolojik olarak hazırlanmasında, gebeliğe devam etme kararında, fetüsün antenatal takibi ve kardiyak cerrahi girişimi gerekliliğinde merkezimiz gibi pediatrik kardiyovasküler cerrahinin yapılmadığı merkezlerde hemodinamik durum bozulmadan kardiyak cerrahi merkezinde veya yakınında doğumun planlanmasında etkilidir.

6. SONUÇLAR

1. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında yapılan fetal ekokardiyografik incelemeler geriye dönük olarak değerlendirildi.
2. Hastane kayıtlarından ve telefonla yapılan görüşmelerle fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsten 3677'sinin (%90,4) bilgilerine ulaşıldı.
3. Fetal ekokardiyografi yapılan ve bilgilerine ulaşılan 3677 fetüsün 3341'inin (%90,8) postnatal transtorasik ekokardiyografi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.
4. İlk fetal ekokardiyografi sırasında fetüslerin anne yaşları 16-52 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $31,4 \pm 7,6$ yıl olarak saptandı.
5. Gebelerin 1147'si (%31,2) primipar, 2530'u (%68,8) multipardı.
6. Annelerin gebelik sayısı 1-11 arasında ($2 \pm 1,4$) idi.
7. İlk fetal ekokardiyografi sırasında fetüslerin gestasyonel yaşı 15-39 hafta ($23 \pm 4,5$) aralığındaydı.
8. Gebelere uygulanan fetal ekokardiyografi sayıları 1-8 ($3,1 \pm 1,5$) arasında değişmekteydi.
9. Yıllara göre değerlendirildiğinde en çok fetal ekokardiyografi uygulanan yıl 2019 (n:789, %19,4), en çok anormal kardiyak bulguların görüldüğü yıl ise 2017 (n:158 %18,4) idi.
10. Merkezimize başvuran ve bilgilerine ulaşabildiğimiz 3677 gebenin 3074'ü (%83,6) yüksek riskli, 603'ü (%16,4) düşük riskli gebelerden oluşmaktaydı.

11. Konjenital kalp hastalığı için yüksek riskli grupta bulunan 3074 fetüsün %25,8'inde anormal kalp bulgusu ve %12,6'sında KKH; düşük riskli grupta bulunan 603 fetüsün %11,3'ünde anormal kalp bulgusu ve %5,5'unda KKH saptandı.
12. Gebeler en sık, grup 1 endikasyonları olan kadın doğum hekimleri tarafından kardiyak anomali şüphesiyle yönlendirilmesi (%36,4, n:1431), annede diyabetes mellitus (n:369, %9,4) ve obstetrik ultrasonografide kalp dışı organ ve sistemlerde anormal bulgular (n:342, %8,7) saptanması nedeniyle yönlendirilmişlerdi.
13. Fetal ekokardiyografi yapılan 4067 fetüsün kalp bulguları incelendiğinde 861'inde (%21,2) anormal (KKH, ekojen odak (kaydedilen), kalpte kitle, perikardiyal efüzyon, disritmi, dektrokardi ve Galen ven anevrimsi), 3206'sında (%78,8) normal kalp bulguları vardı.
14. Perikardiyal mayi saptanan tüm fetüslerde hidrops fetalis mevcuttu. Fetüslerin hiçbirinde klinik olarak önemli derecede perikardiyal mayi saptanmadı.
15. Fetal aritmi şüphesi nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 104 gebenin 77'sinde (%74) aritmi tespit edildi. Tedavi gerektirecek fetal taşikardi 47 fetüste (%61) saptandı.
16. Fetal ekokardiyografi yapılan fetüslerin 419'unda (%10,3) KKH tespit edildi.
17. Konjenital kalp hastalığı saptanan 419 fetüsün 187'sinde (%44,6) kompleks KKH, 149'unda (%35,6) belirgin KKH, 83'ünde (%19,8) minör KKH saptandı.
18. Fetal ekokardiyografide saptadığımız KKH ilk üç sırada VSD (n:67, %16), HLHS (n:57, %13,6) ve komplet AVSD (n: 38, %8,9) yer almaktaydı.

19. Fetal ekokardiyografide KKH saptanmış olan 419 fetüsün cinsiyetleri 204'ünde (%48,7) kız, 215'inde (%51,3) erkek idi. En yüksek KKH tipi, kızlarda belirgin KKH (%42,2); erkeklerde ise majör KKH (%49,8) idi.
20. Gebelerin 3499'unda (%95,2) tekiz gebelik, 178'inde (%4,8) çoğul gebelik mevcuttu. Çoğul gebeliklerin 172'sinde (%96,6) ikiz gebelik, altısında (%3,4) üçüz gebelik vardı.
21. Tekil gebeliklerin 396'sında (%11,3) çoğul gebeliklerin ise 23'ünde (%12,9) KKH saptandı. Tekil ve çoğul gebelikler arasında KKH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
22. Yardımcı üreme teknikleri toplam 138 gebeye (%3,8) uygulanmıştı. Tekiz gebeliklerin 76'sına (%2,2) ikiz gebeliklerin 58'ine (%33,7), üçüz gebeliklerin dördüne (%66,6) uygulandığı tespit edildi.
23. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan tekiz fetüslerin dokuzunda (%11,8), ikiz fetüslerin 11'inde (%19), üçüz fetüslerin ise üçünde (%75) KKH görüldü. Bu fetüslerde en sık rastlanılan KKH'ları; VSD (%30,5) ve ÇÇRV (%17,5) idi.
24. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan fetüslerin spontan yolla oluşanlara göre KKH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
25. Anne yaşı <20 olan fetüslerin %18,8'inde 21-35 yaş arasındakilerin %9,3'ünde, >35 yaşındakilerin %28,2'sinde KKH saptandı. İleri anne yaşı grubundaki fetüslerde KKH saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.
26. Anne baba arasında 2-3. derece akrabalık olan 371 fetüsün 76'sında (%20,5) KKH mevcuttu. Akraba olan çiftlerin fetüslerinde görülen KKH'ları, akraba olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.
27. Akraba evliliği sıklığı oranı en yüksek saptanan KKH'ları; triküspit kapağın Ebstein anomalisi, ÇÇRV ve total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi idi.

- 28.** Kalp anomalisi şüphesi ile tarafımıza yönlendirilen 1431 fetüsün 543'ünde (%37,9), anormal kardiyak bulgular, 888'inde (%62,1) normal kardiyak bulgular bulundu. Anormal kardiyak bulguların %50,8'inde (n: 276) KKH saptandı.
- 29.** Ultrasonografide kardiyak anomali şüphesi fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu.
- 30.** Gebelik döneminde diyabetes mellitus tanısı olan 369 gebenin 33'ünde (%8,9) fetüste KKH saptandı. Gebede DM olmasının fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici faktör olmadığı saptandı.
- 31.** Otoimmün hastalığı bulunan 32 gebenin dokuzunda (%28,1) fetüste KKH bulunmaktaydı. Annede otoimmün hastalık bulunmasının fetal ekokardiyografide KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu.
- 32.** Fetal ekokardiyografi başvuru nedeni kalp dışı anomaliler olan fetüslerin 342'sinin 94'ünde (%27,5) KKH saptandı. Konjenital kalp hastalıkları olan fetüslere en sık eşlik eden anomaliler üriner sistem anomalileri (n:36, %20,3), sinir sistemi anomalileri (n:29, %16,3) ve iskelet sistemi anomalileri (n:23, %13) olarak bulundu. Kalp dışı anomalileri, KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu.
- 33.** Maternal KKH olması nedeniyle başvuran 47 fetüsün sekizinde (%17) fetal ekokardiyografide KKH saptandı.
- 34.** Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetüslerinde en sık görülen KKH'ları; VSD ve AVSD idi.
- 35.** Babada KKH olması nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 36 fetüsün yedisinde (%19,4) KKH saptandı.
- 36.** Konjenital kalp hastalığı olan babaların fetüslerinde en sık görülen KKH'ları; HLHS ve VSD idi.

37. Kardeşlerinde KKH olması nedeniyle fetal ekokardiyografi yapılan 211 fetüsün 18'inde (%8,5) KKH saptandı.
38. Kardeşlerinde KKH olan fetüslerde en sık görülen KKH'ları; HLHS ve VSD idi.
39. Anne, baba veya kardeşlerinde KKH olan ve olmayan fetüsler arasında KKH saptanma oranı açısından anlamlı fark tespit edilmedi.
40. Kadın doğum hekimleri tarafından yapılan taramada kromozom anomalisi saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 146 fetüsün 46'sında (%31,5) KKH saptanmıştı. Kromozom anomalisi, KKH tespit edilmesi açısından belirleyici bulundu.
41. Fetal ekokardiyografik inceleme yapılan 296 gebe (%8) çeşitli ilaçlar ve sigara kullanmaktaydı. Bu gebelerin 43'ü (%1,2) ilaç kullanımı nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. İlaç kullanan 38 gebenin (%12,8) fetüslerinde KKH saptandı.
42. Konjenital kalp hastalığı tanısı konulan fetüslerin 246'sının (%58,7) konjenital kardiyak cerrahi merkezinin de olduğu daha kapsamlı merkezlere sevki önerildi. Sevk önerilen 198 fetüsün (%80,5) dış merkeze sevki gerçekleştirilirken, 48 fetüsün (%19,5) termine edilmesi, abortus olması, ailenin dış merkeze sevki kabul etmemesi gibi nedenlerle sevki gerçekleştirilemedi.
43. Konjenital kalp hastalığı tanısı alan fetüslerin 64'üne kadın doğum uzmanları tarafından terminasyon önerildi. Bu fetüslerin 41'inde (%64,1) ciddi KKH, 23'ünde(%35,9) ise belirgin ya da minör KKH bulunmaktaydı. Ciddi KKH saptanan 41 fetüsün 26'sı (%63,4); ciddi KKH olmayıp ağır kalp dışı organ ve sistem anomalisi olan 23 fetüsün 16'sı (%69,5) ailenin kabul etmesi üzerine termine edildi.

- 44.** Fetal ekokardiyografi yapılan 3677 fetüsün 3341'inin (%90,8) postnatal transtorasik ekokardiyografi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Prenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında 3341 fetüsün 3246'sında (%97,2) sonuçlar uyumlu bulundu. En çok yanılınan KKH tanısı aort koarktasyonuydu.
- 45.** Çalışmamızda fetal ekokardiyografi duyarlılık %94,9 ve özgüllük ise %97,6 bulunmuştur. En yüksek duyarlılık %97,7 ile belirgin KKH'larında, en yüksek özgüllük ise %98,6 ile kompleks KKH'larında tespit edilmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog in Pediatr Cardiol*. 2003; 18(2): 111-121.
2. Joziassse IC, Roos-Hesselink JW. Genetics of congenital heart defects. In: Baars HF, Doevendans PAFM, Doevendans PAFM, Houweling A, Van Tintelen JP, editors. *Clinical cardiogenetics*. 2nd ed. London: Springer; 2011. p. 283-304.
3. Silverman ME. De Motu Cordis: the Lumleian Lecture of 1616 an imagined playlet concerning the discovery of the circulation of the blood by William Harvey. *J R Soc Med*. 2007; 100(4): 199-204.
4. Dabbagh A, Amini A, Abdollahifar MA, Saghafi MA. Cardiovascular system embryology and development. In: Dabbagh A, Conte AH, Lubin L, editors. *Congenital heart disease in pediatric and adult patients*. 1st ed. Switzerland: Springer; 2017. p. 6-45.
5. Eladl MA. Development of the heart and blood vessels. In: Elmoselhi A, editor. *Cardiology: an integrated approach*. 1st ed. China: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1-2.
6. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 2182-2239.
7. Singh V. Development of heart. In: Koul A, editor. *Textbook of clinical embryology*, 2nd ed. Haryana, India: Elsevier; 2020. p. 214-215.
8. Moore KL, Persaud TVN. Cardiovascular system. In: Yıldırım M, Okan İ, Dalçı H, editors. *The developing human embryology*. 6th ed. Istanbul: Nobel Medical Bookstores; 2002. p. 349-405.
9. Mathew P, Bordoni B. Embryology, heart[Internet]. 2020[son güncelleme 10 Eylül 2020; 10 Ocak 2021 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537313>
10. Sadler TW. Cardiovascular system. In: Sadler TW, editor. *Langman's medical embryology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 162-200.
11. Park MK. Fetal and perinatal circulation. In: Park MK, editor. *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th ed. Texas: Mosby Elsevier; 2008. p. 119-124.

12. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. Clin perinatol. 2016; 43(3): 395-407.
13. Neyzi O, Ertuğrul T. Fetal ve neonatal dolaşım. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri 2, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 1127-1129.
14. Rychik J, Tian Z. The fetal circulation. In: Andjelkovic N, editor. Fetal cardiovascular imaging. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2-6.
15. Hall JE. Fetüsün ve Yenidoğanın Fizyolojisi. In: Çağlayan Yeğen B, editör. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji, 13.Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1073-1075.
16. Remien K, Majmundar SH. Physiology, Fetal Circulation[Internet]. 2019[son güncelleme 9 Şubat 2021; 20 Mart 2021 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539710>
17. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore- Washington Infant Study. Am J Epidemiol. 1985; 121(1): 31-36.
18. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC Sr, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(21): 2183-2242.
19. Ebrashy A, Aboulghar M, Elhodiby M, El-Dessouky SH, Elsirgany S, Gaafar HM, Sheta SS, Kamal R, Negm S, El Sheikhah A, Idris O, Abd-El-Kader M, Ehab M, Momtaz M. Fetal heart examination at the time of 13 weeks scan: a 5 years prospective study. J Perinat Med. 2019; 47(8): 871-878.
20. Bulut G, Ballı Ş, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur T, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2012; 2(3): 141-147.
21. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, Oster ME, Riehle-Colarusso T, Nembhard WN, Xu P, Correa A, Jenkins K, Marelli AJ. Congenital heart defects in the United States: estimating the magnitude of the affected population in 2010. Circulation. 2016; 134(2): 101-9.
22. Correa-Villasenor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors: the BaltimoreWashington Infant Study Group. Am J Epidemiol. 1991; 134(4): 393-402.

23. Gürakan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G, editors. Neonatoloji. 1st ed. Ankara: Alp Ofset; 2004. p. 503-512.
24. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, Gewillig M. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr.* 2009; 98(3): 472–477.
25. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(21): 2241–2247.
26. Ertuğrul T, Tanman B, Cantez T, Eker Ömeroğlu R, Dindar A, Aydoğan Ü, Nişli K. Konjenital kalp hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric* 2, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 1157-1158.
27. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation.* 2009; 120(4): 295-301.
28. Mital S. Human pluripotent stem cells to model congenital heart disease. In: Nakanishi, T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: From gene function and cellular interaction to morphology.* Japan: Springer; 2016. p. 321-322.
29. Brickner ME. Congenital heart disease. In: Califf, RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD, editors. *Textbook of cardiovascular medicine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 502-503.
30. Talner NS. The physiology of congenital heart disease. In: Garson A, Bricker CT, Fisher DJ, Neish SR, editors. *Science and practice of pediatric cardiology.* 1st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 1107-18.
31. Özkutlu S, Günel N. Doğumsal kalp hastalıklarının sınıflandırılması ve patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol.* 2003; 16(4): 123-34.
32. Manja V, Mathew B, Carrion V, Lakshminrusimha S. Critical congenital heart disease screening by pulse oximetry in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2015; 35(1): 67-71.
33. Özer Bekmez B, Alyamaç Dizdar E, Okur N, Büyüktiryaki M, Uraş N, Oğuz SS. Does prenatal diagnosis of critical congenital heart diseases influence the prereferral mortality in a center without surgical intervention. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(20): 3431-3434.

34. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93(1): 33–5.
35. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan K, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2012; 379(9835): 2459–2464.
36. Kondo M, Ohishi A, Baba T, Fujita T, Iijima S. Can echocardiographic screening in the early days of life detect critical congenital heart disease among apparently healthy newborns. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1): 1-6.
37. Ślodka M, Respondek-Liberska M, Pruets JD, Donofrio M. Fetal cardiology: changing the definition of critical heart disease in the newborn. *J Perinatol.* 2016; 36(8): 575-580.
38. Schultz AH, Localio AR, Clark BJ, Ravishankar C, Videon N, Kimmel SE. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implications for screening. *Pediatrics.* 2008; 121(4): 751–757.
39. Momma K, Uemura S, Nishihara S, Ota Y. Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandins and prostaglandin's precursors. *Pediatr Res.* 1980; 14(9): 1074–7.
40. Olley PM, Coceani F, Bodach E. E₁ type prostaglandins: a new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation.* 1976; 53(4): 728–31.
41. Heymann MA, Berman W Jr, Rudolph AM, Whitman V. Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E₁ in aortic arch abnormalities. *Circulation.* 1979; 59(1): 169–73.
42. Benson LN, Olley PM, Patel RG, Coceani F, Rowe RD. Role of prostaglandin E₁ infusion in the management of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1979; 44(4): 691-6.
43. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004; 24(3): 118–136.
44. Wang XF. The use of fetal echocardiography for pregnancy diagnosis. *Chin J Obstet Gynecol.* 1964; 7(2): 411–414.
45. Zerres K, Gembruch U, Schwanitz G, Redel DA, Bald R, Gottschlich A, Hansmann M. Fetal echocardiography and clinical genetics--a close correlation. *Z Kardiol.* 1990; 79(2): 96-106.
46. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *The Lancet.* 1998; 351(9108): 1023-1027.

47. Killen SA, Mouledoux JH, Kavanaugh-McHugh A. Pediatric prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(5): 536-545.
48. Sklansky M. Fetal Cardiac Malformations and Arrhythmias. In: Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J, Silver RM, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: Principles and practice*. 8th ed. China: Elsevier; 2019. p. 348-392.
49. Johnson JT, Camarda JA, Webster G, Chaouki AS, De Faria BD, Perak AM, Allen K, Marino BS, Berger S. Screening in pediatric and congenital cardiac disease. In: Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, editors. *Anderson's Pediatric Cardiology*. 4th ed. China: Elsevier; 2019. p. 1535-1545.
50. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Principles of medical and surgical management of the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 11th ed. China: Elsevier; 2019. p. 1320-1321.
51. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(3): 266-273.
52. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Axt-Fliedner R, Diedrich K, Gembruch U. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med*. 2006; 25(2): 187-196.
53. Weber HS, Kleinman CS, Hellenbrand WE, Kopf GS, Copel J. Development of a benign intrapericardial tumor between 20 and 40 weeks of gestation. *Pediatr Cardiol*. 1988; 9(3): 153-156.
54. Hutchinson D, McBrien A, Howley L, Yamamoto Y, Sekar P, Motan T, Jain V, Savard W, Hornberger LK. First-trimester fetal echocardiography: identification of cardiac structures for screening from 6 to 13 weeks' gestational age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(8): 763-772.
55. Haak MC, JWR. Twisk, Van Vugt JMG. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 20(1): 9-13.
56. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11–13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(3): 296-301.52.

57. McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger LK. Early fetal echocardiography a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193 (3 Pt 2): 1253–9.
58. Pinto, NM, Keenan, HT, Minich LL, Puchalski MD, Heywood M, Botto LD. Barriers to prenatal detection of congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(4): 418-425.
59. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR., Hecher K, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(3): 348-359.
60. AIUM practice parameter for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2020; 39 (1): E5-E16.
61. Morris SA, Ayres NA, Espinoza J, Maskatia SA, Lee W. Sonographic Evaluation of the Fetal Heart. In: Norton ME, Scoutt LM, Feldstein VA, editors. *Callen's ultrasonography in obstetrics and gynecology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 371-459.
62. Drose JA. Scanning: Indication and technique. In: Drose JA, editor. *Fetal echocardiography.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 15-72.
63. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25(3): 223-233.
64. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157(3): 648-655.
65. Devore GR. The prenatal diagnosis of congenital heart disease--a practical approach for the fetal sonographer. *J Clin Ultrasound.* 1985; 13(4): 229-245.
66. Chaubal NG, Chaubal J. Fetal echocardiography. *Indian J Radiol Imaging.* 2009; 19(1): 60-8.
67. Hunter LE. Screening views of the fetal heart. In: Simpson J, Zidere V, Miller OI, editors. *Fetal cardiology: A practical approach to diagnosis and management.* 1st ed. Switzerland: Springer; 2018. p. 9-20.
68. Allan LD, Cook A. Pulmonary atresia with intact ventricular septum in the fetus. *Cardiol Young.* 1992; 2(4): 367-376.
69. Cartier MS, Davidoff A, Warneke LA, Hirsh MP, Bannon S, Sutton MS, Doubilet PM. The normal diameter of the fetal aorta and pulmonary artery: Echocardiographic evaluation in utero. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(5): 1003-1007.

70. Brezinka C, Stifnen T, Wladimiroff JW. Doppler flow velocity wave forms in the fetal ductus arteriosus during the first half of pregnancy: A reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4(2): 121-123.
71. Mielke G, Peukert U, Krapp M, Schneider-Pungs J, Gembruch U. Fetal and transient neonatal right heart dilatation with severe tricuspid valve insufficiency in association with abnormally S-shaped kinking of the ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5(5): 338-341.
72. Respondek M, Weil SR, Huhta JC. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5(2): 86-89.
73. Zhao, BW, Yang Y, Pan M, Li P, Wang B, Tang FG. Color Doppler twinkling artifact in fetuses with echogenic intracardiac foci: echocardiographic observation and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35(5): 548-551.
74. Botto LD. Epidemiology and prevention of congenital heart defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescent.* 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. p. 577-616.
75. Akarsu S, Çıtak Kurt AN, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulguları. *Fırat Tıp Dergisi.* 2008; 13(3): 199-204.
76. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, Meijboom EJ. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz.* 2010; 35(1): 19-26.
77. Tabib A, Shirzad N, Sheikhabaei S, Mohammadi S, Qorbani M, Haghpanah V, Abbasi F, Hasani-Ranjbar S, Baghaei-Tehrani R. Cardiac malformations in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers. *Iran J Pediatr.* 2013; 23(6): 664-8.
78. Vela-Huerta M, Aguilera-López A, Alarcón-Santos S, Amador N, Aldana-Valenzuela C, Heredia A. Cardiopulmonary adaptation in large for gestational age infants of diabetic and nondiabetic mothers. *Acta Paediatr.* 2007; 96(9): 1303-1307.
79. Levy HL, Guldborg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res.* 2001; 49(5): 636-642.
80. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(2): 1-11.

81. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11: 301–312.
82. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(24): 2778–2784.
83. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(1): 64. e1-64. e7.
84. Öztürk Z. Gebelikte ilaç kullanımı ve risk değerlendirmesi: Beni kategorize etme. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2018; 49(1): 109-112.
85. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018; 17(6): 530-538.
86. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2245-2254.
87. Fisher SC, Van Zutphen, AR, Werler, MM, Lin, AE, Romitti, PA, Druschel CM, Browne ML. Maternal antihypertensive medication use and congenital heart defects: updated results from the National Birth Defects Prevention Study. *Hypertension*. 2017; 69(5): 798-805.
88. Erenel H, Ozel A, Oztunc F, Kizilkilic O, Comunoglu N, Uludag S, Madazli R. Antenatal diagnosis of fetal retinoid syndrome at 20 weeks of gestation: A case report. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018; 37(4): 282-286.
89. Desai PH, Yagnik PJ, Ascuitto NR, Prajapati P, Sernich S. Risk of Congenital Heart Disease in Newborns with Prenatal Exposure to Anti-depressant Medications. *Cureus*. 2019; 11(5): 4673.
90. Hou JW. Fetal warfarin syndrome. *Chang Gung Med J*. 2004; 27(9): 691-695.
91. Van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PloS One*. 2011; 6(7): e22174.
92. Simpson JL, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. *Adv Contracept*. 1990; 6(3): 141-167.

93. Bracken MB, Holford TR, White C, Kelsey JL. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol.* 1978; 7(4): 309-317.
94. Lynch TA, Abel DE. Teratogens and congenital heart disease. *J Diagn Med Sonogr.* 2015; 31(5): 301-305.
95. Ferencz C. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington infant study 1981-1989. In: Anderson RH, editor. *Perspectives in pediatric cardiology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 1997. p. 346-347.
96. Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy AK, Villamor E, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(1): 44-53.
97. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(6): 1543-1549.
98. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(6): 878-882.
99. Ghaderian M, Emami-Moghadam AR, Khalilian MR, Riahi K, Ghaedi F. Prepregnancy maternal weight and body mass index of children with and without congenital heart disease. *Iran J Pediatr.* 2014; 24(3): 313-318.
100. Shukla S, Maraqa NF. Congenital Rubella[İnternet]. 2021[son güncelleme 13 şubat 2021; 15 Mart 2021 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507879/>
101. Overall JC. Intrauterine virus infections and congenital heart disease. *Am Heart J.* 1972; 84(6): 823-833.
102. Öktem A, Atik F. Yardımcı üreme tekniklerinin neonatal kardiyak anomali sıklığı ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. *Ankara Eğt. Arş. Has. Derg.* 2020; 53(1): 6-11.
103. Aderibigbe OA, Ranzini AC. Is a fetal echocardiography necessary in IVF-ICSI pregnancies after anatomic survey?. *J Clin Ultrasound.* 2020; 48(6): 307-311.
104. Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, Gatzoulis MA. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ.* 2006; 332(7538): 401-406.
105. Peyvandi S, Ingall E, Woyciechowski S, Garbarini J, Mitchell LE, Goldmuntz E. Risk of congenital heart disease in relatives of probands with conotruncal cardiac defects: an evaluation of 1,620 families. *Am J Med Genet A.* 2014; 164(6): 1490-1495.

106. Hernandez-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. Early evaluation of the fetal heart. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 42(3): 161-173.
107. Özkutlu S. Fetal kalp yapı ve fonksiyon bozukluklarında prenatal tanı. *STED.* 2003; 12(2): 61-64.
108. Patel A, Costello JM, Backer CL, Pasquali SK, Hill KD, Wallace AS, Jacobs ML. Prevalence of noncardiac and genetic abnormalities in neonates undergoing cardiac operations: analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(5): 1607-1614.
109. Rajangam S, Tilak P, Dhawan S. Congenital heart defects and chromosomal abnormality. *Int J Hum Genet.* 2015; 15(4): 199-209.
110. Chatfield KC, Deardorff MA. Chromosomal anomalies associated with congenital heart disease. In: Da Cruz E, Ivy D, Jaggars J, editors. *Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care.* 1st ed. London: Springer; 2014. p. 47-71.
111. Sharifzadeh M, Adibi A, Kazemi K, Hovsepian S. Normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in pregnant women in the first trimester, one center study. *J Res Med Sci.* 2015; 20(10): 969-973.
112. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(3): 256–260.
113. Guraya SS. The associations of nuchal translucency and fetal abnormalities; significance and implications. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(5): 936-941.
114. Vrabie SC, Novac L, Manolea, MM, Dijmarescu LA, Novac M, Siminel MA. Abnormalities of the umbilical cord. In: Tudorache S, editor. *Congenital anomalies from the embryo to the neonate.* 1st ed. London: IntechOpen; 2018. p. 345-362.
115. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry, 2: survival and malformations in infants with single umbilical artery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992; 6(4): 416–422.
116. Puvabanditsin S, Garrow E, Bhatt M, Kathiravan S, Gowda S, Wong R, Nagar M. Four-vessel umbilical cord associated with multiple congenital anomalies: a case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011; 30(2): 98-105.
117. Gijtenbeek M, Shirzada MR., Ten Harkel AD, Oepkes D, Haak MC. Congenital heart defects in monochorionic twins: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019; 8(6): 902.

118. Springer S, Mlczoch E, Krampl B, Bettelheim E, Mail  th M, Pokorny M, Ulm B, Worda C, Worda K. Congenital heart disease in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diag.* 2014; 34(10): 994-999.
119. Panagiotopoulou O, Fouzas S, Sinopidis X, Mantagos SP, Dimitriou G, Karatza AA. Congenital heart disease in twins: the contribution of type of conception and chorionicity. *Int J Cardiol.* 2016; 218(1): 144-149.
120. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops fetalis [  Internet]. 2021 [son güncelleme 2   ubat 2021; 17 Mart 2021 tarihinde eri  ildi]. Eri  im adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214>
121. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics.* 2001; 107(3): E32
122. Selman Zan HY, Erdem S,   zl   F, Satar M,   zbarlas NNN, K   ukosmano  lu O, Poyrazoğlu H.   ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım   nitelerinde son beş yilda izlenen konjenital kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. *  ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.* 2015; 58(8): 7-16.
123. Zübarioğlu AU, Yildırım   , Balaban   , Bakhshaliyev S, Zeybek C. Kritik konjenital kalp hastalıklı yenidoğanlarda perioperatif mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi/evaluation of factors affecting perioperative mortality in newborns with critical congenital heart disease. *J Acad Res Med.* 2020; 10(1): 64-70.
124. Garcia, RU, Peddy SB. Heart disease in children. *Prim Care.* 2018; 45(1): 143-154.
125. Lopes SAVDA, Guimarães ICB, Costa SFO, Acosta AX, Sandes KA, Mendes CMC. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns. A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5): 666-73.
126. Ceviz N, Lalo  lu F. Temel fetal kardiyak inceleme ve sık görülen anomaliler. *Trd Sem.* 2017; 5(2): 246-60.
127. Caserta L, Ruggeri Z, D'Emidio L, Coco C, Cignini P, Girgenti A, Mangiafico L, Giorlandino C. Two-dimensional fetal echocardiography: where we are?. *J Prenat Med.* 2008; 2(3): 31-35.
128. Erenel H, Karşlı MF,   zel A, Korkmaz S  . Birinci trimesterde fetal kalp anomalilerinin taramasında dört odacık ve üç damar (3-V) görüntüsünün   nemi. *Perinat Derg.* 2019; 27(3): 169-175.

129. Smrcek, JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Diedrich K, Gembruch U. Early fetal echocardiography: heart biometry and visualization of cardiac structures between 10 and 15 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2006; 25(2): 173-182.
130. Alp H, Karaarslan S, Baysal T, Karataylı R, Varan B. The spectrum of congenital heart diseases determined by fetal echocardiography in risky pregnancies. *Selcuk Tıp Derg.* 2013; 29(3): 113-116.
131. Marek J, Tomek V, Škovránek J, Povýšilová V, Šamánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart.* 2011; 97(2): 124-130.
132. Ozbarlas N, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Seydaoğlu G, Demir C, Evrücke C, Özgünen FT. Prevalence and distribution of structural heart diseases in high and low risk pregnancies. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011; 11(2): 125-30.
133. Cruz-Lemini M, Nieto-Castro B, Luna-Garcia J, Juarez-Martinez I, Martínez-Rivera M, Bermudez-Rojas ML, Rebolledo-Fernández C, Cruz-Martinez R. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: experience of the first Fetal Cardiology Unit in Mexico. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 34(10): 1529-1534.
134. Sun PF, Ding GC, Zhang MY, He SN, Gao Y, Wang JH. Prevalence of congenital heart disease among infants from 2012 to 2014 in Langfang, China. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130(9): 1069-1073.
135. Qiu X, Weng Z, Liu M, Chen X, Wu Q, Ling W, Ma H, Huang H, Lin Y. Prenatal diagnosis and pregnancy outcomes of 1492 fetuses with congenital heart disease: role of multidisciplinary-joint consultation in prenatal diagnosis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1-11.
136. Tutunji L, Thekrallah F, Basha A, Awaysheh B, Amer S, Khatib L, Hamdan L, Saber N, Mustafa A, Jadallah R, Kazaleh F, Al-Lawama M, Badran E, Al-Ammouri I. Prenatal detection of fetal heart disease at Jordan University Hospital: early experience in a developing country. *Cardiol Young.* 2019; 29(8): 1072-1077.
137. Narasimhan C, Vijayalakshmi IB. Fetal echocardiography for early detection of congenital heart diseases. *J Echocardiogr.* 2017; 15(1): 13-17.
138. Joshi A, Shrestha RPB, Shrestha PS. Indications of fetal echocardiography and detection of congenital heart disease prenatally in tertiary care hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019; 67(3): 195-200.
139. Mozumdar N, Rowland J, Pan S, Rajagopal H, Geiger MK, Srivastava S, Stern KWD. Diagnostic accuracy of fetal echocardiography in congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020; 33(11): 1384-1390.

140. Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn.* 1997; 17(10): 901-6.
141. Sainz JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, García-Mejido J, Almeida C, Turmo E, Garrido R. Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82(1): 27-34.
142. Ozkutlu S, Ayabakan C, Karagöz T, Onderoğlu L, Deren O, Çağlar M, Güçer S. Prenatal echocardiographic diagnosis of congenital heart disease: comparison of past and current results. *Turk J Pediatr.* 2005; 47(3): 232-8.
143. Yuan SM, Xu ZY. Fetal arrhythmias: prenatal evaluation and intrauterine therapeutics. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1): 21.
144. Di Salvo DN, Brown DL, Doubilet, PM, Benson CB, Frates MC. Clinical significance of isolated fetal pericardial effusion. *J Ultrasound Med.* 1994; 13(4): 291-293.
145. Kyeong KS, Won HS, Lee MY, Shim JY, Lee PR, Kim A. Clinical outcomes of prenatally diagnosed cases of isolated and nonisolated pericardial effusion. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36(4): 320-325.
146. Karadağ N, Dilli D, Karagöl B, Dursun A, Kundak A, Hakan N, Okumuş N. Hidrops fetalis: Üçüncü düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 6 yıllık deneyim. *Yeni Tıp Derg.* 2013; 30(3): 181-186.
147. Yiğit, AK, Oğuz ŞS, Dilmen, U. İmmün olmayan hidrops fetalis olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg.* 2013; 7(1): 1-5.
148. Kimya Y, Bostan, ÖM, Alyamaç FA, Özdil, M, Bayram F, Cengiz C, Çelik N. Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde fetal ekokardiyografi sonuçlarının retrospektif analizi. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2007; 8(4): 380-386.
149. Charafeddine F, Hachem A, Kibbi N, Abutaqa M, Bitar F, Bulbul Z, Arabi M. The first fetal echocardiography experience for prenatal diagnosis of congenital heart disease in Lebanon: successes and challenges. *J Saudi Heart Assoc.* 2019; 31(3): 125-129.
150. Tegnander E, Williams W, Johansen O J, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30149 fetuses detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(3): 252-265.
151. Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic value of fetal echocardiography for congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(42): 1759.

152. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog in Pediatr Cardiol.* 2004; 19(1): 5-13.
153. Begić H, Tahirović H, Mesihović-Dinarević S, Ferković V, Atić N, Latifagić A. Epidemiological and clinical aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(3): 191-3.
154. Zhao QM, Liu F, Wu L, Ma XJ, Niu C, Huang GY. Prevalence of congenital heart disease at live birth in China.. *J Pediatr.* 2018; 204: 53-58.
155. Koşger, P, Velipaşaoğlu M, Keskin T, Kızıtanır H, Uçar B. Impact of the expanded examination of fetal heart to the prenatal diagnosis of congenital heart diseases. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020; 17(4): 285-291.
156. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations. *J Ultrasound Med.* 2007; 26(11): 1491- 1498.
157. Huang LS, Yen CH, Lee SH, Shu BC, Lung FW, Kuo CP, Lee MC. The pregnancy health and birth outcomes of women who underwent assisted reproductive technology: Results of a national survey. *Iran J Reprod Med.* 2011; 9(4): 269-276.
158. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, Sigismondi C, Tiberio F, Cavoretto P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(1): 33-42.
159. Seggers J, de Walle HE, Bergman JE, Groen H, Hadders-Algra M, Bos ME, Hoek A, Haadsma ML. Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands. *Fertil Steril.* 2015; 103(4): 1001-1010.
160. Wu L, Li B, Xia J, Ji C, Liang Z, Ma Y, Zhao Q. Prevalence of congenital heart defect in Guangdong province, 2008-2012. *BMC Public Health.* 2014; 14(1): 152.
161. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A.* 2011; 155(9): 2137-2145.
162. Benavides-Lara A, Faerron Ángel JE, Umaña Solís L, Romero Zúñiga JJ. Epidemiología y registro de las cardiopatías congénitas en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica.* 2011; 30(1): 31-38.
163. Agha, MM, Glazier RH, Moineddin R, Moore AM, Guttman A. Socioeconomic status and prevalence of congenital heart defects: does universal access to health care system eliminate the gap? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(12): 1011-1018.

164. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta– 1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(9): 572–579.
165. Cedergren MI, Selbing AJ, Källén BA. Risk factors for cardiovascular malformation—a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health*. 2002; 28(1): 12-17.
166. Long J, Ramadhani T, Mitchell LE. Epidemiology of nonsyndromic conotruncal heart defects in Texas, 1999–2004. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(11): 971-979.
167. Shieh, JT, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet A*. 2012; 158(5): 1236-41.
168. Karagöl HİE, Karagöl C, Baysal T. Doğumsal kalp hastalıkları ve anne-baba akrabalığı arasındaki ilişki. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg*. 2015; 9(4): 260-263.
169. Yunis K, Mumtaz G, Bitar F, Chamseddine F, Kassab M, Rashkidi J, Makhoul G, Tamim H. Consanguineous marriage and congenital heart defects: A case-control study in the neonatal period. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(14): 1524–1530.
170. Chehab G, Chedid P, Saliba Z, Bouvagnet P. Congenital cardiac disease and inbreeding: Specific defects escape higher risk due to parental consanguinity. *Cardiol Young*. 2007; 17(4): 414–422.
171. Nabulsi MM, Tamim H, Sabbagh M, Obeid MY, Yunis KA, Bitar FF. Parental consanguinity and congenital heart malformations in a developing country. *Am J Med Genet A*. 2003; 116A(4): 342–347.
172. Gatrad AR, Read AP, Watson GH. Consanguinity and complex cardiac anomalies with situs ambiguus. *Arch Dis Child*. 1984; 59(3): 242-5.
173. Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound*. 2004; 32(3): 123-128.
174. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, Laban M, Elsayed HM. Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015; 8(1): 39-43.
175. Gladman G, McCrindle BW, Boutin C, Smallhorn JF. Fetal echocardiographic screening of diabetic pregnancies for congenital heart disease. *Am J Perinatol*. 1997; 14(2): 59-62.

176. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Gouiard J, Lhomme A, Bonnet D, Goffinet F. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 95-101.
177. Wright L, Stauffer N, Samai C, Oster M. Who should be referred? An evaluation of referral indications for fetal echocardiography in the detection of structural congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(6): 928-933.
178. Derakhshan R, Barfeii N, Sadeghi T. Frequency of congenital heart disease in neonates with extra cardiac anomalies. *Int J Pediatr*. 2020; 8(7): 11597-11602.
179. Varal, İG, Köksal N, Özkan H, Bostan Ö, Siginak IS, Bağcı O, Uysal F. Congenital heart diseases followed in our neonatal intensive care unit: frequency, risk factors and prognosis. *J Cur Pediatr*. 2015; 13(3): 159-164.
180. Ozkutlu S, Akça T, Kafali G, Beksaç S. The results of fetal echocardiography in a tertiary center and comparison of low- and highrisk pregnancies for fetal congenital heart defects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 10(3): 263-9.
181. Fesslova, V, Brankovic J, Lalatta F, Villa L, Meli V, Piazza L, Ricci C. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy*. 2011; 4(2): 1-9.
182. Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol*. 1987; 59(5): 459-463.
183. Hallıoğlu O, Karpuz D, Giray D, Demetgül H, Öztaş A. Doğumsal kalp hastalıkları sıklığının risk gruplarına göre dağılımı: fetal ekokardiyografik tarama. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Derg*. 2018; 15(1): 1-4.
184. Kruszka PS, Olivieri L. Heart. In: Stevenson RE, Hall JG, editors. *Human malformation and related disorders*. 2nd ed. Oxford: Oxford: University Press; 2006. p. 85-120.
185. Trevisan, P, Zen TD, Rosa RFM, Silva JND, Koshiyama DB, Paskulin GA, Zen PRG. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(6): 495-501.
186. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, Correa A. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8): 1147-1157.
187. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Dooley KJ. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008; 10(3): 173-180.

188. Goldmuntz E, Crenshaw ML, Lin AE. Genetic aspects of congenital heart defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescent. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. p. 625-631.
189. Pavlíček J, Klásková E, Kaprálová S, Doležálková E, Matura D, Špaček R, Piegzová A, Gruszka T, Procházka M. Echogenic foci in fetal heart from a pediatric cardiologists point of view. *Ceska Gynekol.* 2019; 84(3): 190-4.
190. Rebarber A, Levey KA, Funai E, Monda S, Paidas M. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: a retrospective review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004; 4(1): 1-4.
191. Bakiler AR, Ozer EA, Kanik A, Kanit H, Aktas FN. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease with fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22(4): 241-244.
192. Rakha S, Marsafawy HE. Sensitivity, specificity, and accuracy of fetal echocardiography for high-risk pregnancies in a tertiary center in Egypt. *Arch Pediatr.* 2019; 26(6): 337-341.
193. Gómez-Montes E, Herraiz I, Gómez-Arriaga PI, Escribano D, Mendoza A, Galindo A. Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta. *Prenat Diagn.* 2014; 34(12): 1198-1206.
194. Buyens A, Gyselaers W, Coumans A, Al Nasiry S, Willekes C, Boshoff D Witters I. Difficult prenatal diagnosis: fetal coarctation. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012; 4(4): 230-236.
195. Vigneswaran TV, Bellsham-Revell HR, Chubb H, Simpson JM. Early postnatal echocardiography in neonates with a prenatal suspicion of coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41(5): 1-9.
196. Eckersley LG, Houshmandi MM, Hornberger LK. Improving rate of fetal diagnosis of coarctation of the aorta in Alberta. Does it relate to obstetric screening guidelines? *Can J Cardiol.* 2016; 32(10): S132.