

# Fetal Tanı Yöntemleri: Pediatrik Kardiyolojide Kime, Kim Tarafından, Neden, Ne Zaman?

## PRENATAL DIAGNOSIS IN PEDIATRIC CARDIOLOGY: WHO, WHOM, WHY, WHEN

F.Sedef TUNAOĞLU\*

\*Doç.Dr Pediatrik Kardiyolog,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyolojisi BD, ANKARA

### Özet

Fetal tanı son yıllarda tıbbın en çok tartışılan ve çalışma vıcpı/an konularından kirini oluşturmaktadır. Bu yazı ketal tanının çocuk kardiyolojisindeki yeri ile ilgili olup; jelul lanı Yöntemleri, kimlere, uc zaman, nasıl ve. kimler tarafından ne amaçla uygulanacağı konuları ilgili literatür ışığında laruşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fetal tanı. Çocuk kalp hastalıkları

T Klin Pediatri 1998, 7:45-54

Fetal tanı; yöntemleri, endikasyonları ve yararlarıyla son yıllarda tıbbın en çok tartışılan ve geliştirilen konularından birini oluşturmaktadır. Oysa fetal tanı günümüzden iki yüzyıl önce, 1833 yılında kalp atımlarının oskültasyonla izlenmesiyle yapılmaya başlanmıştır (1). Gelişen teknikler ve aygıtlar günümüzde total tanı yöntemlerinin çeşitliliğinin ve duyarlılığının artmasını sağlamış; intrauterin konulan tamların, tedavileri ve gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır.

Fetal tanı yöntemlerinin tüm gebelere tarama amacıyla uygulanmasını konusunda karşıt görüşler bulunmaktadır. Buna karşın maternal, ailevi ve fetal risk faktörlerinin varlığında fetal tanı yöntemlerinin uygulanması tartışmasız kabul edilmektedir.

Genetik, ailevi ya da doğumsal hastalıklı çocuğu olan aileler ikinci bebeklerinde de aynı

Geliş Tarihi: 30.03.1998

Yazışma Adresi: Dr. F.Sedef TUNAOĞLU  
Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi  
Beşevler Gazi Hastanesi  
Çocuk Kardiyolojisi BD, ANKARA

### Summary

Prenatal diagnosis has evolved rapidly over die last decades. This article is about prenatal diagnosis o/ congenital heart disca.se. Subjects, which are methods, indications, timing, purposes, equipments and team of the prenatal diagnosis, were discussed, and retrivial literature was reviewed.

Key Words: Fetal diagnosis children, Congenital heart diseases

T Klin J Pediatr 1998, 7:45-54

hastalığın olacağı endişesiyle çocuk sahibi olmaktan vazgeçmektedirler. Oysa genetik yönden riskli tüm gebeliklerin ancak %5'inde tıbbi sonlandırma gerekmektedir (2).

Prenatal tanı; yaşam süresi kısıtlı, tedavi olanağı olmayan, tedavi edilse bile ağır zihinsel ve fiziksel özörlere yol açan genetik hastalıklar yönünden risk taşıyan ailelere sağlıklı çocuk sahibi olma şansı yaratmaktadır. Bu ailelerin prenatal tam yöntemlerinin kullanılmasıyla doğurganlık hızının arttığı gösterilmiştir (3).

Prenatal tanı ile ağır malformasyonlu bebekler doğum öncesinde saptanabilmektedir. Bu bebeklerin tedavi ve rehabilitasyon olanağı olmamakta, ailelere ekonomik ve fiziksel olarak ağır yük getirmektedirler. Tedavi olanağı bulamayan aileler; hasta ve yoğun bakıma gereksinimi olan bu çocuklarla yaşamlarını sürdürmeye çalışmakta, gerek aile gerek iş düzeni açısından yoğun sorunlarla karşılaşmaktadırlar.

Prenatal inceleme sonucu konulan tanı nedeniyle gebelik sonlandırılmabilmektedir; erken konulan tanı ile ailelerin hastalıklı bebekleri hakkında

daha erken bilgi sahibi olmaları sağlanmaktadır. Aileler için gebeliğin sonlandırılması, böyle bir bebeğe sahip olmaktan daha az örseleyici olmakta ve anne fiziksel olarak daha az etkilenmektedir. Ölü fötüsün incelenmesiyle elde edilen bilgiler gelecekteki gebelik hakkında da bilgi sahibi olmayı sağlayabilmektedir. Prenatal konan tanı nedeniyle gebeliğin sonlandırılmadığı durumlarda tedavi olanağı yaratılabilir. Doğumsal kalp hastalığı olan bir bebeğin intrauterin tanısının konulması, doğumun pediatrik kardiyoloji ve cerrahi yönünden tam donanımlı bir hastanede yapılması sağlanarak, bebek için yaşam kurtarıcı olabilir. Tedavi olanağı olmayan durumlarda prenatal tanı, aileyi bebekleri ve karşılaşacakları sorunlar hakkında bilgilendirerek yeni yaşamlarına hazırlamakta da etkin olmaktadır.

Prenatal tanı pediatrik kardiyolojide önemli yer tutmaktadır. Pediatrik kardiyoloji kliniklerinde 1980 yıllarda fetal kardiyoloji bölümleri oluşturulmaya ve bu konu üzerinde geniş kapsamlı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Binde 8 oranında görülen DKH; çocukluk çağındaki ölüm nedenlerinin içinde önemli yer tutmakta, ancak tanı konulması ise yıllar içinde olabilmektedir. DKH'm çoğu, özellikle de ağır formları intrauterin tanılabilmektedir. Fetal USG ile gebeliğin 14-18. haftasında fetal kalp incelenmekte; tedavi olanağı ve başarısı kısıtlı olan ya da tedavi olanağı olmayan DKH tanısı konulduğunda gebelik sonlandırılmakta; tedavi olanağı bulunan DKH'lı bebeğin uygun koşullarda doğumu sağlanarak yaşam şansı yaratılmakta, aritmi ve kalp yetmezliği gibi durumların intrauterin tedavisi sağlanabilmektedir (4).

Bu yazıda DKH'da prenatal tanının kimlere, hangi yöntemlerle, ne zaman, neden ve kim tarafından yapılacağı tartışılmış ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

#### Prenatal Tanı Kimlere Uygulanır?

Prenatal tanının doğumsal kalp hastalıkları yönünden ailevi, maternal ve fetal risk faktörlerinin varlığında yapılması gerekmektedir. Risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1'deki risk faktörleri gözönüne alınarak yapılan USG'ik çalışmaların sonuçlarına göre DKH görülme riski Tablo 2'de gösterilmiştir (6). Özellikle anormal dört boşluk görüntüsünün varlığında DKH riskinin %38 gibi yüksek oranda saptanması.

Tablo 1. DKH için risk faktörleri

AİLEVİ risk faktörleri	
-Doğumsal kalp hastalıkları	
-Genetik sendromlar	
-Hipertrofik kardiyomyopati	
-DiGeorge sendromu	
-Holt-Oram sendromu	
-Noonan sendromu	
-Marfan sendromu	
-Tüberosklerozis	
M A T E R N A L risk faktörleri	
-Diabetes mellitus	
-İlaç kullanımı: lityum, trimetadion, hidantion, valproik asit	
-Polioligo hidramnios	
-Kollajen vasküler doku hastalıkları	
-Enfeksiyon: CMV, koksakie, rubella	
-Fenilketonüri	
-Emosyonel	
FÖTAL risk faktörleri	
-SGA	
-Nonimmün hidrops	
-İki damarlı umbilikal kordon	
-Anormal karyotip	
*Trizomi 13,18,21	
*Parsiyal t22	
*XO	
-Aritmi	
-Ekstrakardiyak anomaliler	
*Duodenal atrezi	
*Omfalosele	
*Diafragmatik herni	
*Renal disgenезis	
*Hidrosefali	
*USG'de şüpheli görünüm	

Tablo 2. DKH riski

Risk faktörü	DKH görülmesi (%)
-USG'de şüpheli: anormal 4 boşluk	38
-Bir kardeşte DKH	1-3
-İki kardeşte DKH	3-10
-Annede DKH	2.5-18
-Babada DKH	1-5
-Diabetes mellitus	2-4
-Fenilketonüri	0-15
-Rubella	2-8
-Lithium	8
-Ekstrakardiyak malformasyon	
*SSS	2.5-15
*TÖF	15-40
*Omfalosele	20-32
*Diafragmatik herni	10-23
*GÜS	10-25
-Nonimmün hidrops	10-23

Tablo 3. Kromozom anomalilerinde görülen DKH

Anomali	Görülme	
	%'si	DKH
Trizomi 21	40	AVSD, ASD, VSD*
Trizomi 18	100	VSD, FT, ÇÇSV
Trizomi 13	80	VSD, ASD, PDA
22p ler-q 1 1	40	TAPVD
XO	35	Bı AV, AK, AS
Frajil X	70	MVP, Ao Kökü dilatasyonu
Del 4p,5p,9p,13q,1 8p.		
Del 22q 1 1	95	1AA, TA, FT

\*./ VSD: atrioventriküler septal defekt, ASD: atrial septal defekt, VSD: ventriküler septal defekt, FT: Fallot tetralojisi, ÇÇSV: çift çıkıntılı sağ ventrikül, PDA: patent duktus arteriozus, TAPVD: total anormal vüç dönüş, Bi AV: h/kuspit aort valvi, AK: aort koarktasyonu, AS: aort stenozu, MVP: mitral vülv prolapsusu, Ao: aorta, IAA: interrupted aortik arkus, TA: tunikulus arteriozus.

USG'ik çalışmaların DKH tanısının prenatal konulmasında etkin olduğunun göstergesidir.

Kromozom anomalilerinde görülen DKH çeşitleri ve görülme yüzdeleri Tablo 3'te verilmiştir (7). Kromozomal hastalıklarda DKH'nın yüksek oranlarda görülmesi, kromozomal hastalık tanısı alan ve çoklu sistem anomalisi olan fötüslerde DKH aranmasını gerektirmektedir. DiGeorge, trizomi 21, Turner sendromu gibi genetik sendromlarda DKH görülme sıklığı genel popülasyondakinden fazla olduğu gibi, görülen DKH'nın tipleri de değişik olmaktadır. Genetik çalışmaların sonuçları 22q11 bölgesinin konotrunkal kardiyak gelişim geni olduğunu ortaya çıkarmaktadır. DKH'nın %11 oranında genetik kökenli olduğu, DKH'lı yenidoğanların %15'inde, DKH'lı fötüslerin ise %30'unda kromozom bozukluğu saptandığı bildirilmektedir (1). Genetik sendromlara sıklıkla DKH'nın eşlik etmesi ve DKH'da genetik bozuklukların bulunması, prenatal DKH tanısı alanlarda genetik çalışmaların yapılması ve nonkardiyak malformasyonları aranması gerektiğini ortaya koymaktadır.

USG; gelişen teknoloji ve uygulayıcıların deneyimlerinin artmasına bağlı olarak prenatal tanıda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak tarama amacıyla gebelere USG uygulanmasının karşısında olan çalışmacılar da bulunmak-

tadır. RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) gurubu 15530 düşük riskli gebeyi iki guruba ayırmışlar; bir guruba tarama amacıyla USG uygulamışlar, diğer guruba ise yalnızca gebelik izlemi yapmışlardır (8). İki gurubun gebelik izlemleri ve sonuçlarını karşılaştırdıklarında USG'ik grupta tokolitik ajan kullanımı ve gebelik süresinin gecikmesinin diğer guruba göre daha az olduğunu görmüşlerdir. Her USG'in 200 dolara mal olduğunu, düşük riskli gebeleri taramanın perinatal mortalite ve morbidite üzerinde etkili olmadığını ve rutin taramanın gerekli olmadığını bildirmektedirler (9). Ancak bu gurubun tersi görüşlere sahip çalışmacılar da bulunmaktadır. Luck dört yıl boyunca 8523 gebeyi 19. gebelik haftasında USG'ik olarak incelemiş ve 166 fötal anomali saptamıştır. Ağır lethal anomalisi olan 27 fötüsün 25'inde gebelik sonlandırılmış ve ağır kardiyovasküler ve gastrointestinal anomalili olan bebeklerin doğum zamanı ve yeri belirlenerek tedavi olanağı yaratılmıştır (10). Bromley ve ark. DKH için düşük ve yüksek risk taşıyan hamileleri izlediklerini ve 69 DKH'lı bebeğin doğduğunu bildirmektedirler. Bu bebeklerin 39'u yüksek risk gurubundaki gebelerin, 30'u ise düşük risk gurubundaki gebelerin bebekleri olup, 57'si (%83) prenatal tanı almıştır. Araştırmacılar DKH'lı bebeklerin %43'ünün düşük riskli grupta olduğuna dikkati çekmekte ve fötal kalbin tüm gebeliklerde USG'ik olarak incelenmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (11). USG'ik çalışmanın noninvasif bir tanı yöntemi olması, prenatal tanı koymada güvenilir olması ve prenatal tanı konularak tedavi olanağı yaratması nedeniyle, olanak varsa tüm gebelere 18-20. gebelik haftasında uygulanmasının fötüs, anne ve aile açısından yararlı olacağı açıktır.

#### Prenatal Tanı Nasıl Yapılır? (1,12)

##### Kalp Atımlarının İzlenmesi (13)

Fötüsün kalp seslerini dinleyerek sağlığı hakkında bilgi sahibi olma düşüncesi 17.yüzyılda gündeme gelmiş ve 1833 yılında oskiiltasyonla fötüsün kalp sesleri dinlenmeye başlanmıştır.

Elektronik olarak fötal kalp seslerinin dinlenmesi ise 1960 yılında gerçekleşmiştir.

Fötüsün kalp hızı fötüsün hareketinden sonra en az 15/dk olacak ve en az 15 sn. sürecek şekilde artış gösterir. Fötüsün kalbinin hareket sonu-

**CLI** hızlanmasının monitorizasyonu nonstres test olarak adlandırılır. Nonreaktif nonstres test (hareket sonucunda fötüs kalp sesinde hızlanma olmaması) fötüsün sıkıntıda olduğunu gösterir. Bu durumlarda kontraksiyon stres testi uygulanır; oksitosmle uterus kontraksiyonu sağlanarak fetal kalbin verdiği yanıt değerlendirilir.

Devamlı kalp hızı monitorizasyonu: Fetal EKG ve uterusun hareketleri internal ya da eksternal olarak kayıt edilip; ikisi arasındaki etkileşim değerlendirilir. Fetal taşikardi (>160/dk.) ve fetal bradikardi (<120/dk) hipoksinin belirtisi olabileceği gibi, annenin kullandığı ilaçlar ve annenin hastalıkları sonucu da gelişebilirler. Fötüsün kalp hızında dakikada 3 ile 6 atımlık oynamalar olabilir. Kalp hızındaki bu değişkenliğin kaybolması hipoksi bulgusu olabildiği gibi annenin kullandığı ilaçlar da aynı etkiyi yapabilirler.

Erken deselerasyon: fötüsün başının bası altında kalmasıyla birlikte uterus kasılmasının şiddetiyle orantılı ve kasılmayla senkronize olarak kalp hızında düşme izlenir.

Değişken deselerasyon: Kordun basısı nedeniyle oluşan ve uterus kasılmasıyla aniden başlayıp, kasılmayla uyum göstermeden sonlanan kalp hızı azalmalarıdır.

Geç deselerasyon: Fötal hipoksemi ile birlikte görülür. Uterus kasılmasından sonra kalp hızında azalma gözlenir ve fötüsün oksijenasyonundaki bozukluğun göstergesidir.

Fötüsün kalp seslerinin değişik yollarla dinlenmesi ve karakteristiklerinin değerlendirilmesi fetal sorunların erken saptanmasını sağlamaktadır.

#### Amniosentez

Amniosentez 1970'li yıllarda ilk uygulanım sonuçları yayınlandıktan sonra gebelik izleminde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Amniotik sıvıdaki deskuame fetal epitel ve makrofaj hücrelerinde kromozom analizleri yapmak amacıyla amnion sıvısı alınmaktadır. Tanı konması için yeterli materyal elde edilemediği durumlarda doku kültürlerinin yapılması gerekmektedir. Amniotik sıvıda alfa-fötöprotein, asetilkolinesteraz, bilirubin, lesitm, sfingomyelin ve fosfotidilkolin ölçümleri de yapılabilmektedir. Amniosentez endikasyonları Tablo 4 'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Amniosentez endikasyonları

35 yaşın üstündeki gebeler
Kromozom bozukluğu olan çocuğu olanlar, kromozom bozukluğu olan ebeveynler
Yüksek ya da düşük maternal serum alfa-fötöprotein düzeyleri
Nöral tüp defekti olan çocuk öyküsü
Enzim defekti bilinen metabolik hastalığa ait aile öyküsü
X-e bağlı geçiş gösteren maternal hastalık öyküsü
DNA tanısı yapılabilen ailevi hastalık öyküsü

Amniosentez 12-15. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Tanı koyma yüzdesi %99 olup, amnion sıvı sızıntısı, uterus krampları gibi minor anomaliler %1-2 oranında, korioamniotitis ve düşük gibi majör komplikasyonlar ise %0.5-1 oranında görülmektedir.

#### Korionik Villüs Örneklemesi

Korion frondosomun 9.-11. gebelik haftasında transservikal ya da transabdominal yolla aspirasyonu ile yapılan bir inceleme yöntemidir. Bu yolla elde edilen korion villüs örneği aktif olarak büyüyen ve bölünen sinsityotrofoblast ve mezozömal hücreleri kapsamaktadır; bu hücreler doku kültürlerine gereksinim olmadan incelenebildikleri için sitogenetik çalışmalar kolaylıkla ve hızla yapılabilmekte, bir haftada sonuç verilebilmektedir. Endikasyonlar amniosentez endikasyonları ile aynıdır. Özellikle tek gen hastalıkları (kıstık fibrozis, orak hücreli anemi, musküler distrofi gibi) için yüksek risk taşıyan gebeliklerde tercih edilmektedir. Komplikasyonlarının başında %3'le düşük gelmekte, bunu mozaizm (doku örneğinde farklı kromozom yapısına sahip iki hücre dizisinin olması), fötömaternal kanama ve izoimmunizasyon riski izlemektedir.

#### Periferik Umblikal Kan Örneklemesi

Ultrasonografi eşliğinde umblikal venden kan almaya dayanan bir yöntemdir. İlk kez kullanıma girmesi fetal kanda toksoplazmozise ait IgM düzeyinin saptanması amacıyla olmuştur. Özellikle amniosentez için zamanın geç olduğu ve amniosentez ve korionik villüs örneklemesinde mozaizm saptandığı zaman uygulanmalıdır. Endikasyonları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Periferik umbilikal kan 6rneklemeye endi-kasyonlan

- Hemoglobinopatiler
- Kanama diatezleri
- İminin yetmezlikler
- Konjenital enfeksiyonlar
- Asit-baz bozuklukları
- Metabolik hastalıklar
- Kromozom bozuklukları

### Anne Kanınının İncelenmesi

Tarama amacıyla ya da riskli gebeliklerde tanı amacıyla anne kanınının incelenmesi 1980'li yıllarda gebe izlemi içinde yerini almıştır. Anne kanında hormon ölçümleri günümüzde rutin olarak uygulanmaktadır. Anne kanında üçlü test denilen alfa-fötöprotein (AFP), unkonjuge östadiol ( $uE^3$ ) ve beta-human koriyonik gonadotropin (B-hCG) ölçümleri yapılmakta ve hazırlanmış olan bilgisayar programlarında değerlendirilerek prenatal tanıda kullanılmaktadır. AFP; f6tüsün karaciğeri tarafından yapılmakta, böbrek yoluyla atılmakta ve 15-20. gebelik haftasında anne serumunda saptanabilmektedir; düşük ya da yüksek düzeylerde olması doğumsal bazı patolojiler için gösterge olmaktadır. Yüksek AFP değerleri; anensefali, spina bifida, karın ön duvar defektleri ve urogenital sistem anomalileri ile birlikte görülmekte ve üçüncü trimesterde oluşacak f6tüs ölümü, ölü doğum, prematürelilik, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi komplikasyonların da habercisi olmaktadır. Düşük AFP değerleri ise Down sendromunda ve trizomi 13 ve 18'li f6tiislerin varlığında elde edilmektedir.

$uE^3$ ; f6tal karaciğer ve adrenal bez tarafından yapılmakta, normalden düşük olan değerler Down sendromu riskinin arttığını göstermektedir. Son zamanlarda  $uE^3$  düzeyindeki düşüşün özellikle trizomi 18 için spesifik olduğu bildirilmektedir.

fi-hCG; düzeyindeki yükseklik ise özellikle ikinci trimesterde Down sendromuyla korelasyon göstermektedir.

Anne kan incelemelerindeki heyecan verici gelişme ise 1994 yılında anne kanından izole edilen f6tal çekirdekli kırmızı kürelerin sitogenetik tamda başarılı şekilde kullanıldığının bildirilmesiyle yaşanmıştır (14). İlk trimesterde anne kanında

f6tüse ait hücreler; f6tal hemoglobinin boyanması, Y kromozomunun saptanması ve transferrin reseptörü monoklonal antikorunun (CD 71) kullanılması gibi yöntemlerle saptanabilmektedir. FISH (fluorescence in situ hybridization) ve PCR (polymerase chain reaction) yöntemleri ile f6tal hücreler ayrılabilmekte ve genetik materyelleri elde edilerek prenatal tanı için kullanılabilir. Bu yöntem f6tüs için hiçbir risk oluşturmamakta ve ilk trimesterde genetik kökeni bilinen her hastalık için prenatal tanıyı olası kılmaktadır. Bu yöntemle ilgili cesaret verici sonuçlar NHI (National Health Instituto) bu konuda çalışma yapmaya itmiştir. Amniosentez ve koriyonik villus örnekleme ve anne kanından f6tal hücre ayrımı yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla bir çalışma tasarlanmıştır. Başlangıç olarak, f6tal an6ploidi için yüksek risk taşıyan amniosentez ya da koriyonik villus incelemesi yapılacak anneler çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma kapsamına alınma endi-kasyonlan: an6ploidi için riskli özellikle 35 yaşın üstünde olan gebeler, serum taramalarına göre Down sendromu riski olması, USG'de f6tal anomalilerin saptanması, an6ploidi çocuk ya da f6tüs öyküsü, ailevi kromozom bozukluğudur. Bu çalışma 1997 yılında sonuçlandırılmıştır; veriler değerlendirilerek, son yöntemin rutin olarak risk gözönüne alınmadan her gebeye uygulanabilirliği değerlendirilecektir. Bu yöntemin birçok yönden üstün olduğu açıktır. Yapılan çalışmalar Down sendromlarının ancak %20'sinin yüksek riskli grupta görüldüğünü ve tanı koymak amacıyla yapılan girişimler sonucu düşük riskinin de aynı oranlarda olduğunu göstermiştir. Bu yöntem ise f6tüs için hiçbir risk oluşturmamakta ve erken prenatal tanı konulabilmektedir. Bu yöntemle anne bebek kan gurubu uyumsuzlukları risksiz ve erken olarak saptanabilecektir. Bu yöntem tek gen hastalıklarının (kistik fibrozis, frajil X, Duchenne musküler distrofi, alfa beta talassemi gibi) taramasında da kullanılabilir. F6tal hücreleri ayırma yöntemlerinin gelişmesiyle, bu yöntemin rutine girmesi kaçınılmazdır; ancak erken prenatal tanı koyma kolaylığı nedeniyle bazı sorunları da beraberinde getirebilir. Bazı ebeveynler çocukların hastalığı hakkında bebek doğmadan bilgilenmek istemeyebilirler. Sigorta şirketleri de sorunlu bir bebeğin doğmasını ve ileride karşılaşılabilecek sorunları karşılamak istemeyebilirler. F6tüsün cinsiyetinin bilinmesi tercih nedeni de olabilir; bu

nedenle cinsiyet saptaması ancak sekse bağlı hastalıkların taramasında yapılmalıdır, Etik yönden yöntemin kullanılabilirliğinin de açık olarak belirlenmesi gerekecektir. Gelişen tedaviler bu yöntemle saptanan genetik hastalıkların intrauterin tedavisine olanak yaratabilir. Bu yöntemle anneler bebeklerinin sağlığı hakkında önceden bilgilendirilerek hoş olmayan sürprizlerle karşılaşmaları önlenabilir, gebeliğin devamı ya da sonlandırılması hakkında seçme şansı verilebilir.

## USG

Ultrasonografi ile gebelik izlemi gestasyonel yaşın saptanması, fötüs sayısının belirlenmesi gibi nedenlerle kadın doğum kliniklerinde rutin olarak uygulanmaktadır. Son zamanlarda aygıtların görüntü nitelik ve niceliklerindeki gelişmeler fetal yapıların ayrıntılı şekilde görüntülenmesini mümkün kılmış; USG, doğumsal malformasyonların antenatal olarak tanınması amacıyla da kullanılmaya başlamıştır. Tarama amacıyla kullanılması tartışma konusu olmakla birlikte, doğumsal malformasyonların taranması ve gerektiğinde de tedavi edilmesini sağladığı giderek kabul görmektedir. USG'i iki yolla yapılmaktadır:

-Transvaginal: ilk ya da ikinci trimesterde uygulanmaktadır. Dört boşluk ve ventrikül çıkış yolu (outflow tract) görüntüleri değerlendirilmekte, gerekirse karyotip çalışmaları yapılmaktadır.

### -Transabdominal

Bu yolla böbrek anomalileri 14.hf'da, fasial yapılar 20.lifta, kardiyovasküler sistem 15.hf'tan başlayarak (16-20.hf), genital sistem 24.hf'ta değerlendirilebilmektedir (1,12). USG noninvaziv bir yöntem olarak giderek yaygın olarak kullanılmakta ve özellikle eğitilmiş kişiler tarafından yapıldığında değerli ve güvenilir bilgiler elde edilmektedir. USG'nin fötüse uygulanması, gelişmekte olan dokular üzerindeki etkilerinin de gözönünde tutulması gerekliliğini getirmektedir. USG'in dokular üzerinde iki türlü etkisi vardır:

-termal: ultrasonik enerji dokular tarafından absorbe edilerek ısıya dönüştürülmektedir. İyi rezolüsyon sağlamak için yüksek amplitüdütlü sinyallere gereksinim olmakta, bu sinyallerin ısıya dönüşmesi de daha fazla ısı oluşumuna yol açmak-

tadır. Sinyallerin derinliği arttıkça, verdikleri enerji de artmaktadır.

-nontermal: kavitasyon etkisi. İki tip kavitasyon söz konusudur. Geçici kavitasyon; yüksek ısı ve basınçlı sinyaller sonografin yapıldığı ortamda geçici kavitasyonlara yol açmaktadırlar.

Kalıcı kavitasyon: ultrasonik sinyaller mikro ölçüdeki gazlı cisimciklere çarptığında bu cisimciklerin ossilasyonuna neden olmaktadır. Bu ossilasyonlar başlatıldığında etraflarındaki sıvı benzeri ortamda da akımlar "mikroakmtılar" oluşmakta ve oluşan bu akıntılar hücre zarlarında zedelenmeye yol açan streslere neden olmaktadır.

Fötüste USG'in yan etkilerini araştırmaya yönelik çalışma yapılamayacağı açıktır. Sıçanlarda fötüse uygulanan USG'den çok daha yüksek enerjili ve uzun süreli sinyaller ile yapılan çalışmalarda, dokularda toksik etkiler saptanmamıştır (15). Anne karın duvarının ve myometriyumun sinyal geçişini azalttığı; USG'in 1950'li yıllardan beri uygulandığı ve uygulayan ve uygulananlarda günümüze kadar biyolojik etkilerinin görülmediği de göz önünde tutularak, USG'nin fötüse uygulanmasının biyolojik toksik etkili olmayacağı düşünülmektedir.

DKH'nın tanısında USG'nin yeri tartışılmazdır. DKH yönünden risk gurubunda olan fötüslere 16.haftadan başlayarak (22-24.hf ideal) uygulanmaktadır. USG'de fetal kardiyak inceleme belli sıra ile yapılmaktadır (4):

-Situs belirlenmesi: mide ve kalp apeksi aynı tarafta olmalıdır.

-Sağ-sol ilişki: mide ve kalp vertebranın solunda olmalıdır (16). Bu aşamada kardiyak aks ta değerlendirilmektedir. Kardiyak aks: transvers görüntüde vertebradan göğüs duvarına çizilen dik çizgi ile interventriküler septumdan geçen çizgi arasındaki açı normalde  $43 \pm 8.8^\circ$ 'dir. Föetal aks sapmalarının DKH'yı taramada %54.5 sensitiv olduğu gösterilmiştir (17).

-Dört boşluk görüntüsü (4C): Diaframm tam üzerinden toraksın horizontal kesintisi bu görüntüyü sağlar. Gebelerin USG incelemelerinde bu görüntü 1985 yılından itibaren İngiltere ve Fransa'da rutin olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu tarihten önce DKH'yı tanımda prenatal sensitivite %43 iken, bu tarihten sonra prenatal sensitivite %81'e ulaşmıştır (18).

-Ventrikül çıkışları (Outflow tract), Beş boşluk görüntüsü (5C): Dört boşluk görüntüsünden kranial yöne giderek elde edilen bu görüntüde aorta ve pulmoner arterin ventriküllerden çıkışları değerlendirilmektedir. DKH 4C görüntüsü ile %40-63, 5C görüntüsü ile %70-80 oranında saptanırken, her iki görüntü birlikte değerlendirildiğinde bu oran %83'e ulaşmaktadır (11,19).

-Büyük damarların ilişkisi: Pulmoner arter sağ ventrikülden göğüs duvarına yakın olarak çıkar ve aortanın etrafından dönerek vertebraya posteriora doğru ilerler.

-Aortik arkus, patent duktus arteriozus ve arkus aortanın dalları değerlendirilir.

-Vena kava superior ve vena kava inferiorun açılımları değerlendirilir.

-Umbilikal ven ve arterler sayı ve akımları açısından değerlendirilir.

USG'ik inceleme M-mode, 2D ve renkli Doppler ile yapılmakta; DKH'm yanısıra kardiyotorasik oran, ventrikül işlevleri, kapak yetmezlikleri, arterlerin akım hızları ve ritm sorunları da saptanabilmektedir.

#### Perinatal Tam Ne Zaman Yapılmalıdır?

Yüksek risk gurubundaki gebelerin ilk trimesterde transvajinal, düşük riskli guruptaki gebelerin de ikinci trimesterde rutin olarak transabdominal USG ile taranması gerekmektedir (20).

#### Perinatal Tanı Neden Yapılmalıdır?

##### Tarama

DKH olan yenidoğanların ancak %10-15'inin yüksek risk gurubundaki gebelerin bebekleri olması, düşük risk gurubundaki gebelerin de DKH yönünden rutin olarak taranması gerektiğini göstermektedir. Aort stenozu, aort koarktasyonu gibi kalp hastalıkları yirminci haftadan sonra da gelişmekte; hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu gibi DKH'nın gebelik süresince seyri değişebilmektedir (21). Bu nedenler; DKH riski ya da şüphesi olan fötüslerin. gebelik süresince izlenmeleri gerekliliğini ortaya koymaktadır.

##### İzlem

USG gebeliği izlemede değişik amaçlar için kullanılmaktadır:

-Tokolitik tedavi sırasında verilen ilaçlar duktus arteriozusunu kapatmak eğilimindedirler. USG bu ilaçların verimi sırasında duktus akımını izlemek amacıyla kullanılmaktadır.

-Talasemik ve diabetik annelerin bebekleri kardiyak tutulumlarını saptamak amacıyla USG ile izlenmektedirler.

-Nonimmün hidrops fötalisli bebekler supraventriküler taşıkardi gelişme riski taşıdıklarından USG ile disritmi yönünden izlenmektedirler.

#### Tanı

USG ile fötal disritmiler ve DKH intrauterin olarak tanınabilmektedir:

##### Disritmiler

İtalya'da yapılan 3882 fötal ultrasonografik incelemede 162 disritmi (%4) saptanmış; pediatrik kardiyologlar 162 fötüsün 80'inde (%49) disritmi tanısını doğrulamışlardır. Disritmilerin %81'ini (65 fötüs) prematür atrial ve ventriküler ekstrasistoller, %10'unu (8 fötüs) taşiaritmiler, %9'unu (7 fötüs) bradiaritmiler; üçünü atriyoventriküler tam blok oluşturmaktadır (22).

Oberhansli ve ark. 137 disritmili fötüsün 33'ünde (%24.2) kardiyak malfonnyasyon saptadıklarını; bradiaritmilerde DKH'nın (atriyoventriküler septal defekt, corrected transpozisyon gibi) daha çok görüldüğünü bildirmektedirler (23).

##### Doğumsal kalp hastalıkları

Transvajinal USG ile 13-14.hf'da, transabdominal USG ile 15. haftadan itibaren DKH tanınabilmektedir. Dört boşluk görüntüsü ile %50-77, ventrikül çıkış görüntüsü ile %80-83 DKH tanısı konulabilmektedir (24).

USG'nin DKH tanısında kullanılması, prenatal DKH dağılımı ile postnatal DKH dağılımının farklı olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılık birkaç nedenden kaynaklanmaktadır:

-Atrial septal defekt ve duktus arteriozus açıklığı intrauterin anomali olarak kabul edilmemektedir.

-Ventriküler septal defektleri intrauterin olarak görüntülemek kolay olmamaktadır.

-Büyük damarlar ve birbirleri ile ilişkileri her zaman iyi değerlendirilememektedir.

Tablo 6. Prenatal ve Postnatal DHK görülme sıklıkları

DKH	prenatal	postnatal
HSKS*	% 1 7.4	% 3.9
AV SI)	% 12.4	% 3.9
ç ç s v	% 1 1.6	% 1.1
VSD	% 4.1	% 30.2
AS	%5.4	% 7.3
FT	% 3.7	% 3.4
PS	% 2.1	% 6.9

\* HSKS : *lupoplaslık sol kulp sendromu.*  
 A VSD : *atriyoventriküler septal de/ela,*  
 ÇÇSV : *çift çıkınlı sağ ventrikül,*  
 VSD : *ventriküler septal defekt,*  
 AS : *aort stenozit.*  
 FT : *Fal'ot letraiojlsl,*  
 l'S : *pulmoner steno.:*

-Aort stenozu gibi bazı anomaliler 20.hf'tan sonra gelişmektedir (25).

İntrauterin tanı ile saptanan DKH rekürrensi (%5.6), ekstrauterin saptanan rekürrensten (%2.4) farklıdır. Kompleks DKH'da intrauterin ölüm daha fazla görülmektedir. İntrauterin 10.hf'da eksitus olan fütüslerin %39.5'inde, 16-20. hf'da eksitus olan fütüslerin %8.3'ünde, 28.1rf'da eksitus olan fütüslerin %2.1'inde DKH bulunmaktadır (26,27).

Marck-Skovranck'in Prag'ta yaptıkları ve otopsi ile doğrulanan çalışmalarında saptadıkları kardiyak anomalilerin, prenatal ve postnatal DKH içinde dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir (28).

USG ile DKH yamsıra eşlik eden ekstrakardiyak anomalilere de tanı konulmaktadır. Ferrot intrauterin saptadığı DKH'ya %11 kromozomal, %11 nonkromozal malformasyonun (sıklıkla gastrointestinal, kas-iskelet, daha az olarak ta renal ve scrabral sistem anomalileri) eşlik ettiğini bildirmektedir (29).

#### Tedavi

Prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması; hastalıkların tanınması sağlarken, tedavi olanağı da yaratmakta ve tedavi sonuçları da izlenebilmektedir.

#### Ritm bozuklukları

-İntrauterin saptanan ritm bozuklukları özellikle supraventriküler taşikardiler, anneye ilaç vererek plasenta aracılığıyla tedavi edilebilmektedir (30).

-USG kılavuzluğunda umbilikal venden ilaç verilmektedir.

-Gelecekte intrauterin pil uygulanması da gündeme gelebilir.

-Fötüste atrioventriküler tam blok saptandığında anne kollajen doku hastalığı yönünden araştırılmalıdır; annede sistemik lupus entamatozus saptandığında anneye de perinatal tanı yöntemleri ile tedavi olanağı yaratılmaktadır.

#### Doğumsal kalp hastalıkları

-Prenatal tanı DKHTı fütüsün ailesine danışma vermek ve eğitmek amacıyla kullanılmaktadır. DKH'nın tipi, prognozu ve tedavi olabilirliği hakkında aile bilgilendirilmeli, anne ve fütüse gereken destek sağlanmalıdır (25). DKH'da prenatal tanı yöntemleri:

-Doğum zamanını belirlemek,

-Doğum şeklini belirlemek,

-Doğum yerini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. İntrauterin tanı konan DKH'lı bebeklerin %50'sinin cerrahi tedaviye gereksinimleri olmakta; bu bebeklerin %15'ine yenidoğan devrinde acil olarak cerrahi girişim yapılması gerekmektedir. Büyük damar transpozisyonu ve duktusa bağımlı kardiyak anomalisi olan bebeklerin acil cerrahi girişim yapılabilecek merkezlerde doğmaları sağlanmalıdır; böylece bebeklerin yaşamları için çok değerli olan zamanın kaybı önlenilecektir.

-İntrauterin cerrahi yaklaşım diafragmatik hernili fütüslerce yapılmış ve akciğerlerinin gelişmesi sağlanmıştır (31). Bradley ve ark. fetal koyunlara kardiyopulmoner bypass uygulamışlar ve ümit veren sonuçlar almışlardır (32). Çalışmaların artması ve ilerleyen teknikler ilerisi için umut vermeye başlamıştır; pulmoner atrezi, aort atrezisi gibi kardiyak gelişimi engelleyen patolojiler intrauterin fetal kardiyak cerrahi ile tedavi edilip, neden olacakları patolojiler engellenebilecektir.

#### Gebeliğin sonlandırılması

-Perinatal tanı konan ve tedavisi mümkün olmayan ya da tedavi şansı az olan hastalıklar nedeniyle gebeliğin sonlandırılması, hastalıkların prevalansının ve dağılımlarının değişmesine neden olmaktadır; bu yolla doğal seleksiyonun da engellendiğini düşünülmektedir.



-Gebeliğin sonlandırılması duygusal ve etile bir karardır. Ülkemizde gebeliğin sonlandırılması ile tek bir tüzük maddesi bulunmaktadır;

2827 nolu Nüfus Planlaması Kanunu,

Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Tüzüğü,

Madde 6: 10 haftayı geçen, anne veya bebeğin hayatı üzerinde tehlikeli durumlarda, Kadın Doğum ve ilgili dal uzmanının birlikte vereceği kararlar rahim tahliye edilir.

-Gebeliğin ne zaman sonlandırılacağı da önemli bir konudur. İlk trimesterde 19-20.hf'da gebeliğin sonlandırılması, obstetrik komplikasyonları önlemek, annenin sensitizasyonunu engellemek ve annenin duygulanımı açısından uygun olmaktadır.

-Gebeliğin hangi hastalıklarda sonlandırılacağı da diğer bir önemli konudur. Mental retardasyonla birlikte olan kromozomal hastalıklar, hipoplastik sol kalp sendromu ve heterotaksi sendromlarında soulandırma kararı rahatlıkla verilmektedir. Ancak bu konuda karar verdirici etik ya da hukuksal, açık ve net bir hüküm bulunmamaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi 6.maddeye göre kadın doğum uzmanı ve ilgili dal uzmanının birlikte verdikleri karar bu konuda bağlayıcı olmaktadır.'

Gebeliği sonlandırma kararını veren kişilerin bu konuda deneyimli olmaları gerekmektedir; verdikleri karar bir canimin yaşamını sonlandıracaktır. Bu kararın; hem etik, hem hukuk, hem de tıbbi yönden sorumluluk taşıdığı bilincinde olan kişilerin sorumluluğunda alınması gerekir.

Berghella ve ark. Philadelphia'da prenatal tanı alan 135 olguyu retrospektif olarak incelemişler; prenatal ile postnatal USG'de konulan DKH tanı uygunluğu ve maternal- fetal doktorlar ile perinatolojist-pediyatrik kardiyologların koydukları tanıları arasındaki uygunluğu araştırmışlardır. Bu araştırmacıların sonuçlarına göre USG'ik olarak konulan tanı uygunluğu %83 olup, birinci gurubun koyduğu tamlardaki uygunluk %65, ikinci gurubun tam uygunluğu ise %93'tür (33). Konulan tanıların ve verilen kararların doğruluğunun sınanması için sonlandırılan her gebelikte otopsi yapılması gereklidir.

Bu sonuçlar prenatal tanıyı kimler yapmalıdır sorusunu gündeme getirmektedir.

### Prenatal Tanıyı Kimler Yapmalıdır?

Klinik deneyimleri ve konuları göz önüne alındığında prenatal tanının bir ekip işi olması gerektiği açıktır. Bu ekipte:

- Kadın-doğum hastalıkları uzmanı,
- Perinatolojist,
- Pediyatrik kardiyolog,
- Kardiyovasküler cerrah,
- Genetik uzmanı bulunmalı ve

ETİK kurul tarafından verdikleri karar onaylanmalıdır.

### Prenatal Tanının Amacı Ne Olmalıdır?

Prenatal tanı:

- Sağlıklı karar verme şansına sahip aileler,
- Gebeliği süresince gerekli özen ve bakımı alabilen gebeler,
- Sağlam bebekler,
- Sağlıklı yaşama şansı verilebilen, yaşama şansı yaratılabilen bebeklerin doğmasını sağlamaya yönelik olmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Dickerman LH, Park VM, Clark BA. Genetic aspects of perinatal disease and prenatal diagnosis. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. St Louis: Mosby Co, 1997: 57-108.
2. Bal F, Oğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menevşe A. Kromozomal anomali riski taşıyan gebelerde amniotik hücre kültürü ile fetal kromozomların incelenmesi. T Klin Jineköl Obst 1995; 5:249-56.
3. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. N Engl J Med 1993; 328:114-20.
4. Allan L, Sharland G, Cook A. Color atlas of fetal cardiology. Barcelona: Mosby-Wolfe, 1994: 9-10.
5. Wheller JJ. Diagnosis of arrhythmias and congenital heart disease. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams Heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995: 554-5.
6. Rossiter JP, Callan NA. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Obstetr Gynecol Clin N Am 1993; 3:485-96.
7. Lin AE. Congenital heart defects in chromosome abnormality syndromes. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams Heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 633-6.

8. LeFevre M L., Bain RR, Ewigman BG, Frigclotto FD, Crane JP, McNeills J). A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:483-9.
9. Ewigman BG, Crane JP, Frigclotto FD, LeFevre M L., Bain RP, IVleN'elhs D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 1993; 329:821-7.
10. Luck C A. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. *BMJ* 1992; 304:1474-8.
11. Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigclotto FD, et al. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1478-81.
12. Bianchi DW. Prenatal genetic diagnosis. In: Tacusch HW, Ballard RA. Avery A, eds. **Scharfer** and Avery's Diseases of the newborn. Philadelphia:WB Saunders Co, 1991: 46-50.
13. Bchrman RE, Khegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia:WB Saunders Co, 1992: 432-4.
14. Bianchi DW. Prenatal diagnosis by analysis of fetal cells in maternal blood. *J Pediatr* 1995; 127:847-56.
15. Meyer R. Echocardiography. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP. Moss and Adams heart disease in infant, children, and adolescents including the fetus and young adult. Baltimore:Williams & Wilkins, 1995: 241-3.
16. Cordes TM, O'Leary PW, Seward JB, Hagler DJ. Distinguishing right from left : a standardized technique for fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1994; 7:47-53.
17. Bork MD, Egan JFX, Borgida AF, Hardardottir H, Fabbri EL, Feeney LD, et al. Sonographically measured fetal cardiac axis as a marker for congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:418.
18. Vergani P, Mariani S, Ghidini A, Schiavina R, Cavallone M, Loeatelh A, et al. Screening for congenital heart disease with the four chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(41»tl): 1000-3.
19. DeVore GR. The aortic and pulmonic outflow tract screening examination in the human fetus. *J Ultrasound Med* 1992; 11:345-8.
20. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiac S, Hegesh J. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84:69-72.
21. McCaffrey FM, Sherman FS. Prenatal diagnosis of severe aortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:276-81.
22. Calvin SE, **Gaziano** EP, Berdel RP, Knox GE, Brandt DG. Evaluation of fetal cardiac arrhythmias. Ultrasound findings and neonatal outcome. *Minnesota Medicine* 1992;75:29-31.
23. Oberhansli I, Extermann P, Extermann D. Prenatal diagnosis of arrhythmias and associated congenital cardiac abnormalities using ultrasonography. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1993; 123:537-41.
24. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of 2 1/2 year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:220-5.
25. Sharland G. Changing impact of fetal diagnosis of congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1997; 77:F 1-F3.
26. Montana E, Khoury M, Dooley K, Sharma S, Dhar P, Cragan J, et al. The impact of fetal echocardiography on the diagnosis of congenital heart defects: a population based study, Atlanta 1990-1994. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:157A.
27. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves A M M, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1452-8.
28. Marek J, Skovranek J. Epidemiology of fetal congenital heart defects. In: National Heart & Lung Institute. *Fetal Cardiology*. London: Imperial College of Science, Technology and Medicine, 1995: 8-9.
29. Fermont L. Spectrum of disease-echocardiography. Systemic examination of fetal hearts in a large geographic area: possibilities, difficulties and results, hi: National Heart & Lung Institute. *Fetal Cardiology*. London: Imperial College of Science, Technology and Medicine, 1995: 6-7.
30. Eronen M. Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child* 1997; 77:F41-46.
31. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990;25:47-57.
32. Bradley SM, Hanley FL, Duncan BW, Jennings RW, Jester JA, Harrison MR, et al. Fetal cardiac bypass alters regional blood flows, arterial blood gases, and hemodynamics in sheep. *Am J Physiol* 1992;263:H919-H928.
33. Berghella V, Pagutto L, Kaufman M, Huhta J, Wepner R. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:419.