

DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDAN KORUNMA VE FETAL KARDİYOLOJİK TARAMAYA GÜNCEL PRATİK YAKLAŞIMLAR

Arda SAYGILI*

Gebelik süreci yoğun bir düş sürecidir. Sağlıklı ve mutlu bir yaşama bebeğin hazırlanması için fetusun sağlığı ile uğraşan hekimlerin de çok ciddi görevlerinin olduğu dönemdir. Günümüzde fetal kardiyolojideki gelişmeler her geçen gün daha karmaşık sorunlara çözüm aramakta ve bulmaktadır.

Doğumsal kusurlar içinde en sık görüleni kalp hastalıklarıdır. Her 1000 canlı doğumdan 5 ila 8 oranında görülmektedir[1,2]. Ailede herhangi bir risk faktörü olmasa bile görülmektedir. DSÖ'nün 44 yıllık epidemiyolojik verilerine göre çocuk ölümlerinin %42'si doğumsal kalp hastalıkları (DKH) nedeniyledir [3]. Mortalitenin azaltılması için doğumdan sonra, yapısal bozukluklarının acil cerrahi veya girişimsel tedavileri gerçekleştirilmesi gerektiğinden prenatal tanı yaşımsaldır.

Ülkemizde kaba bir hesaplama ile her yıl 10-12 bin çocuk kalp hastası olarak doğmaktadır. Bebek ölüm olasılığının yaklaşık %3 olduğu bilindiğine göre kalp hastalıklarının prenatal tanısı ve önlenmesi programları önem kazanmaktadır. Doğumsal kalp hastalıkları kromozom anomalilerinden 6,5 kat, nöral tüp defektlerinden 4 kat fazla görülmektedir [4,5]. Ekokardiyografik olarak kalbin yapısal hastalığı saptanan fetusların %15'ine bir kromozom anomalisi eşlik edebilir[6]. Kromozom anormalliği olmayan ve DKH'lığı olan fetüslerin %17'sinde ekstrakardiyak bir malformasyon olabileceği gösterilmiştir[7].

Doğumsal kalp patolojilerinin erken saptanması, çocuk ölümlerinin azaltılmasını, cerrahi ve medikal çözümlerin zamanında gerçekleştirilmesini sağlayacaktır.

Kalp hastalıklı çocukların, yaşam kalitesi kötü ve yaşam sınırı kısadır.Yurdumuzda doğumsal kalp hastalıkları öksüz kalan hastalıklar gurubunda yer almakta, prognozu belirsiz ve kalp cerrahi merkezlerinin de yetersizliği ile ulusal politika bekleyen diğer sağlık problemlerinden birisini oluşturmaktadır. Prenatal tanıda yoğunlaşan yerel mültidisipliner işbirliği çerçevesinde kurumlaşma ve örgütlenmeyi gerektirmektedir.

Fetüste doğumsal kalp hastalığı risk analizi ve yönetimi

Doğumsal kalp hastalıkları genetik, herediter sendromlar, annenin metabolik, enfeksiyöz hastalıkları, bazı ilaç alımları ile sık olarak görüldüğü bilinmekle birlikte, yüzde 70-90'ı çoklu nedenlere bağlı geliştiği söylenmekte ancak nedenleri tam bilinmemektedir[1]. Çoklu nedenli, büyük oranda nedenleri bilinmeyen ayrıca en sık görülen doğumsal kusur olma özelliği nedeniyle DKH'ları kromozom anormallikleri veya ekstrakardiyak malformasyonlar ile olan yakın bağlantıları nedeni ile prenatal tanıda önem kazanmaktadır[8-11].

Her gebelikte bu nedenle, bebeğin kalp sağlığı üzerinde etkili olabilecek faktörlerin analizi yapılmalıdır. Analiz aileye ve anneye ait öz geçmiş ve soy geçmişinde yer alan hastalıkların tanınarak risklerin saptanmasını takiben annede var olan ve sürekli ilaç kullanmayı gerektiren hastalıkların yaratabileceği riskler göz önünde bulundurularak gerekli non teratojen tedavi alternatifleri ile düzenlemelerin yapılması gereklidir. Örneğin epilepsi tedavisi alan annede ilaçların daha az toksik olanlarla değiştirilmesi ile gebeliğin takip stratejisinin oluşturulmasıyla başlanır (Tablo.1).

Sonra gebeliğin oluşumu sırasında oluşabilecek edinsel hastalıklardan (örneğin enfeksiyonlardan korunma), çevresel toksik ve teratojen ajanlardan uzak kalma gibi riski azaltan koruyucu tedbirlerin alınmasını içeren bilgilendirme gereklidir. Riski azalttığı bilinen vitaminler kullanılmalıdır.

Folik asit, B6 ve B12 vitaminleri doğumsal kalp hastalığı riskini de azaltmaktadır. Doğumsal kalp hastalıklarının etyolojisi henüz aydınlatılmamış, mültifaktöryel nedenlerle olduğu genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Folik asit kullanımının nöral tüp defektlerini azalttığı in vitro çalışmalar dışında epidemiyolojik olarak gösterilmiş, ancak DKH'larını da önlediğine dair kanıtlar son yıllarda epidemiyolojik çalışmalarla da pekiştirilmektedir. Önce Macaristan'da yapılan randomize çalışmayla gösterilmiş bunu diğer çalışmalar izlemiştir. Genelde perinatoloji, çocuk ve fetal kardiyolojinin "koru-

* Pediatrik ve Fetal Kardiyoloji, Acıbadem Hastanesi.

Tablo.1 : Doğumsal kalp hastalıkları oluşumunda risk faktörleri [12-14].

Ailesel risk faktörleri:

Annede DKH varsa risk 1/5 ve 1/20, babada DKH varsa risk 1/30, kardeşlerde DKH varsa 1/10-1/20, Otozomik dominant bir herediter durumda %50 oranda risk vardır.

Anneye ait risk faktörleri:

Metabolik hastalıklar: Diyabet (Tip I nedeni ile insülin alımı), fenilketonuri

Enfeksiyonlar: Parvovirus B19, koksaki, rubella

Oto antikor varlığı: Anti R(SSA), Anti La (SSB)

Kardiyak teratojen ilaç alımı: Retinoidler, fenitoin, karbamazepin, lithium karbonat, valproik asid ve alkol alımı.

Artmış risk faktörleri:

Annede ileri yaş (>35 yaş), Üçlü testlerde artmış Trizomi 21 ve 18 risk düzeyleri.

Fetal risk faktörleri:

Ekstrakardiyak anomaliler: Özellikle omphalosele, diafragma hernisi, duodenal atrezi, trakeosözefagial fistül, atnalı böbrek, tek umbilikal arter, renal agenizi, kistik higroma.

Kromozom anormallikleri: Anormal fetal karyotip, Down sendromu trizomi 18 ve 13, Turner sendromu ve kardiyofasiyal sendrom, Di George sendromu

Nonimmün hydrops,

Aritmiler(bradikardiler <100/dk, takikardiler >180/dk), sık ektojik atımlar,

Anormal dört boşluk görüntüsü, anormal çıkım yolu görüntüsü, veya görülememesi.

Kalp yetmezliği yapan durumlar: Tümörler, arteriovenöz fistüller, duktus venozusun olmaması, akardiyak ikizler, fetofetal transfüzyon, anemi, monokorinonik ikizler.

Ense kalınlığında artma: 14 gebelik haftasından önce ≥ 3.5 mm, 15-20. gebelik haftasında (menstrual yaşa göre) ≥ 6.0 mm

Diğer genetik hastalıklar:

Hemen hemen fetusa ait her türlü anormalliğin eşlik ettiği Marfan, Ellis-van Creveld, Holt-Oram, Noonan William's syndromlar mukopolisakkaridoz, VACTERL, tübero-skleroz, hipertrofik kardiyomyopati gibi hastalıklar.

yucu" riskleri önleme ve ortadan kaldırma stratejisi yoktur. Süre gelen çalışmalar gebelik öncesi folik asit alımının, düşük riskini ve nöral tüp defektini azaltmasının yanı sıra, kalp hastalıklarını % 30-58 oranda azalttığını göstermiştir. Birlikte B6 ve B12 alınması ile riskin daha da azaldığı değişik çalışmalarla belirlenmiştir [15-17]. Ülkemizde ulusal sağlık politikası belirleyicileri bu konuda karar alma aşamasından şimdilik uzaktadırlar. Bu nedenle çocuk sahibi sürecinde olan bütün gebelerde folik asit kullanımını yaygınlaştırılmalıdır.

Fetal ekokardiyografi gebeliğin hangi döneminde kimlere uygulanmalıdır?

Fetal ekokardiyografi rutin obstetrik inceleme yapan her kadın doğum uzmanının dört boşluk veya büyük damarlar da herhangi bir şüpheli durum belirlediğinde risk faktörü olsun olmasın bütün gebelere yapılmalıdır. DKH saptanan gebeliklerin %70'inde herhangi bir risk saptanmadığından fetal ekokardiyografi bütün gebeliklerde gereklidir [15-18].

Daha erken ve doğru tanıma sürecinin devam ettiği günümüzde, ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak 10-14 gebelik haftasında transvajinal yolla kalbin 4 boşluk görüntüsü elde edilebilmektedir. Gebeliğin 12-13 GH'larında transabdominal %76 ve transvajinal %95 olguda kalp boşlukları ortaya konulabilmektedir. Bazı major kalp anomalilerinin 10-12 gebelik haftasında (ektopia kordis, geniş sağ atrium, atrioventriküler septal defekt) tanısı konulan olgular yayınlanmaktadır. Genel olarak birleşilen ortak nokta 13-14. gebelik haftasında ortalama %90 oranında DKH belirlenebilmesidir [12,14, 18-22]. Riskli gebeliklerde fetal ekokardiografinin 13-14. gebelik haftasında transvajinal yolla yapılması planlanabilir. Riskli gebelerde 14-16'ncı haftada transvajinal fetal ekokardiyografi yapılan bir çalışmada %70 duyarlılıkta ve %98 özgüllükte tanı konulabildiği gösterilmektedir [23].

Trans-abdominal yolla optimal görüntüleme 18-24. gebelik haftalarında elde edilebilir, ancak doğumsal kalp hastalığı saptandığında genetik kromozomal haritanın net bilinmesi gerektiğinden altın standart fetal ekokardiyografinin 18-20. gebelik haftasında gerçekleştirilmesi en ideal olarak gözükmektedir [18-23].

Kadın doğum uzmanı fetal kalpte nelere bakmalıdır?

Çocuk kardiyoloji derneği fetal kardiyoloji çalışma grubunun 2004 ve ISUOG'un 2006 klavuzları temel alarak anomali taramasına yönelik rutin fetal ultrasonografik incelemede kalp taramasında dikkat edilecek noktalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo -2) [12,14].

Genel olarak, normal kalp eksenini situs ve pozisyonu belirlenir, kalp toraksın 1/3'ünü kaplar büyük kısmı sağ göğüs boşluğundadır. Normal bir kalpte her zaman dört boşluk vardır, hipertrofi ve perikardiyal efüzyon yoktur. Atriyumlar dengeli eşit boyutlarda foramen ovale kapakçığı sol atriyumda izlenir ve atriyumları ayıran septumun primum bölümü her zaman vardır. Ventriküller dengeli eşit boyutlarda ve duvarda hipertrofi yoktur. Sağ ventrikülde apekse doğru moderatör bant izlenir. Ventrikülleri ayıran duvarda apeksten crux cordise herhangi bir defekt yoktur. Atrio-ventriküler kapaklar serbest olarak açılır. Triküspit kapak mitral kapağa göre apekse doğru daha aşağı düzeyde ventriküle yapışıklık gösterir [13].

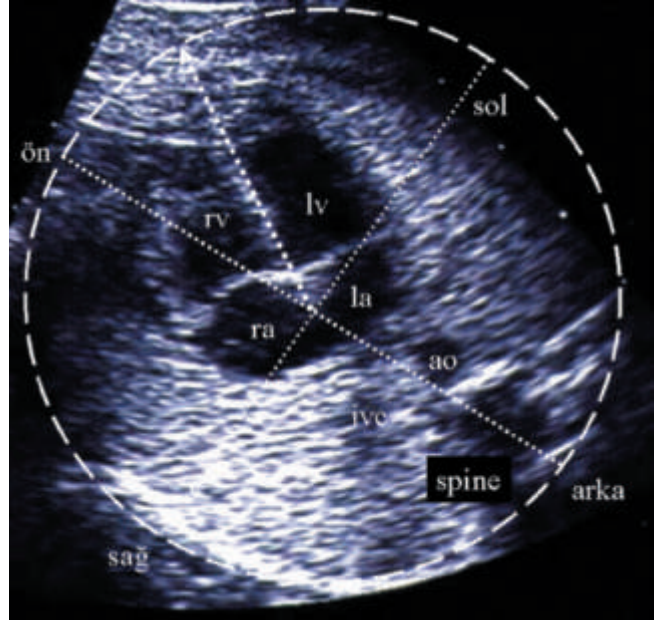
Tablo-2: Ultrasonografik incelemede kalp taramasına temel yaklaşım.

- Mide ve kalp fetusun sol tarafındadır.
- Normal dört boşluk görüntüsü
- Boyutlar
 - Kalp toraksın 1/3'ünü oluşturur.
- Pozisyon
 - Septum orta hatta ortalama %45 derecelik açıdadır.
- Yapı
 - 2 atriyumun boşlukları eşit dengeli boyutlardadır.
 - 2 ventrikülün boşlukları ve duvar kalınlıkları normal eşit dengeli boyutlardadır.
 - Atriyovenriküler kapaklar iki adet ve fonksiyoneldir.
 - Crux cordis kabin çatısının sağlam yerinde görülmelidir.
 - Interventriküler septum apeksten crux cordise kadar sağlam defektsiz izlenmelidir.
 - Foramen ovale atriyal septumun orta bölümünde ve çapı en az septum uzunluğuna 1/3 oranında olmalıdır.
- Fonksiyon
 - Ventriküler deneli ve düzenli ritimde kasılması izlenmelidir.

Fetal kalbin ekokardiyografi ile değerlendirilmesine temel yaklaşım.

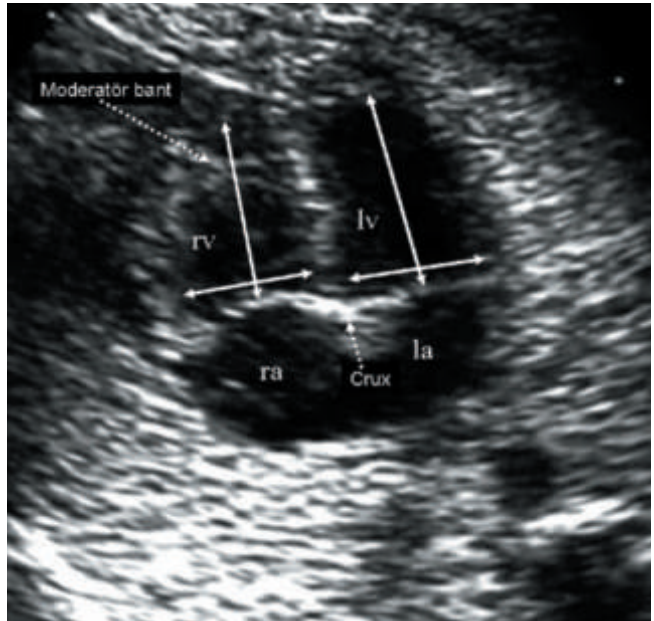
Dört boşluk görüntüleme fetal kalp hastalıklarının tanınmasında anahtar rol oynar. Ultrasonografik taramada önemli olan kalpte dört boşluk olup olmadığı ve boşluklar arası boyutların dengeli olup olmadığı bilinmesidir. Dört boşluk görüntüleme anatomik yapıların optimal değerlendirmesini sağlar %50-70 oranında DKH tanısında yardımcıdır (4,24). Dört boşluk görüntü ile %0,2 oranında görülen ventriküller arası dengenin bozulması %60 doğrulukla, ayrıca %0,3 oranında rastlanan büyük damar patolojileri ise %90 doğrulukla belirlenebilir [8,24,25]. Normal kalp göğüs boşluğunda önde solda yerleşmiştir, apeks orta hatta ortalama 30-60 derecelik açı yaparak sola bakar. Kalbin yüzey alanı aynı kesitte toraks yüzey alanına oranı yaklaşık 1/3 orandadır (Şekil-1).

Dört boşluk görüntüsünde dengeli iki ventrikül, boyutları birbirine 20-24. gebelik haftalarında hemen hemen eşit, 30-32.haftalarda sağ ventrikülden biraz daha büyük olduğu (sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $<1,4$) izlenir. Eğer bu oran 1.8'i aşarsa mutlaka DKH'larından şüphe edilmelidir. Ventrikül duvar kalınlığı yaklaşık 2 mm ve perikardiyal sıvı kalınlığından her zaman fazladır [4,13]. Sağ ventrikülden yer alan apikal moderator bant sağ ventrikül ile sol ven-



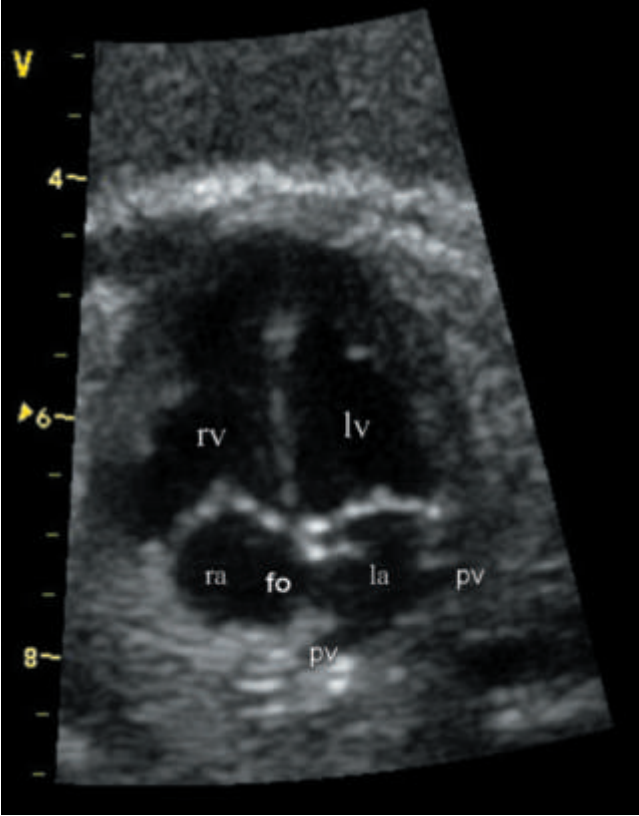
Şekil 1 : 24. gebelik haftasında normal dört boşluk görünümünde kalbin pozisyonu : Kalp göğüs boşluğuna 1/3 oranında solda, önde, ve orta hatta yerleşmiştir.(RV:Sağ ventrikül;LV: Sol ventrikül; LA: Sol atriyum; RA: Sağ atriyum;Ao: aorta;İVC: inferior vena kava.)

trikül morfolojisinin birbirinden ayırt edilmesinde yol göstericidir. Ventrikülleri ayıran septum normal kalpte apeksten crux cordise kadar herhangi bir defekt içermez. Crux cordis atriyumları ayıran septumun primum bölümü ile süreklilik gösterir, kalbin çatısını oluşturur olmaması atriyovenriküler kanal defektinin habercisi olabilir (Şekil-2).



Şekil 2 : Dört boşluk görüntüsünde ventrikül boşlukları arasında hemen hemen eşit denge sağ ventrikülden moderatör bant izlenmekte. Interventriküler septumda defekt görülmemekte. (rv:sağ ventrikül;lv:sol ventrikül; la: sol atriyum; ra: sağ atriyum)

Atriyumlar boyut ve çap olarak birbirlerine eşittir. İnteratriyal septum üzerinde foramen ovale kapakçığı her zaman sol atriyumda izlenir. Foramen ovale septumun ortasında yer alır apekse doğru altta defekt varsa crux cordis görüntülenemiyorsa ostium primum defekt, eğer üst bölüm posterior rim yoksa sinus venosus tipi bir defektten şüphe edilir. Foramen ovale açıklığı, kalpte sol ventrikülün dengeli gelişmesini sağladığından restriktif olmaması, interatriyal septum uzunluğunun en az 1/3 uzunluğu kadar ve atriyal kapakçığın sol atriyuma doğru hareketli olması gereklidir. Sistemik ve pulmoner venöz dönüşlerin doğru anatomik açılımları ayrıca incelenmelidir. Vena kava inferior her zaman sağ atriyuma açılır ayrıca vena kava superior ve koroner sinüs sağ atriyumda pulmoner venler sol atriyumdadır (Şekil 3).



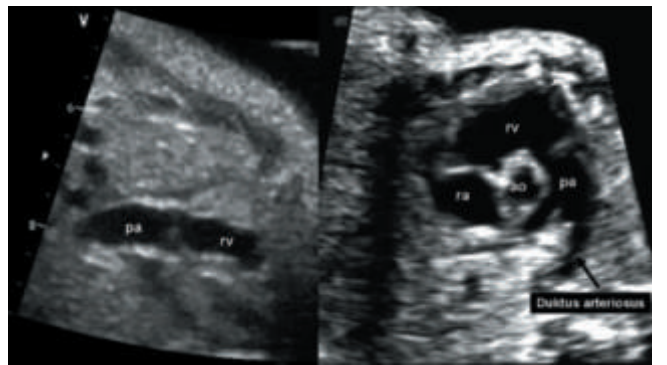
Şekil 3 : Dört boşluk görüntüsünde atriyum boşlukları arasında hemen hemen eşit denge izlenmekte. İnteratriyal septum orta hattında foramen ovale ve sol atriyumda kapakçığı izlenmekte, ayrıca sol atriyuma iki pulmoner ven açılışı izlenmekte (rv:sağ ventrikül;lv: sol ventrikül; la: sol atriyum; ra: sağ atriyum,fo: foramen ovale, pv:pulmoner ven)

Ventriküller ile atriyumları, solda mitral sağda triküspit kapak ayırır. Triküspit ve mitral kapak aynı eşit düzlemde değildir. Triküspit kapak sağ ventrikül apeksine doğru daha aşağıda yapışmıştır. Triküspit kapak papiller adaleleri sağ ventrikül apeksine, Mitral kapak adaleleri sol ventrikül posterior duvarına yapışırlar.

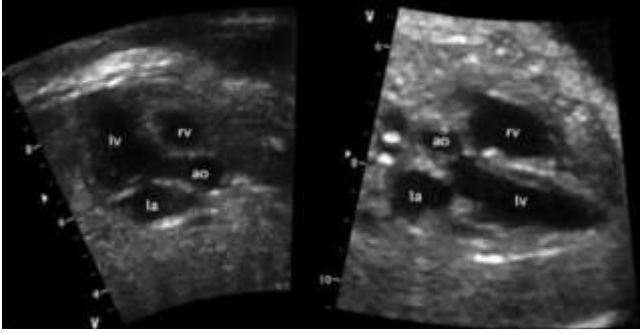
Dört boşluk görüntüleme ventrikül-arter ilişkisini, ventrikül çıkım yolları, Büyük arter kapakları, büyük damar patolojileri, arkus aorta sürekliliği, Duktus arteriosus, bazı interventriküler septum defektlerini, sistemik ve pulmoner venöz dönüş anomalilerini göstermekte yetersizdir.

Büyük arterlerden aorta, sol ventrikülden anterior duvarı interventriküler septumda olacak şekilde çıkar (Şekil 4,5). Aorta pulmoner arter ile çaprazlaşır ve arkus aortayı oluşturur, buradan brakioyosefalik arter ve subklavyen arterler çıkar (Şekil-6). Mitral kapakla süreklilik ilişkisi içindedir. Ekokardiyografide aortik ve pulmoner annulus çaplarının eşit dengede olup olmadığı çıkım yollarında darlık olup olmadığına ve damarlar arası çapraz ilişki olup olmadığına bakılmalıdır. Pulmoner arter , aortadan biraz büyük sağ ve sol pulmoner arter ile duktus arteriosusu verir. Duktal arkus pulmoner arter ile inen aorta ilişkisinin birlikte görüntülenmesi ile belirlenebilir. Duktus arteriosus ve arkus aorta aynı çaplardadır (Şekil 4-6).Büyük damar çıkışları fetus kalbini hangi açıdan gösteriyorsa değerlendirmek yeterlidir, şematik kalp görüntü eksenlerini elde etmek her zaman kolay olmayabilir. Genelde teknik olarak dört boşluk görüntü elde edildikten sonra probun anterior ve posterior hareketleri çıkım yollarını gösterir.

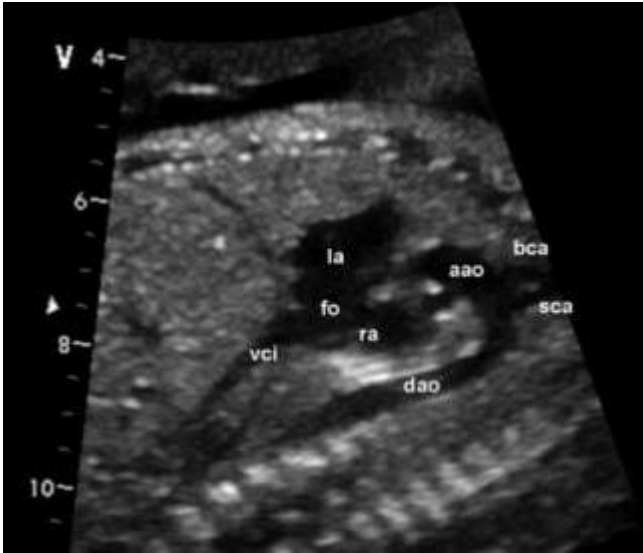
Rutin dört boşluk görüntüleme ile %93 oranında yeterli inceleme olanağı verir. Sol ventrikül çıkım yolu % 4.2, sağ ventrikül çıkım yolu % 1,6, iki çıkım yolunun da birlikte %1.3 oranlarında görülme ihtimali vardır[13].Dört boşluktaki herhangi bir anormallik durumunda veya büyük damar çıkışlarının da görüntülenmemesi mutlaka fetal ekokardiyografi gerektirir.



Şekil 4 : Farklı eksenlerden sağ ventrikül çıkım yolunun izlenmesi. Görüntülerde darlık olmadığı görülmekte ayrıca aorta ve pulmoner arter çapraz seyretmediği kısa eksende izlenmektedir. (rv:sağ ventrikül; ra: sağ atriyum, ao: aorta, pa: pulmoner arter)



Şekil 5 : Sol ventrikül çıkım yolu farklı açılarla görülmekte (lv :sol ventrikül; rv:sağ ventrikül; la: sol atriyum ra: sağ atriyum , ao: aorta,)



Şekil 6 : Arkus aorta kesintisiz ve koarktasyonsuz izlenmekte, aortadan brakioyosefalik arter ve subklavyen arterlerin çıkışı ve vena kavainferiorun sağ atriyumuna açılışını izlenmektedir (aao: çıkan aorta, dao: inen aorta, bca: brakioyosefalik arter, sca: subklavyen arter)

DKH tanısı alan fetus, multidisipliner yaklaşımla genetik ve ekstakardiyak risk faktörlerinin netleştirilmesini takiben yasal sınırlarda sonlandırılma veya takip ve tedavi sürecinin organizasyonunu gerektirir. Doğumdan sonra, yapısal bozukluklarının cerrahi veya girişimsel tedavileri gerçekleştirilmesi planlanır. Fetal dolaşımın doğumla birlikte ortadan kalkması ile çocuk postnatal yaşamda dengesini patolojik bir tabloda sağlamaya çalışır. Bazen sessiz ve derin bazen de ani, ağır tablolarda karşımıza çıkar. Doğumsal kalp hastalıklarının %20'si doğumdan sonra acil cerrahi müdahale gerektirir. Çocuk kalp cerrahisi ve kardiyojisi olan merkezde anneye birlikte "in-utero" transferle birlikte bebeğe doğar doğmaz müdahalelerin bazı kalp hastalıklarında yaşam şansını değiştireceği unutulmamalıdır [26,27].

KAYNAKLAR:

1. Allan LD. The normal fetal heart in Textbook of fetal cardiology, First Ed. London. Greenwich Medical Media Limited 2000, pp55-102.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002;39: 1890-900.
3. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 2000;54:660-6.
4. David N. Les anomalies des quatre cavités. In Echographie F?tale. Paris, Masson 1996, pp:63-76.
5. Yagel S, Weissmann A, Rotstein, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R. Congenital heart defects. Natural course and in utero development. Circulation 1997; 96:550-5
6. Lin AE. Congenital heart defects in chromosome abnormality syndromes. In Emmanouilides GC, Allen HD, Reimenschneider TA, Gutgesell HP. Heart disease in infants, children, and adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins 1995, pp:633-43.
7. Khoshnood B, DeVigan C, Vodovar V, Goujard 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;115:95-101.
8. Allan LD. Antenatal diagnosis of heart disease. Heart 2000; 83: 367-70
9. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. Heart 2000;83:414-19.
10. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects a population-based study. Acta Paediatr 2000; 89: 1344-51.
11. Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. J Perinatol 2004; 24:674-678.
12. The ISUOG guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 107-113
13. Lee W, Comstock C H. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease: Where Are We Now? Ultrasound Clin. 2006 273-291
14. Allen L, Dangel J, Fesslova V, and all. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. Cardiol Young 2004;14:109-114.
15. Huhta JC, Linask K, Bailey L. Recent advances in the prevention of congenital heart disease. Curr Opin Pediatr 2006;18:484-9

16. Van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M, Vermeulen SH, Kouwenberg M, Daniëls O, Blom HJ. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J*. 2006;27:981-7.
17. Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res (Part A)* 2004;70:853-861
18. Schleich JM, Almagne C. Fetal echocardiography. *Arch Pediatr* 1998;8:1236-45
19. Saygılı A, Yılmaz ES, Barutçu Ö, Tokel K. Fetal kalbin değerlendirilmesinde transvaginal ekokardiyografinin etkinliği. *Perinatoloji Dergisi* 2001;9;235-240
20. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 69-72.
21. Carvalho JS. Fetal heart scanning in the first trimester. *Prenat Diagn* 2004; 24: 1060-67.
22. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart* 2004; 90: 921-926.
23. McAuliffe F.M, Trines J, Nield L.E, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger L K. Early fetal echocardiography a reliable prenatal diagnosis tool. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* .2005:193; 1253-9
24. Montaña E, Khoury MJ, Cragan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990-1994. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:1805-9
25. Oggè G, Gaglioti P, Maccanti S, Faggiano F, Todros T. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 ;28:779-84.
26. Saygılı A, Mercan Ş, Tokel K, Barutçu Ö, Varan B, Aşlamacı S, Ünlü C. Antenatal tanısı konulan kritik pulmoner valvuler stenoz olgusunda postnatal seyir ve tedavide multi-disipliner işbirliği. *Klinik Bilimler & Doktor*. 2002 ;8:401-404
27. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Aggoun Y, et al. Prenatal diagnosis of transposition of the great vessels reduces neonatal morbidity and mortality. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1999;92:637-40.