**Down Sendromu Taramasının Ötesinde 11-13 Hafta Ultrasonografisi**

Dr. Hande Yağmur\*, Dr. Atıl Yüksel\*\*

\*Nişantaşı Hastanesi

\*\*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji BD

**Önemli Noktalar**

* 11-13hafta ultrasonografisi, son yıllarda fetal baş-popo mesafesi (BPM) ve ense saydamlığının (ES) ölçüldüğü temel muayene şeklinden majör yapısal anomalilerin tanınmasını hedefleyen ve ölümcül ya da ağır sekelle sonuçlanan anomali varlığında gebeliğin erken dönemde ve daha güvenli olarak sonlandırılmasına olanak sağlayan, ayrıca preeklampsi ve preterm doğum gibi perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerini oluşturan komplikasyonların öngörülerek uygun antenatal yönetim planının yapılmasına olanak veren kapsamlı ‘erken anomali taraması’ yöntemine dönüşmektedir.
* 11-13 hafta ultrasonografisinde fetal ve ekstrafetal yapılar sistematik olarak incelenmelidir. Fetal ölçümler BPM ile sınırlı kalmamalı; bipariyetal çap, baş çevresi, karın çevresi, femur ve humerus uzunluğu da ölçülmelidir. Bu ölçümlerin yapılması dolaylı olarak ilgili fetal yapıların incelenmesini sağlayarak fetal anomalilerin tanınmasına da katkıda bulunacaktır. Ayrıca fetal ölçüler değerlendirilirken sistematik ve tesadüfi hataları minimal olan ve uygulanan popülasyonun demografik özelliklerini dikkate alan formüller kullanılmalıdır.
* Fetal anatomi longitudinal, aksiyal ve koronal planlarda sistematik olarak, 18-22 hafta anomali taramasında olduğu gibi kontrol listesi eşliğinde ve fetusun gelişim aşamaları göz önünde tutularak incelenmelidir. Transabdominal muayeneye ek olarak gerektiğinde transvajinal ultrasonografi yapılmalıdır. Transvajinal ultrasonografi fetal pozisyon ya da maternal obesite nedeniyle değerlendirmenin suboptimal olduğu hallerde ve özellikle yüz, böbrekler ve mesanenin görüntülenmesinde yardımcı olmaktadır.
* 11-13 haftada bazı anomalilerin bulguları belli belirsiz olabilir ya da 20. haftada görüldüğü kadar net ve açık olmayabilir. Bazı anomaliler ikinci üçayda hatta üçüncü üçayda ortaya çıkabilir; dolayısıyla ilk üçayda görülmesi mümkün değildir; buna karşılık, birinci üçayda saptanan bazı anomaliler gebeliğin ilerleyen haftalarında kaybolabilir. Bu nedenle, 11-13 haftada majör yapısal anomaliler *her zaman tanınabilen anomaliler*, *tanınması mümkün olmayan anomaliler* ve *tanınması mümkün olan anomaliler* olarak üç grupta ele alınmalıdır. Örneğin, anensefali, alobar holoprozensefali, omfalosel, gastroşizis, megasistis ve ‘body-stalk’ anomalisi her zaman tanınabilen anomaliler grubundadır; buna karşılık mikrosefali, korpus kallozum agenezisi, fetal tümörler, over kistleri, akciğerin ekojenik lezyonları ve barsak obstrüksiyonları gibi ikinci ya da üçüncü üçayda ortaya çıkan anomaliler ilk üçayda tanınması mümkün olmayan anomaliler grubundadır. Kalp anomalileri, spina bifida, yüz anomalileri ve renal anomaliler ise ilk üçayda tanınması mümkün olan anomaliler grubundadır ve bu gruptaki anomalilerin tanınma oranları tarama protokolünde ilgili fetal yapıya ilişkin detaylı incelemenin yer alması, ultrasonografinin süre kısıtlaması olmaksızın ve prenatal tanı alanında yetkin kişiler tarafından yapılması ve yapısal anomali riskine ilişkin ‘belirteç’lerin (örneğin, intrakraniyal saydamlık, retronazal üçgen) kullanılmasıyla artabilir.Genel olarak ilk üçayda majör fetal anomalilerin %45-50’si yakalanabilmektedir.
* 11-13 hafta taramasını takiben mutlaka ikinci üçay anomali taraması yapılmalıdır; böylece ikinci üçayda ortaya çıkan ya da ilk üçayda belirgin bulgu vermeyen anomalilerin tanısı koyulabilir.
* 11-13 haftada rutin Down sendromu ve anomali taramasıyla birlikte basitçe ve maliyeti arttırmaksızın maternal öykü alınması, uterin arter Doppler değerlendirmesi ve kan basıncı ölçümünden oluşan algoritmayla özellikle 34. haftadan önce doğum gerektiren erken başlangıçlı preeklampsi olgularının %10 yanlış pozitiflik oranıyla yaklaşık %90’ı öngörülebilir.
* Son birkaç yılda yapılan çalışmalar 11-13 haftada servikal uzunluk ölçümünün 34 haftadan önceki preterm doğumların prediksiyonu açısından değerli olduğunu göstermektedir.

**Giriş**

1990’lı yıllarda Down Sendrom’lu bebeklerin elastik olmayan ve vücutları için fazla büyük izlenimi veren ciltlerinin gebeliğin üçüncü ayındaki sonografik görüntüsü ‘ense saydamlığında (ES) artış’ olarak tanımlanmış ve maternal yaşla birlikte ES’nin değerlendirilmesiyle, %5’lik invazif test oranı için yakalama oranı %75’e ulaşan etkin bir Down Sendromu tarama testi geliştirilmiştir. 2001’de 11-13+6 hafta taramasında trizomi 21’li fetusların %60-70’inde nazal kemiğin izlenemediği sonucuna varılmış ve maternal yaş, ES, biyokimyasal parametreler (serbest beta-hCG ve PAPP-A) ile birlikte nazal kemiğin de değerlendirilmesiyle yakalama oranı %95’i bulmuştur (1). Bu arada, yapılan diğer çalışmalarda ES’deki artışın trizomi 21 dışındaki kromozom anomalileri, kalp anomalileri, diğer yapısal anomaliler ve genetik sendromlarla ilişkisi ortaya koyulmuştur (2,3). 2000’li yılların sonlarında ise triküspid kaçağı, duktus venozus Doppler incelemesi ve yüz açısının da trizomi 21 risk değerlendirmesine dahil edilmesiyle, %2.5’lik yanlış pozitiflik oranıyla %93-96 yakalama oranına erişilmiştir (4,5,6). 11-13 hafta ultrasonografisi, zamanla gerek farklı ve daha sofistike kromozom anomalisi belirteçlerinin, gerekse intrakraniyal saydamlık gibi yapısal anomali belirteçlerinin eklenmesi ve yapısal anomaliler açısından yüksek risk grubuna giren fetusların ilk üçayda detaylı incelenmesi gibi pek çok faktörün de etkisiyle, önceden sadece fetus sayısının, gestasyonel yaşın ve canlılığın değerlendirildiği, ES’nin ölçüldüğü ve temel anatomik yapıların incelendiği muayene şeklinden gelişen teknolojinin de katkısıyla ‘erken anomali taraması’ yöntemine dönüşmektedir. Ayrıca 11-13 haftada maternal karakteristikler ve öykü ile birlikte biyofizik ve biyokimyasal test verileri kombine edilerek, düşük, fetal kayıp, preterm doğum, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve makrozomi gibi gebelik komplikasyonları açısından bireysel riskler değerlendirilebilmektedir (7).

**İlk üçayda fetal anomalilerin tanısı**

Birinci üçayda fetal anatominin değerlendirilmesi 18-22 haftada yapılan fetal anomali taramasından hem farklı hem de bir anlamda daha zahmetlidir. Fetusun gelişim aşamalarının iyi bilinmesini gerektirir; örneğin, serebellum ve vermis 20. hafta sonrasına kadar gelişimini tamamlamaz ve aksiyal kesitte dördüncü ventrikül geniş ve sisterna magna ile ilişkili görünür. Bunun yanında, bazı anomalilerin bulguları belli belirsiz olabilir ya da 20. haftada görüldüğü kadar net ve açık olmayabilir. Bazı anomaliler ikinci üçayda hatta üçüncü üçayda ortaya çıkabilir; dolayısıyla ilk üçayda görülmesi mümkün değildir; buna karşılık, birinci üçayda saptanan bazı anomaliler gebeliğin ilerleyen haftalarında kaybolabilir. Teknik açıdan bakıldığında ise, yüksek çözünürlüklü bir cihaz kullanmak ve değişen pozisyona çabuk uyum sağlayabilmek adına cihaza hakim olmak gerekir. Bazı vakalarda transabdominale ek olarak transvajinal değerlendirme ihtiyacı olabilir; ayrıca, üç boyutlu ultrasonografi ve renkli Doppler kullanmak gerekebilir.

Düşük riskli popülasyonda rutin 11-13 hafta taramasında fetal anatominin ne ölçüde değerlendirilebileceğini sınayan bir çalışmada, transabdominal ve gerektiğinde transvajinal yaklaşımla fetusların %48’inde kontrol listelerinde yer alan tüm yapılar (kafatası, falks ve koroid pleksusların kelebek şeklindeki görüntüsü, orbita, lens ve yüz profili, servikal bölgeden sakral bölgeye kadar spina ve üzerini örten cilt, dört odacık ve üç damar görüntüsüyle kalp, mide cebi, karın duvarı ve umbilikal kordon giriş yeri, böbrekler, mesane ve ekstremiteler), %86’sında ise kardiyak anatomi (dört odacık ve üç damar görüntüsü) dışındaki tüm yapılar değerlendirilebilmiştir (8). Çalışmacılar, değerlendirme başarısını BPM’nin ve vücut kitle indeksinin anlamlı ölçüde etkilediğini, optimal muayene zamanının 12. haftanın başından 13. haftanın sonuna kadar olduğunu, transvajinal yaklaşımın başarı oranını %72’den %86’ya çıkardığını ve özellikle yüz, böbrekler ve mesanenin görüntülenmesine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Ebrashy ve ark.’nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş; kalp değerlendirme dışında bırakıldığında, sadece transabdominal ultrasonografiyle vakaların %62’sinde, transvajinal ultrasonografinin de eklenmesiyle ise %82’sinde fetal yapılar değerlendirilebilmiştir (9). Ayrıca artmış vücut kitle indeksinin hem transabdominal hem de transvajinal değerlendirmeyi olumsuz etkilediği ortaya konmuştur. 12. gebelik haftasında sadece transvajinal ultrasonografinin kullanıldığı bir çalışmada, yüz ve kalp dışındaki fetal yapılar vakaların %94’ünde; dört odacık görüntüsünün de dahil edildiği diğer bir çalışmada ise vakaların %95’inde görüntülenebilmiştir (10,11). Sonuç olarak, rutin ilk üçay ultrasonografisi sırasında fetal yapıları değerlendirmek mümkündür ve gerektiğinde transvajinal ultrasonografinin kullanılması başarı oranını arttırmaktadır.

İlk üçayda majör fetal anomalilerin yakalanma oranları yapılan farklı çalışmalarda %12.5 ile %84 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmaların çoğunda vaka grubuna anöploidiler dahildir; ayrıca bir bölümünde artmış ES kistik higroma olarak bildirilmiş ve majör anomali olarak tanımlanmıştır (12). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda yapısal anomaliler anöploidi taraması sırasında tesadüfen ya da öploid, fakat ES’si artmış olan fetusların ayrıntılı incelenmeleri sonucunda yakalanmıştır (2). Nitekim; Becker ve ark., birinci üçay tarama testi için yönlendirilen 3094 fetusu hem 11-13 hafta hem de 20-23 hafta arasında kardiyak ve non-kardiyak yapısal anomaliler açısından değerlendirdikleri çalışmalarında, ilk üçayda tüm majör yapısal anomalilerin %83.7’sini yakalayabildiklerini, ES’si 2.5 mm altında olan fetuslarda bu oranın %51.9, ES’si 2.5 mm ve üzerinde olan fetuslarda ise %98 olduğunu bildirmişlerdir (13). Ayrıca majör kalp anomalileri için yakalama oranı %84.2, ES’si 2.5 mm altında olan grupta %37.5, 2.5 mm ve üzerinde olan grupta ise %96.7 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ES’si artmış olan grupta anomali yakalama oranlarının ES’si normal olan gruptaki anomali yakalama oranlarına göre belirgin daha yüksek olması, operatörün anomali açısından yüksek riskli olan bu grupta daha detaylı inceleme yaptığını ortaya koymaktadır.

11-13 hafta ultrasonografisinin fetal non-kromozomal anomalilerin tanısındaki performansının değerlendirildiği en kapsamlı çalışma Syngelaki ve ark. tarafından yürütülen çalışmadır. Bu çalışmada 45 191 gebeye 11-13 hafta taraması (anöploidi taraması amacıyla ES ölçümü, nazal kemik değerlendirilmesi, duktus venozus Doppler’i ve triküspid kaçağı açısından değerlendirme ve yapısal anomali taraması amacıyla transvers planda kafatasının bütünlüğü, orta hatta falks ve koroid pleksuslar, nazal kemiğin görülebileceği şekilde yüzün mid-sagital kesiti, spinanın sagital kesiti, toraksın transvers planında kalbin dört odacık görüntüsü, transvers ve sagital planlarda mide cebi, mesane, kordon insersiyon yeri, tüm uzun kemikler, eller ve ayakların değerlendirilmesi) yapılmış ve 44 859 öploid fetusta görülen 488 anomalinin %43.6’sı ilk üçayda saptanabilmiştir. Akrani, alobar holoprozensefali, omfalosel, gastroşizis, megasistis ve ‘body stalk’ anomalilerinin tamamının yanı sıra el ya da ayak yokluğu vakalarının %77’si, diyafragma hernilerinin %50’si, ölümcül iskelet displazilerinin %50’si, polidaktililerin %60’ı, majör kalp anomalilerinin %34’ü, yüz yarıklarının %5’i ve açık spina bifida’ların %14’ü ilk üçayda yakalanmış; buna karşılık, korpus kallozum agenezisi, serebellum ya da vermis hipoplazisi, ekojenik akciğer lezyonları ve barsak obstrüksiyonlarının hiçbiri, böbrek anomalilerinin ve talipes vakalarının ise çoğu görülememiştir (12). Bu seride tanı konulan anomalilerin tek tek ilk üçayda tanınma oranları irdelenmiş, aynı verilere sahip önceki çalışmalarla karşılaştırılmış ve anomalilerin ilk üçayda tanınabilirliklerine göre üç grupta toplanmaları gerektiği sonucuna varılmıştır:

*1. Her zaman tanınabilen anomaliler*: BPM ve ES ölçümü için alınan mid-sagital kesit ve baş ve gövdenin temel transvers kesitlerinde kolayca tanınabilen anensefali, alobar holoprozensefali, omfalosel, gastroşizis, megasistis ve ‘body-stalk’ anomalisi bu gruptadır.

*2. Tanınması mümkün olmayan anomaliler*: Mikrosefali, korpus kallozum agenezisi, fetal tümörler, over kistleri, akciğerin ekojenik lezyonları ve barsak obstrüksiyonları gibi ikinci ya da üçüncü üçayda ortaya çıkan anomalilerin ilk üçayda tanınması olası değildir.

*3. Tanınması mümkün olan anomaliler*: Bu grubu tarama protokolünde ilgili fetal yapının detaylı incelenmesinin yer alması, bu incelemenin yetkin kişiler tarafından yapılması, muayeneye ayrılan sürenin arttırılması, transvajinal ultrasonografinin daha yaygın kullanılması ve ilgili fetal yapının daha ayrıntılı incelenmesi için ultrasonografiyi yapan kişiyi uyaran ‘belirteçlerin’ (örneğin, intrakraniyal saydamlık, retronazal üçgen) varlığıyla yakalanma olasılığı artabilecek olan anomaliler oluşturur. Bu gruba örnek olarak da spina bifida, kalp anomalileri, yüz yarıkları ve renal agenezi ve multikistik böbrekler gibi renal anomaliler verilmiştir.

Birinci üçay ultrasonografisinin, kromozomları normal olan fetuslarda, majör fetal anomalilerin tanısındaki sensitivitesi ve anöploidi belirteçlerinin yapısal anomalilerin tanısındaki rolünü araştıran diğer bir çalışmada tek merkezde 13 723 fetus değerlendirilmiş ve majör fetal anomalilerin %49’u tanınmıştır (14). Bir önceki çalışmaya benzer şekilde akrani, holoprozensefali, omfalosel ve hipoplastik sol kalp sendromu vakalarının tamamı, megasistis (7/8) ve hidrops (8/9) vakalarının çoğu birinci üçayda yakalanmıştır. Yapısal anomalisi olan fetusların %23’ünde ES 99. persantilin üzerinde, %17’sinde duktus venozus Doppler’inde ‘a’ dalgası patolojik (yok ya da ters) olarak bildirilmiş, %5’inde ise nazal kemik görülememiştir; bu oranlar yapısal anomalisi olmayan fetuslar için ise sırasıyla %1.3, %1.8 ve %0.8’dir. İskelet displazilerinin (%69) ve kardiyak anomalilerin (%57) yakalanma oranlarının beklenenden yüksek bulunmasının ise, bu iki sistem anomalilerinin yüksek oranda anöploidi belirteçleriyle (artmış ES ya da anormal duktus venozus Doppler’i iskelet displazisi olan fetusların %38’inde, kalp anomalisi olan fetusların ise %52’sinde saptanmıştır) ilişkili olmalarıyla açıklanabileceği öne sürülmüştür.

**Birinci üçayda sistemlere göre fetal yapısal anomalilerin tanısı**

***Santral sinir sistemi anomalileri***

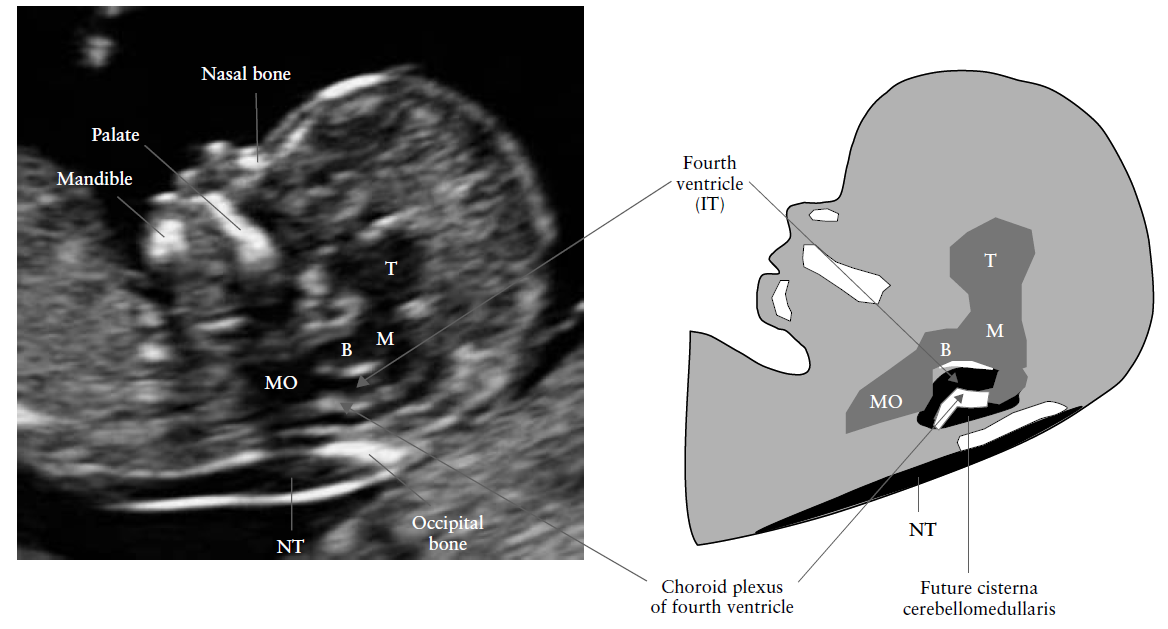
Beyin gelişimi ve farklılaşması gebelik boyunca, hatta postnatal dönemde de devam etmekte, sonografik görünüm de gelişime paralel olarak gebelik haftalarına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, korpus kallozum 14-19 haftalarda oluşur ve ilk üçayda korpus kallozum agenezisi tanısı koymak mümkün değildir (15). Ancak, son aylarda yayınlanan bir çalışmada korpus kallozum agenezisi olan 15 fetusun 11-13 haftada elde edilen görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildiğinde, çoğunda orta beyin ve falksta ölçülebilir anormallikler olduğu bildirilmiştir (16). Keza, serebellum ve vermis 20. hafta sonrasına kadar gelişimini tamamlamaz ve aksiyal kesitte dördüncü ventrikül geniş ve sisterna magna ile ilişkili görünür (17). Nitekim, Syngelaki ve ark.’nın serisinde serebellum hipoplazisi ve vermis agenezisi olgularının hiçbiri ilk üçayda yakalanmamıştır (12). Buna karşılık, komplet vermis agenezisi konfirme edilmiş dört fetus ve 40 normal fetus retrospektif olarak karşılaştırıldığında, ilk üçayda Dandy-Walker malformasyonu olan fetuslarda mid-sagital kesitte 4. ventrikül ile sisterna magna arasındaki sınırın izlenemediği, beyin sapı-oksipital kemik mesafesinin artmış ve dört fetusta da 95. persantilin üzerinde olduğu, beyin sapı kalınlığı/beyin sapı-oksipital kemik mesafesinin ise anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir (18). Arka fossaya ‘hedeflenerek’, aksiyal ve sagital planda yapılan detaylı incelemelerle serebellar anomalilerin bir bölümünü tanımak mümkün olabilir.

Birinci üçayda lateral ventrikül genişlikleri için belirlenmiş sınır değerler yoktur ve ventrikülomegali/hidrosefali olgularının %7-16’sı ilk üçayda tanınabilmiştir (12,14). Ventrikülomegali şüphesi halinde ya da görülen diğer ‘belli belirsiz’ bulgularda olduğu gibi ilerleyen gebelik haftalarında tekrar değerlendirme önem kazanmaktadır. Bunun yanında, intrakraniyal kanama ya da enfeksiyona bağlı ventrikülomegaliler ilk üçay sonrasında ortaya çıkar.

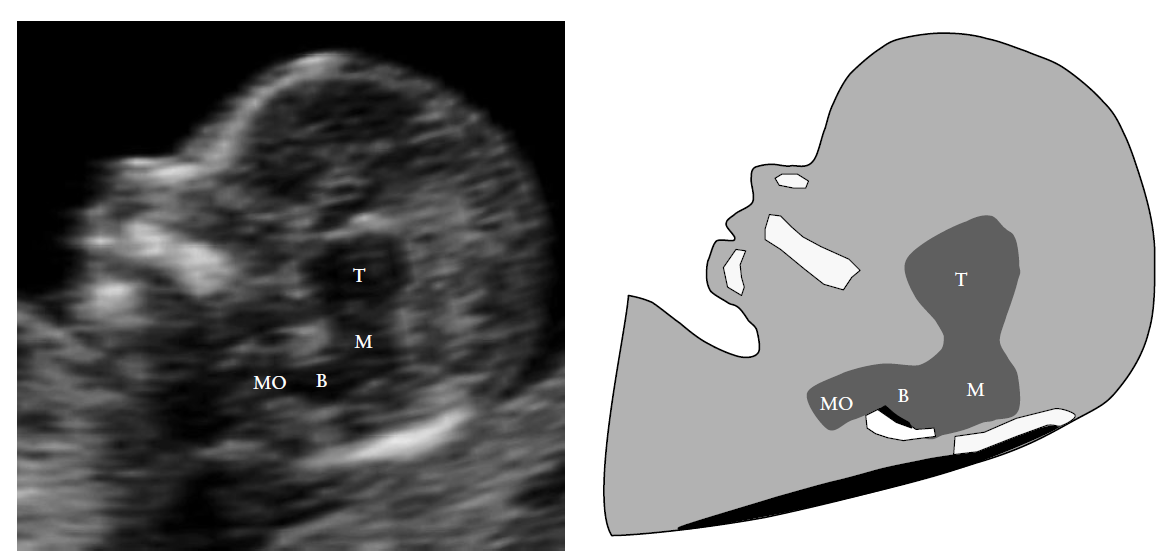
Alobar holoprozensefali, ilk üçayda tanısı aksiyal planda orta hat (falks serebri) ve koroid pleksusların görünümünün değerlendirilmesi halinde oldukça kolay olan ve lateral ventrikül ön boynuzlarının füzyonu ve koroid pleksusların ‘kelebek’ şeklindeki tipik görüntüsünün izlenememesi ile konan bir anomalidir. Nitekim, Syngelaki ve ark.‘nın serisindeki iki vakanın ikisi ve Grande ve ark.’nın serisindeki üç vakanın da üçü ilk üçayda tanınmıştır. İlk seride yer alan bir semilobar holoprozensefali vakası ise ikinci üçayda tanı almıştır.

Mikrosefali de, özellikle beyin anomalileriyle ilişkili olmadığında, tanısı ancak üçüncü üçayda konabilen anomalilere örnektir, nitekim ilk üçayda tanısı bildirilmemiştir.

Akrani-eksensefali/iniensefali olgularının, gerek Syngelaki ve ark. (29/29), gerekse Grande ve ark.’nın (17/17) serilerinde tamamı, yine Syngelaki ve ark.’nın daha önce yapılmış olan benzer 10 çalışmanın verilerini analiz ederek oluşturdukları seride ise %96.9’u (31/33) ilk üçayda tanınmıştır. 1997 yılında 10-14 hafta arasında anensefali taramasının performansının değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmanın ilk yarısında 31 anensefali vakasının sekizinde tanı 10-14 hafta arasında koyulamamış; ikinci yarısında ise anensefalinin ilk üçaydaki patognomonik bulgusu olan akraninin spesifik olarak araştırılmasıyla 16 anensefali vakasının tamamı 10-14 haftada yakalanabilmiştir (19). İlk üçayda yapılan çalışmalarda toplam üç ensefalosel vakası görülmüş ve tümü bu dönemde yakalanabilmiştir. Hemivertebrası olan dört vakanın ikisine, iki sakrokoksigeal teratom vakasının ise birine birinci üçayda tanı koyulabilmiştir (12). Birinci üçay ultrasonografisi yapılan ve prenatal ya da postnatal dönemde spinal anomali tanısı alan fetusların retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir araştırmada, sekizinde ‘body stalk’ anomalisi, yedisinde spina bifida, ikisinde ‘Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal, Esophageal, Renal and Limb’ (VACTERL) assosiasyonu olan ve birer izole kifoskolyoz, ‘tethered’ kord, iniensefali ve sakrokoksigeal teratom vakası olmak üzere toplam 21 fetus çalışmaya dahil edilmiş ve toplam dokuz spina bifida vakasının (yedi spina bifida vakasına ek olarak bir VACTERL assosiasyonu olan ve bir ‘body stalk’ anomalisi olan fetusta meningomiyelosel saptanmış) beşine (%56), iki VACTERL assosiasyonu olan vakadan birine, ayrıca ‘tethered’ kord ve sakrokoksigeal teratom vakalarına ilk üçayda tanı koyulamamıştır (20). Onbir-ondört haftada açık spina bifida yakalama oranları ise %14.3 ile %36.8 arasında bildirilmiştir. Syngelaki ve ark., açık spina bifida olgularının sadece %14.3’ünü yakalayabilmelerini çalışmalarında spinanın sadece kifoskolyoz açısından değerlendirilmiş olmasıyla açıklamışlardır. Açık spina bifidaların hemen hemen tümünde görülen ve beyin-omurilik sıvısının amniyotik boşluğa akması ve subaraknoid aralıkta basıncın düşmesine bağlı olarak serebral yapıların kaudale doğru yer değiştirmesi sonucu gelişen Arnold-Chiari malformasyonunun ilk üçayda da tanınabileceği ilk defa 2009 yılında bildirilmiştir (21). Chaoui ve ark., normal fetuslarda ES ve nazal kemiğin değerlendirildiği mid-sagital planda, önde beyin sapının dorsal kısmı ve arkada 4. ventrikülün koroid pleksusunun oluşturduğu iki ekojen çizgi arasında ES’ye paralel olarak izlenen ve 4. ventriküle denk gelen anekoik alanı ‘intrakraniyal saydamlık’ (İS) olarak adlandırmış ve retrospektif olarak değerlendirilen dört spina bifidalı vakada İS’nin net izlenemediğini, dolayısıyla bu vakalarda Arnold-Chiari malformasyonunun aslında ilk üçayda da var olduğunu ortaya koymuşlardır (Resim 1 ve 2). Yapılan prospektif çalışmalarda da bazı açık spina bifida vakalarında bu bölgede bir miktar sıvı izlendiği, fakat görüntünün normal fetuslardaki gibi tipik ve net olmadığı, ayrıca arka beynin oksipital kemiğe doğru yer değiştirmesi nedeniyle beyin sapı kalınlığının arttığı, beyin sapı-oksipital kemik mesafesinin azaldığı ve normal fetuslarda 0.9’un altında olan beyin sapı kalınlığı/beyin sapı-oksipital kemik mesafesi oranının 1’in üzerinde olduğu yayınlanmıştır (22,23). Aksiyal planda yapılan incelemelerde de ‘aqueduct of Sylvius-‘oksipital kemik mesafesinin kısaldığı, her iki tarafta serebral pedinkül ve talamik çekirdekleri birleştiren çizgilerin de birbirine paralelleştiği izlenmiştir (24,25). Açık spina bifidalı fetuslarda arka fossa bulgularına ek olarak, bipariyetal çapın -muhtemelen beyin-omurilik sıvısı sızıntısıyla ilişkili olarak- normal fetuslara göre daha küçük ve ortalama 10. persantil civarında olduğu, ayrıca yüz açısının da azalmış olduğu bildirilmiştir (26,27). Açık spina bifida ile ilişkili tüm bu bulgulara karşılık, ikinci üçayda spinanın incelenmesi sırasında sakral bölgede ‘kapalı’ spina bifida görülen bir fetusun hem ilk üçayda İS ve beyin sapı, beyin sapı-oksipital kemik mesafesi ve sisterna magna ölçümleri normal, hem de ikinci üçayda tüm intrakraniyal yapıları normal olarak değerlendirilmiştir; dolayısıyla arka fossanın normal görünmesiyle kapalı spina bifida dışlanamamaktadır (28).



**Resim 1.** Nazal kemik, damak, mandibula, ense saydamlığı (NT), talamus (T), orta beyin (M), beyin sapı (BS) ve medulla oblogata’yı (MO) gösteren fetal yüz mid-sagital kesitinin sonografik görüntüsü. Dördüncü ventrikül, beyin sapı ile koroid pleksus arasında intrakraniyal saydamlık (IT) olarak izlenmektedir. (Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Sep;34(3):249-52.)

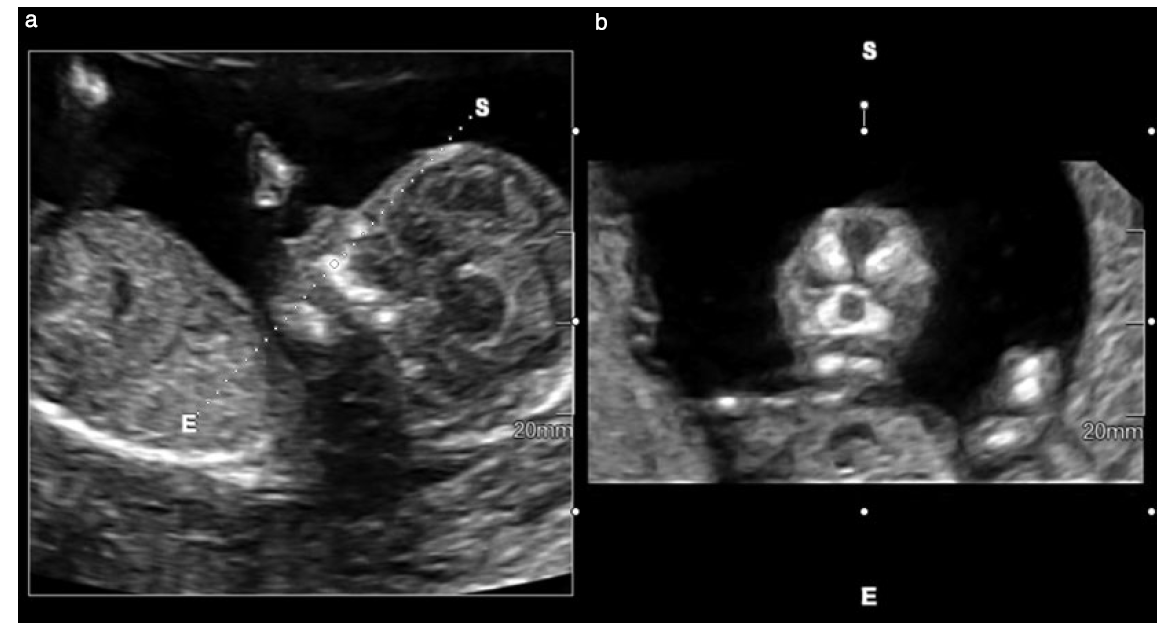


**Resim 2.** Açık spina bifidalı olgudadördüncü ventrikülün kompresyonuna bağlı olarak intrakraniyal saydamlığın izlenemediğini gösteren fetal yüz mid-sagital kesitinin sonografik görüntüsü. B, beyin sapı; M, orta beyin; MO, medulla oblongata; T, talamus. (Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Sep;34(3):249-52.)

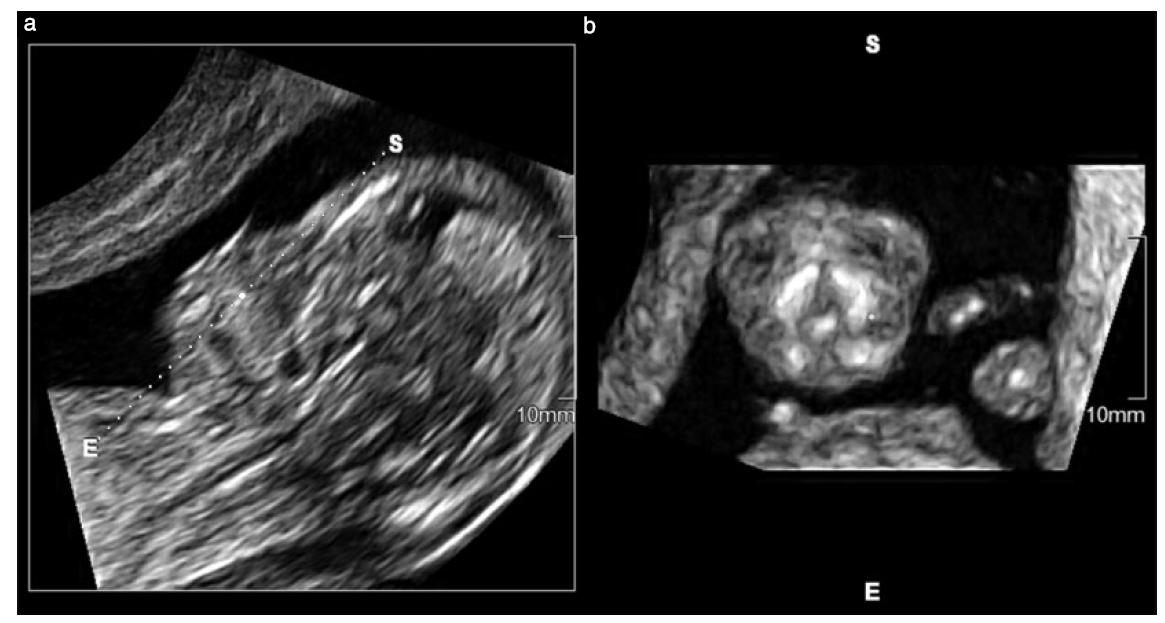
Sonuç itibariyle, ilk üçayda tanı konan spinal anomaliler genellikle ağır ve diğer majör anomalilerle birliktedir ve küçük defektlerin tanısı zordur; bu nedenle, ikinci üçay sonografisi halen spina bifida tanısı için gereklidir (20). Bunun yanında, her 11-13 hafta ultrasonografisinde ES ve nazal kemik değerlendirmesi için elde edilen mid-sagital kesitte arka fossa yapılarına da göz atılması şüphelenilen fetuslarda gerek transabdominal gerekse transvajinal yolla aksiyal planların ve spinanın daha detaylı incelenmesini, dolayısıyla ‘açık’ spina bifidaların ilk üçayda tanınabilirliğini arttıracaktır.

***Yüz anomalileri***

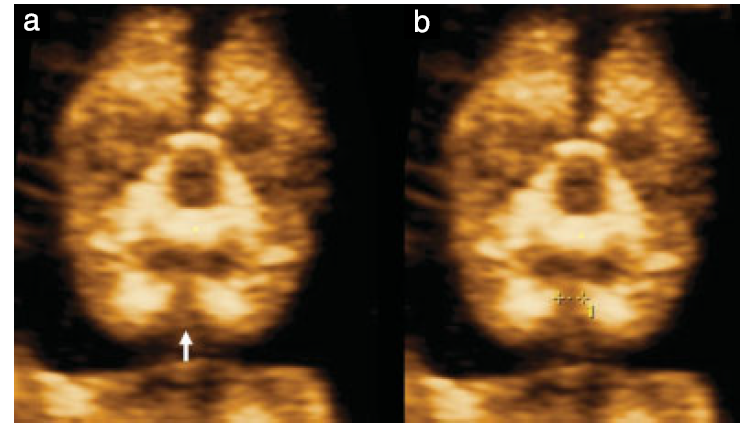
Yüz anomalilerinin genel olarak ilk üçayda tanısı güçtür. Syngelaki ve ark.’nın serisinde 20 yüz yarığının sadece biri (%5), bu çalışmanın öncesinde yapılan 10 çalışmanın verilerinin analiz edilmesiyle oluşturulan seride yer alan 23 vakanın sadece üçü (%13) birinci üçayda yakalanmış; Grande ve ark.’nın serisindeki yedi vakanın ise hiçbiri ilk üçayda tanı alamamıştır. Son yıllarda ilk üçayda primer damağın görüntülenmesini sağlayan ‘retronazal üçgen’ görüntüsü tanımlanmıştır (29). Retronazal üçgen, yüzün koronal plan incelemesinde altta primer damak, her iki yanda ise maksillanın frontal çıkıntılarına denk gelen üç ekojen çizgiden oluşmaktadır (Resim 3). Çalışmacılar 11-13 haftada ultrasonografi yapılan 100 fetusun 98’inde ilk muayenede, kalan iki fetusta da bir hafta sonra tekrarlanan muayenede retronazal üçgeni görüntüleyebilmişlerdir. Yarık damak tanısı doğrulanmış beş fetusun görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildiğinde de tüm vakalarda retronazal üçgenin anormal konfigürasyonda olduğu saptanmıştır (Resim 4). Retronazal üçgenin görüntülendiği planda dikkat çeken diğer bir özellik de normal fetuslarda bu planda her iki mandibula kolu arasında izlenen boşluktur (30). Bu boşluğun nedeni, normal fetuslarda retronazal üçgenin izlendiği planın çenenin arkasında kalmasıdır (Resim 5). Mikrognatili fetuslarda çene arkaya doğru yer değiştirdiği için bu planda iki mandibular kemik arasında boşluk izlenmemekte, bu alan hiperekojen olarak görülmektedir (Resim 6). Ağır mikrognati ve retrognati olgularında ise mandibular kemikler retronazal üçgenin izlendiği planda hiç görüntülenememektedir. Mikrognati şüphesi olan dokuz fetusun dijital görüntülerinin retrospektif değerlendirmesinde ise, yedi fetusta (%77.8) mandibula kemikleri arasında aralık izlenmemiş, ikisinde (%22.2) ise mandibula hiç izlenmemiştir. Sonuç itibariyle, ilk üçayda retronazal üçgen ve aynı kesitte mandibulaların değerlendirilmesi yarık damak ve mikrognati tanısını kolaylaştırabilir. Ayrıca üç boyutlu ultrasonografi ile primer damak yarıklarının tamamı ve sekonder damak yarıklarının ise %86’sının görüntülenebileceği bildirilmiştir (31). Erken gebelik haftalarında yumuşak doku gelişimi sınırlı olduğundan dudak yarıklarını tanımak daha güçtür.



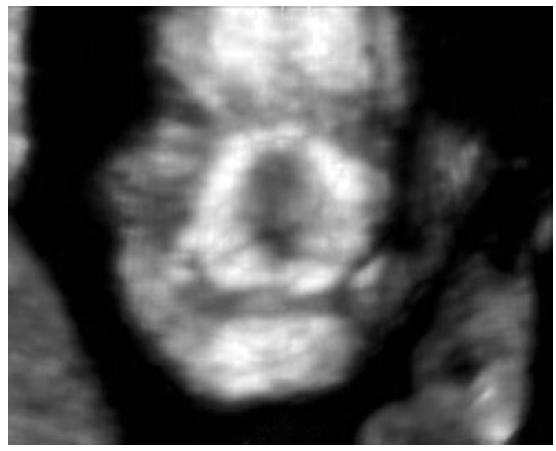
**Resim 3.** İlk üçayda normal fetusta retronazal üçgen. Mid-sagital kesitte fetal profil, nazal kemik ve damak izlenmekte (a). Referans çizgisi düzeyinde ((a)’daki kesikli çizgi) koronal planda iki yanda maksillanın frontal çıkıntıları ve altta damağın oluşturduğu üç ekojenik çizgi görülmekte (b). (Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):7-13.)



**Resim 4.** Holoprozensefalisi ve damak yarığı olan fetusun mid-sagital kesitte profili (a) ve koronal planda retronazal üçgenin anormal konfigürasyonu (b) izlenmekte. (Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):7-13.)



**Resim 5.** Onüç haftalık fetusun yüzünün koronal plan incelemesinde retronazal üçgen ve primer damağın altında mandibula kolları arasında boşluk (ok işaretiyle gösteriliyor) izlenmekte (a). Kaliperlerle boşluk ölçülmekte (b). (Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Feb;39(2):152-6.)



**Resim 6.** İlk üçayda mikrognatisi olan fetusta mandibula kolları arasında boşluk izlenmemekte ve boşluk olması gereken yerde ekojen kemik yapısı görülmekte. (Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Feb;39(2):152-6.)

İlk üçayda nadir tanınan bir grup da göz anomalileridir. 13. haftada tanı konan bir unilateral anoftalmi vakasının dışında Grande ve ark.’nın serisinde tanı alan bir orbita anomalisinden bahsedilmiş fakat anomalinin ayrıntıları belirtilmemiştir (32). Ayrıca bildirilen holoprozensefaliyle ilişkili birkaç siklopi vakası vardır. Orbitaların anomali kontrol listesinde yer alması ve gerektiğinde transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi göz anomalilerin ilk üçayda tanınmasına katkıda bulunabilir.

***Akciğer anomalileri***

Ekojenik akciğer lezyonlarının hiçbiri birinci üçayda görülememiştir ve en erken tanı 16. gebelik haftasında bildirilmiştir (12,14,33). Bu durum, akciğer gelişiminin 16. haftadan sonra kanaliküler faza geçmesiyle mevcut lezyonda sıvı birikmesi, böylece hiperekojen lezyon şeklinde görünür hale gelmesiyle açıklanmıştır.

Syngelaki ve ark. hasta gruplarında yer alan sekiz diyafragma hernisinden dördünü (%50), Grande ve ark. ise üç vakadan birini (%33) ilk üçayda tanıyabilmişlerdir. Daha önceden yapılan 10 çalışmadaki dört vakanın ise hiçbiri birinci üçayda görülememiştir. Diyafragma hernisinin tanısı toraks boşluğunda mide, barsaklar ya da karaciğerin izlenmesi ve mediastinal ‘shift’ varlığıyla konur. Dolayısıyla, defekt olmasına rağmen toraks boşluğuna henüz herniasyon olmamışsa ilk üçayda tanı koymak mümkün değildir. Ayrıca, diyafragma hernisi ES’de artış ile ilişkili olabilir; nitekim, Syngelaki ve ark. ilk üçayda tanı konan vakalarda 95. persantilin üzerinde ES’nin daha sık olduğunu bildirmişler, bu durumu da ES’si artmış olan vakaların sonografilerinin daha detaylı yapılmış olması ya da intratorasik herniasyonu olup venöz konjesyona yol açacak derecede ciddi vakaların tanınmış olmasıyla açıklamışlardır.

***Kalp anomalileri***

Kalp ve büyük damar anomalileri en sık görülen konjenital anomali grubunu oluşturur. Majör kardiyak anomalilerin çoğunun prenatal tanısı gerek ilk üçay gerekse ikinci üçayda uzman ellerde mümkün olmakla birlikte rutin taramalarda büyük bölümü atlanmaktadır. Syngelaki ve ark.’nın 40 000’in üzerinde öploid fetusu değerlendirdikleri çalışmalarında, 106 kalp anomalili vakanın 28’i (%26.4) ve kabaca tanı konan kalp anomalilerine bakıldığında, çift çıkışlı sağ ventrikül, hipoplastik sol kalp ve büyük arter transpozisyonu olan fetusların yaklaşık yarısı, atriyoventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, Fallot tetralojisi ve pulmoner atrezi vakalarının yaklaşık üçte biri ilk üçayda yakalanmış; ventriküler septal defekt, Ebstein anomalisi, aort stenozu, pulmoner stenoz, triküspid atrezisi ve kalp tümörlerinin ise hiçbiri birinci üçayda fark edilmemiştir. 1997-2008 yılları arasında öploid fetuslarda yapılan 11 çalışmanın verileri birleştirildiğinde elde edilen seride 152 kalp anomalili vakanın sadece 10’u (%6.6) 11-13 haftada tanınmış; Grande ve ark.’nın yaklaşık 14 000 öploid vakayı taradıkları serilerinde ise 44 majör kalp anomalisinin 25’i (%57) yakalanmıştır (12,14).

İlk üçayda kalp anomalilerinin tanınabilirliğini etkileyen birkaç faktör vardır. Öncelikle bazı kalp anomalilerinin tanısı birinci üçayda olası değildir; örneğin, kalp tümörleri ikinci ya da üçüncü üçayda ortaya çıkar ya da hipoplastik sol kalp vakalarının bir bölümünde kalp birinci üçayda normal görünebilir. Öte yandan kardiyak yapıların erken gebelikte görüntülenebilmesi daha güçtür; kullanılan ultrasonografi cihazı ve transduser, Doppler kullanımı, transabdominal ve gerektiğinde transvajinal ultrason yapılması, muayeneye ayrılan süre, operatörün deneyimi, ayrıca ‘kontrol listesi’nde yer alan kardiyak yapılar, kalp anomalilerinin ne ölçüde yakalanabileceğini etkileyecektir. Yapılan bir çalışmada rutin 11-13 hafta ultrasonografisi sırasında, hem dört odacık hem de üç damar kesitinin, transabdominal ve gerektiğinde transvajinal yolla, fetusların %45-50’sinde görüntülenebildiği; BPM’ye göre gruplara ayrıldığında ise dört odacık görüntüsünün, BPM 45-54 mm arasında %67, 55-64 mm arasında %86, 65-74 mm arasında %93, 74 mm üzerinde olan grupta %97 oranında, üç damar kesitinin ise aynı gruplarda sırasıyla %25, %46, %58 ve %67 oranlarında görüntülenebildiği belirtilmiştir (8). Diğer bir çalışmada, 11-13 haftalarda, prenatal tanı alanında çalışan 10 yıllık deneyimli hekim tarafından, kardiyak defektler dört odacık ve çıkış yolları B-mod’da ve renkli Doppler kullanılarak taranmış ve majör konjenital kalp anomalilerinin %84’ü (32/38) yakalanmıştır (13). Yüksek riskli hasta grubunda koriyon villus biyopsisi öncesinde transabdominal yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak, prenatal tanı alanında eğitim görmüş obstetrisyen tarafından yapılan fetal ekokardiyografinin (abdominal situs ve kalbin pozisyonu, dört odacık görüntüsünde atriyoventriküler kapakların insersiyonu ve renkli Doppler ile ventriküllerin eşit doluşunun değerlendirilmesi, renkli Doppler ile aorta ve ana pulmoner arterin çaprazlaştığının -X bulgusu- ve aortik ark ve duktus arteriyozusta ileri akımın -V bulgusu- ve bu iki damarın benzer büyüklükte olduğunun gösterilmesi) doğruluğunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, vakaların %95’inden fazlasında kalbin transabdominal ultrasonografik incelemesinin başarılı olduğu ve majör kalp anomalilerinin %90’ından fazlasının tanınabildiği ortaya konmuştur (34). Sonuç olarak, ilk üçayda eğitimli ve deneyimli ellerde kalbin detaylı incelenmesi ve majör kalp anomalilerinin yüksek oranda tanınması mümkündür; rutin popülasyon taramalarında ise yüksek riskli grubun belirlenip uzmanlara yönlendirilmesi sağlayacak yöntemlerin kullanılması bu grupta kalp anomalilerinin yakalanma oranını arttıracaktır.

Kalp anomalileri için yüksek riskli grubun belirlenmesinde, maternal öykünün (ailede kalp anomalisi öyküsü, diyabet ve ilaç kullanımı) yanı sıra ES ve diğer ‘anöploidi belirteçleri’ önem taşımaktadır. Artmış ES’nin kromozomal anomali varlığından bağımsız olarak kalp anomalileri ile ilişkisi pek çok çalışmada ortaya konmuş ve öploid fetuslarda ES arttıkça majör kardiyak anomali prevalansının da katlanarak arttığı gösterilmiştir (2,3). Yapılan bir meta-analizde öploid fetuslar için sınır değer 99. persantil alındığında kalp anomalilerinin yakalanma oranı %23 olarak bildirilmiştir (35). Syngelaki ve ark.’nın çalışmasında, öploid ve majör kalp anomalisi olan fetusların %35’inde ES’nin 95. persantilin üzerinde olduğu, birinci üçayda tanı alan grupta bu oranın %65, ikinci üçayda tanı alan grupta ise %15 olduğu bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada, ES'si 2.5 mm’nin altında olan fetuslarda ilk üçayda kalp anomalilerinin %38’inin, 2.5 mm ve üzerinde olanlarda ise %98’inin saptanabildiği belirtilmiştir (13). Dolayısıyla, ES ölçümü kalp anomalileri açısından yüksek riskli grubun belirlenmesi ve erken dönemde tanı oranların arttırılmasında etkili bir metoddur.

Kalp anomalileriyle ilişkili diğer iki anöploidi belirteci duktus venozusta anormal kan akımı ve triküspid yetersizliğidir. Kromozomları normal fakat ES’si artmış (>95. persantil) olan fetuslarda duktus venozusta kan akımının değerlendirildiği sekiz çalışmanın verileri birleştirildiğinde, majör kalp anomalisi olan fetusların %87’sinde, kalp anomalisi olmayan fetusların ise %19’unda duktus venozus Doppler’inde anormal kan akımı görüldüğü bildirilmiştir (36). Başka bir çalışmada aynı grup hastada, duktus venozus Doppler’inde ‘a’ dalgası yokluğu ya da ters ‘a’ dalgasının majör kardiyak anomali olasılığını üç kat arttırdığı, normal Doppler incelemesinin ise riski yarıya indirdiği belirtilmiştir (37). Kromozomları ve ES’si normal olan fetuslarda duktus venozusun değerlendirildiği bir çalışmada majör kalp anomalisi olan 12 fetusun hepsinde kan akımı normal bulunmuş; buna karşılık, başka bir çalışmada kalp anomalisi olan fetusların %16’sında anormal kan akımı saptanmış, ayrıca ES’si normal fakat duktus venozus Doppler’i anormal olan grupta yer alan beş hastanın dördünde sağ kalp anomalisi tespit edildiği belirtilmiştir (38,39). 11-13 hafta tarama testi yapılan 40 000’in üzerinde vakada duktus venozus incelemesinin kalp anomalilerinin tanınma oranlarını arttırıp arttırmadığını sınayan kapsamlı bir çalışmada (Syngelaki ve ark.’nın serisi), ters ‘a’ dalgası majör kardiyak defekti olan 85 vakanın %28’inde, kardiyak defekti olmayan 40 905 vakanın ise %2’sinde saptanmış, 95. persantilin ve 99. persantilin üzerinde ES için ise oranlar sırasıyla %35 ve %5, %21 ve %1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca kardiyak anomalisi olan ve ES’si 95. persantilin üzerinde olan 30 fetusun 14’ünde (%47), ES’si 95. persantilde ya da altında olan 55 kardiyak anomalili fetusun ise 10’unda (%18) ters ‘a’ dalgası görülmüştür. Ters ‘a’ dalgası, daha önce bahsettiğimiz bir çalışmanın aksine, herhangibir kalp anomalisi grubuyla ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, majör kalp anomalisi olan fetusların ES’si normal olan grubunda da duktus venozusta anormal kan akımının görülebildiğini, dolayısıyla ES’ye ek olarak duktus venozusun da değerlendirilmesinin kardiyak anomali taramasının performansını arttırdığını (yaklaşık %10 oranında) göstermektedir (40). ES’si artmış ve karyotipi normal olan fetuslarda duktus venozus pulsatilite indeksinin (DV-PIV) konjenital kalp anomalilerinin tanısı açısından prediktif değerini araştıran bir çalışmada ise, ES’si artmış olan 318 fetusun %42’sinde DV-PIV 95. persantilin üzerinde bulunmuş, %30’unda ise ‘a’ dalgası anormal olarak değerlendirilmiştir. Kalp anomalisi olan ve ES’si artmış olan 33 fetusun ise, 24’ünde anormal DV-PIV, 18’inde ise anormal ‘a’ dalgası bulunmuştur; dolayısıyla anormal DV-PIV ve anormal ‘a’ dalgasının yakalama oranları sırasıyla %73 ve %55’tir. Ayrıca, medyan DV-PIV MoM değerinin kardiyak anomalisi olan fetuslarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve anormal DV-PIV değerlerinin kalp anomalisi riskini anlamlı derecede arttırdığı, ES ve DV-PIV’ye göre düzeltmeler yapıldıktan sonra ise anormal ‘a’ dalgası varlığının kalp anomalisi prediksiyonuna katkıda bulunmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, DV-PIV değerlendirmesi kalp anomalisi açısından risk değerlendirmesinde yararlı olabilir (41).

Triküspid yetersizliği, duktus venozusta anormal kan akımına benzer şekilde majör kalp anomalisi olan fetuslarda olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Kromozomları normal olan ve kardiyak anomalisi olan fetuslarda triküspid yetersizliğinin sıklığı %47, kardiyak anomalisi olmayanlarda ise %5.6 olarak bildirilmiş ve triküspid yetersizliği saptanması halinde kardiyak anomali olasılığının sekiz kat arttığı belirtilmiştir (42). Yukarıda bahsedilen, duktus venozus Doppler’inin majör kardiyak anomali taramasındaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışma grubunda, triküspid yetersizliğinin performansı da araştırılmış ve majör kalp defekti olan vakaların %33’ünde, olmayanların ise %1.3’ünde triküspid yetersizliği bulunmuştur (43). Ayrıca ES artışı, triküspid yetersizliği ve duktus venozusta anormal kan akımı bulgularından herhangi birinin kardiyak anomalisi olan fetusların %58’inde, olmayanların ise %8’inde görüldüğü belirtilmiştir. Sonuç olarak, triküspid yetersizliğinin araştırılması da kardiyak anomali taramalarında başarı olasılığını arttırmaktadır. Triküspid kapağın gerek kromozomal anomali gerekse kardiyak anomali taraması amacıyla değerlendirilmesinin diğer bir olumlu yanı, aslında bir taraftan dört odacık görüntüsünün de değerlendirilebilmesidir. Hatta uygun kesit elde edilmişken renkli Doppler kullanılması ve transduserin hafifçe yukarı doğru hareket ettirilmesiyle büyük damarların çaprazlaşması ve aortik ve duktal arklardaki kan akımları değerlendirilebilir (34).

Kardiyak aks değerlendirmesi ikinci ve üçüncü ayda yapılan fetal kalp muayenelerinin bir parçasıdır ve bu gebelik dönemi için normal sınırlar sola doğru 45˚+ 20˚’dir. Çeşitli çalışmalarda fetal kardiyak aks ölçümünün konjenital kalp anomalileri için tarama aracı olarak kullanılabileceği ve sensitivitesinin %79.3, spesifisitesinin ise %97.6 olduğu bildirilmiştir (44,45,46). Gebeliğin 11+0 ve 14+6 haftalarında ardışık 100 fetusta fetal kardiyak aksın ölçüldüğü bir çalışmada, fetusların %20’sine hem transabdominal hem de transvajinal ultrasonografi yapılarak tümünde kardiyak aks ölçülebilmiş ve kardiyak anomalisi olmayan 94 fetusta ortalama 47.6˚+ 5.6˚ bulunmuştur. Sonuçlara göre iki standart sapma değeri <35˚ ve >60˚’dir ve bu değerlerin dışında kalanlar anormal olarak değerlendirilmiştir. Bunların yanında, kardiyak aks 11+0 ile 11+6 hafta arasındaki fetuslarda, 12+0 ile 14+6 hafta arasındaki fetuslara göre anlamlı olarak daha yüksek (levorotasyon) ölçülmüş; kalp anomalisi olan altı fetusun dördünde ise anormal bulunmuştur (47). Sonuç olarak, ilk üçay ve erken ikinci üçayda kardiyak aks değerlendirmesi kalp anomalisi açısından yüksek riskli grubun belirlenmesinde yardımcı olabilir, ancak daha geniş serilerde tarama açısından etkinliği sınanmalıdır.

Rutin popülasyon taramaları açısından bakıldığında, doğru yaklaşım, ES, triküspid yetersizliği ve duktus venozus kan akımı parametrelerinin biri ya da tercihen birkaçının değerlendirilerek yüksek risk grubunun belirlenip fetal ekokardiyografi için yönlendirilmesidir. Böylece, varsa anomali doğru şekilde tanınabilir ve aileye uygun danışma verilebilir. Ek olarak, ilk üçayda görülen tüm fetuslarda kardiyak anatomi ikinci üçayda mutlaka tekrar değerlendirilmelidir; bu şekilde, normal anatomi konfirme edilebilir, birinci üçayda saptanan anormal bulgular takip edilebilir ve erken dönemde atlanan anomaliler yakalanabilir (34).

***Batın duvarı ve gastrointestinal sistem anomalileri***

Omfalosel ve gastroşizis abdomenin gerek transvers gerekse sagital kesitinde tanısı oldukça kolay olan ve ‘her zaman tanınabilen anomaliler’ grubunda yer alan anomalilerdir. Syngelaki ve ark.’nın serisinde 60 omfalosel (50 vakada sadece bağırsak, 10 vakada ise karaciğer içeren omfalosel) ve 19 gastroşizis vakasının tamamı birinci üçayda tanınmıştır. 11-13 hafta tarama testi yapılan 57 119 tekiz gebeliğin değerlendirildiği bir çalışmada 150 fetusta (1/381) omfalosel saptanmış; karaciğer içeren omfalosel prevalansı 1/3360 olarak bildirilmiş, sadece bağırsak içeren omfalosel prevalansının ise fetusun BPM ölçümüne göre belirgin fark gösterdiği, 45.0-54.9 mm olan grupta 1/98, 55.0-64.9 mm olan grupta 1/798, 65.0-84.0 mm olan grupta ise 1/2073 olduğu belirtilmiştir (48). Hem karaciğer hem de sadece bağırsak içeren omfalosel gruplarında anöploidi oranı benzer bulunmuştur (sırasıyla, %52.9 ve %55.6). Karaciğer içeren omfaloseli olan ve gebeliğe devam eden dört öploid fetusun tamamında omfalosel doğuma kadar persiste etmiş; buna karşılık, sadece bağırsak içeren omfaloseli olan ve gebeliği devam eden 53 öploid fetusun 49’unda (%92.5) omfalosel 20. haftaya kadar kendiliğinden kaybolmuş ve sağlıklı doğumla sonuçlanmış, dört vakada ise doğuma kadar persiste etmiştir. Sonuç olarak, sadece bağırsak içeren omfaloseli olan ve karyotipi normal olan fetuslar için danışma verilirken bunun gelişimsel bir gecikme olduğu ve büyük olasılıkla birkaç hafta içinde kendiliğinden düzeleceği vurgulanmalıdır. Diğer bir çalışmada, ilk üçayda tanı konulan omfalosel vakaları diğer anomalilerle birlikte omfaloseli olan grup, artmış ES’si ve izole omfaloseli olan grup, son olarak da ES’si normal olan ve izole omfaloseli olan grup olmak üzere üç grupta ele alınmış; üçüncü grupta hiç anöploidi saptanmamış ve bu fetusların %58’inde omfalosel kaybolmuştur (49). Bu grupta yer alan fetusların çoğunda gebelik sonucunun olumlu olduğu, yaklaşık %60’ında omfaloselin kendiliğinden kaybolacağı ancak küçük bir bölümünde (%18) 16. haftada ek anomalilerin tespit edilebileceği, bu nedenle karyotip analizinin 16. hafta taraması sonrasına ertelenebileceği, diğer iki grupta ise anöploidi riskinin %70-80 civarında olması nedeniyle karyotip analizinin ilk üçayda yapılması gerektiği öne sürülmüştür. Gastroşizis ise anöploidi ile ilişkili değildir ve gebelik boyunca persiste eder. Mesanenin görülememesi ve alt batın ön duvarında yumuşak doku kitlesi izlenmesiyle karakterize olan mesane ekstrofisi ise hem Syngelaki ve ark.’nın serisindeki tek vakada, hem de diğer çalışmalardaki iki vakada ilk üçayda tanınamamıştır.

Gastrointestinal sistem anomalilerinden, Syngelaki ve ark.’nın serisinde iki duodenal atrezi ve bir barsak obstrüksiyonu vakası ilk üçayda tanınamamış; benzer şekilde, diğer çalışmalarda yer alan dört özofagus atrezisi ve bir anal atrezi vakası da ilk üçayda yakalanamamıştır. Bu grup anomalilerde tanı lezyonun proksimalinde barsak distansiyonu olması ve polihidramniyos gelişmesi gibi indirekt bulgularla koyulmakta ve bu bulgular genellikle 20. gebelik haftasından sonra yutulan amniyotik sıvı miktarının mide ve duodenumdan emilen sıvı miktarını aşmasıyla ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, ilk üçayda intraabdominal kist varlığıyla prezante olup sonradan intestinal malrotasyon, anal atrezi tanılarını alan vakalar bildirilmiştir (50).

İntraabdominal kistler başlıca gastrointestinal sistem (mezenter ya da omentum kistleri, intestinal duplikasyon kistleri, karaciğer ya da koledok kistleri, atrezi ya da obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan dilate barsak ansları) ya da genitoüriner sistemle (over kistleri, böbrek/sürrenal gland kistleri ya da urakus kistleri) ilişkilidir (17). Literatürde vaka bildirimi şeklinde birinci üçayda tanı konan intraabdominal kist olguları vardır ve çoğu gastrointestinal malformasyonlarla ilişkilidir. İlk üçayda intraabdominal kist saptanan beş fetusun antenatal seyir ve gebelik sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, 14-16 haftalarda yapılan erken ikinci üçay değerlendirmesinde hiçbirinde ek anomali saptanmamış, 18-22 haftalarda yapılan değerlendirmede üç vakada kistler tamamen kaybolmuş, iki vakada ise sebat etmiştir (50). Kisti sebat eden vakaların birinde, kist ciddi boyutlara ulaşması üzerine 19. haftada bir kez aspire edilmiş ve 20. haftadan sonra kaybolmuş ve doğum sonrası bir yıllık takipte sorun yaşanmamıştır. Diğer vakada ise hafifçe büyümekle birlikte terme kadar stabil seyretmiş, doğumdan sonra yedinci haftada bebekte tekrarlayan akoli atakları olması üzerine koledok kisti laparoskopik olarak çıkartılmıştır. Kisti kaybolan iki bebek doğum sonrası sorun yaşamamış ve yapılan ultrasonografide kist izlenmemiş; diğeri ise yedi aylıkken psödoobstrüksiyon nedeniyle opere edilmiş ve intestinal malrotasyon ve volvulus saptanmıştır. Benzer şekilde, 15. haftada abdominal kist görülüp sonradan intrauterin dönemde kaybolan iki intestinal malrotasyon vakası bildirilmiştir (51). Sonuç itibariyle, ilk üçayda görülen intraabdominal kistler genellikle izoledir, kendiliğinden kaybolabilir ya da stabil seyreder ve genellikle sonuçlar olumludur. Ancak kistin kaybolduğu vakalarda bile postnatal dönemde altta yatan ciddi malformasyonlar çıkabilir; bu nedenle, postnatal dönemde takip devam etmelidir (50).

***Üriner sistem anomalileri***

Mesanenin longitudinal çapının yedi mm ve üzerinde olması olarak tanımlanan megasistis ilk üçayda tanısı oldukça kolay olan ve sadece bağırsak içeren omfalosel gibi genellikle geçici olan bir bulgudur. Nitekim, Syngelaki ve ark.’nın serisindeki 29 vakanın tamamı, bu çalışmanın öncesinde yapılan 10 çalışmanın verilerinin analiz edilmesiyle oluşturulan seride yer alan altı vakanın tümü, Grande ve ark. nın serisindeki sekiz vakanın ise yedisi ilk üçayda yakalanmıştır (12,14). Megasistis vakalarının yaklaşık %30’u, başlıca trisomi 13 ve 18 olmak üzere anöploidi ile ilişkilidir; ayrıca mesane uzunluğu 7-15 mm arasında olan vakalarda anöploidi sıklığı %25, 15 mm’nin üzerinde olan vakalarda ise %10 olarak bildirilmiştir (52). Ek olarak, yapılan çalışmalarda mesane uzunluğu 15 mm’nin altındaki öploid fetusların %90’ında megasistisin kendiliğinden gerilediği, buna karşılık, 15 mm’nin üzerinde olan vakaların ise hiçbirinde gerilemediği ve ilerleyici obstrüktif üropati ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52,48). Mesanede düz kas hücrelerinin ve otonom innervasyonun gebeliğin 13. haftasından sonra gerçekleşmesi ve megasistis vakalarının çoğunun spontan düzelmesi, bu durumun obstrüksiyondan çok gelişimsel bir defektle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (53).

Renal anomalilerin ilk üçayda tanısı sıkıntılıdır. Syngelaki ve ark.’nın serisinde altı infantil polikistik böbrek vakasının ikisi birinci üçayda yakalanmış; renal agenezi, hidronefroz, multikistik displazi, çift toplayıcı sistemli böbrek vakalarının ise hiçbiri tanınmamıştır. Grande ve ark.’nın serisinde ise dört kistik böbrek vakasının biri ve 17 hidronefroz vakasının biri tanınmış, sekiz renal agenezi vakasının ise hiçbiri yakalanamamıştır. Bazı renal anomalilerin tanısı ilk üçayda mümkün olmayabilir; örneğin, üreter darlığı ve vezikoüreteral reflüye bağlı hidronefrozun görünür hale gelebilmesi için idrar üretiminin artması gerekir ve tanı sadece ikinci ya da üçüncü üçayda mümkün olabilir. Ayrıca, infantil polikistik böbrek vakalarında hastalığın tipi ve ağırlığıyla ilişkili olarak böbrekler üçüncü üçaya kadar tamamen normal görünebilir ya da ilk üçayda büyük ve hiperekojen böbreklerin izlenmesiyle tanı konabilir (17). Bilateral renal agenezide amniyotik sıvı miktarının 16. haftaya kadar normal olması, ayrıca bu vakalarda renal fossada yer alan sürrenal glandların böbrek ile karıştırılması tanıyı güçleştirebilir. Sonuç itibariyle, ‘anomali kontrol listesi’ne mesanenin yanı sıra böbreklerin de eklenmesi ve transvajinal ultrasonografinin daha yaygın kullanılmasıyla bazı böbrek anomalilerinin tanınabilirliği arttırılabilir.

***İskelet sistemi anomalileri***

Ölümcül iskelet displazilerinin artmış ES ile ilişkili olması ilk üçayda tanınabilirliklerini arttırmaktadır. Nitekim, Syngelaki ve ark.’nın serisindeki altı vakanın üçünde ES fazla bulunmuş ve üç vakaya (%50) ilk üçayda tanı koyulmuştur. Grande ve ark.’nın serisinde ise yedi iskelet displazisi olan fetusun dördünde hem artmış ES hem de anormal duktus venozus kan akımı, birinde ise tek başına artmış ES saptanmış; toplam yedi vakanın altısı (%86) ilk üçayda yakalanmıştır. Birinci üçayda tanı koyulan iskelet displazisi vakalarının retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada, 10 farklı iskelet displazisinden oluşan 15 vaka bulunmuş, kesin ve doğru tanı sadece aile öyküsü olanlara ve birer tanatoforik displazi ve Roberts sendromu vakasına koyulabilmiştir (54). Erken gebelikte iskelet displazisi düşündüren ortak bulgular kısa femur, anormal kafa şekli ve mineralizasyonu, ayrıca anormal profil ve toraks olarak özetlenmiş; ayrıca, ilk üçay sonrasında iskelet displazisi saptanan vakalarda ES’nin artmış olduğu belirtilmiştir. Ölümcül iskelet displazilerinin erken gebelikte tanısı mümkündür ve ‘birinci üçay anomali taramasının’ yaygınlaşmasıyla artacaktır; ancak doğru tanının konması ve tekrarlama olasılığının netleştirilmesi açısından detaylı postnatal patolojik ve radyolojik inceleme gereklidir ve erken dönemde terminasyon kesin tanı konmasını güçleştirebilir (12,54).

İlk üçayda tanısı bildirilen diğer iskelet sistemi anomalileri ve yakalanma oranları kabaca şöyledir: Syngelaki ve ark.’nın çalışmasında uzun kemik kısalığı olan dört vakanın ikisi (%50), el ya da ayak yokluğu olan dokuz vakanın yedisi (%78), 20 polidaktili vakasının 12’si (%60) ilk üçayda tanınmış; 26 tek taraflı talipes vakasının, 12 bilateral talipes vakasının ve iki artrogripozis vakasının ise hiçbiri ilk üçayda yakalanmamıştır. Grande ve ark.’nın çalışmasında ise yedi ekstremite redüksiyon anomalisi vakasının dördü (%57) ve polidaktili, sindaktili ve talipes gibi daha minör anomalilerin ise %9’u ilk üçayda tanınabilmiştir. Anomali ‘kontrol listesinde’ yer alan parametreler ve anomalilerin kromozomal anomali belirteçleriyle ilişkileri iskelet sistemi anomalilerinin de tanınabilirliğinde etkilidir.

**İlk üçayda fetal biyometri**

İlk üçay ultrasonografisinin amaçlarından biri de gebelik yaşının belirlenmesidir ve erken gebelikte gestasyonel yaşın belirlenmesi için genellikle BPM ölçümü kullanılmaktadır. BPM için geliştirilmiş pek çok formül olmakla birlikte en sık Robinson (1975) ve Hadlock (1992) tarafından oluşturulanlar kullanılmaktadır. Bu eğriler geliştirilirken fetal büyümenin gebeliğin ilk yarısında maternal ve fetal karakteristiklerden bağımsız olarak ‘uniform’ bir patern izlediği varsayılmıştır; nitekim, bu dönemde ölçüm hatalarının ve bireysel farklılıkların minimal olması nedeniyle ultrasonografinin gestasyonel yaşın belirlenmesi açısından son adet tarihinden daha güvenilir olduğu ortaya konmuştur (55). Pexsters ve ark., son adet tarihi bilinen ve emin olunan, ayrıca gebelik sonuçları normal olan 3710 tekiz gebeliğin BPM ölçümlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle elde ettikleri yeni BPM eğrilerinin Robinson ve Hadlock’un eğrilerinden anlamlı derecede farklı olduğunu ve bu farkın özellikle ilk üçayın başlangıcında (sekiz hafta öncesinde) ve bitiminde belirgin olduğunu bildirmişlerdir (56). Aradaki farkın Robinson ve Hadlock’un çalışma gruplarının küçük olmasından ve kendi serilerinde son yıllarda teknolojinin ilerlemesiyle embriyo ve fetusun daha net tanımlanabildiği yüksek çözünürlüklü cihazların kullanılmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Ayrıca, etnik köken ve anne yaşının BPM ölçümlerini anlamlı olarak etkilediği gösterilmiştir (57). Daha doğru değerlendirme için etnik köken ve anne yaşının dikkate alınmasının yanı sıra maternal boy, vücut-kitle indeksi, antropometrik ölçümler ve sigara kullanımı öyküsünün de BPM ölçümlerine etkisinin prospektif çalışmalarla araştırılması ve eğrilerin farklı popülasyonlar için demografik karakteristikler gözetilerek oluşturulması önerilmiştir (56,57).

Oniki-ondört hafta arasında gestasyonel yaşın belirlenmesinde Selbing ve Kjessler (1984) tarafından oluşturulan bir bipariyetal çap (BPÇ) formülü ve Mul ve ark.‘nın (1996) oluşturduğu iki BPÇ formülünün (formül a ve b) en iyi performansı gösterdiği saptanmıştır (58). Ardından bu üç BPÇ formülü, 167 tekiz in-vitro fertilizasyon (IVF) gebeliğinde 21 BPM formülüyle karşılaştırılmış ve BPÇ formülleri tesadüfi ölçüm hatalarının (random measurement error) çok daha az olması nedeniyle gestasyonel yaşın belirlenmesinde BPM formüllerine göre daha üstün bulunmuştur (59). BPM formüllerinin tesadüfi ölçüm hatalarının daha fazla olması ise BPM ölçümlerinin fetal pozisyonla ilişkili olmaları nedeniyle tekrarlanmalarının daha güç olması şeklinde yorumlanmıştır. Öte yandan, başka bir çalışmada mevcut BPM ve BPÇ formüllerini kullanmak yerine öncelikle 331 IVF gebeliğinde tek operatör tarafından BPM, BPÇ, baş çevresi (BÇ) ve karın çevresi (KÇ) ölçülüp yeni eğriler oluşturulmuş ve daha sonra aynı operatör tarafından termde spontan doğum yapan 3367 normal gebelikte aynı ölçümler yapılarak gestasyonel yaşın ve tahmini doğum zamanının belirlenmesi açısından performansları sınanmıştır. Bu seride, hem BPM ve hem de BPÇ ölçümlerinin tekrarlanabilirliklerinin yüksek olduğu ve tahmini doğum tarihini belirlemede BÇ ve KÇ ölçümlerine göre anlamlı olarak daha etkin oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, BPM ölçümünün hem sistematik hem de tesadüfi ölçüm hatası diğer tüm biyometrik ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (60).

Gestasyonel yaşın doğru belirlenmesi klinik uygulamada tarama testlerinin doğru zamanda planlanması, fetal büyümenin değerlendirilmesi ve takibi ve özellikle iatrojenik preterm doğumların ve miad aşımında indüksiyonun zamanlanması açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, güncel ve uygulanacak popülasyonun demografik özelliklerini dikkate alan, bir anlamda ‘bireyselleştirilmiş’ büyüme eğrilerine gereksinim vardır. Ayrıca yapılan çalışmalarda ilk üçayda yapılan BPM ölçümlerinin doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu, tahmini doğum zamanı ilk üçayda yapılan ölçümde yedi günden fazla fark olması nedeniyle ertelenen grupta düşük doğum ağırlığı riskinin arttığı ve benzer şekilde ciddi makrozomisi olan yenidoğanların ilk üçayda ölçülen ve beklenen BPM farklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (61,62,63). Diğer bir deyişle, büyüme kısıtlılığı ve makrozomi ilk üçayda da doğru BPM ölçümüyle tanınabilir.

Birinci üçayda BPM dışında BPÇ, BÇ, KÇ, femur ve humerus uzunluklarının da ölçümü yapılmalıdır. Bu ölçümlerin yapılması büyümenin değerlendirilmesinin yanı sıra dolaylı olarak ilgili fetal yapıların değerlendirilmesini de sağlayarak fetal anomalilerin tanınma olasılığını arttıracaktır. Ayrıca, açık spina bifidalı fetuslarda arka fossa bulgularına ek olarak, bipariyetal çapın -muhtemelen beyin-omurilik sıvısı sızıntısıyla ilişkili olarak- normal fetuslara göre daha küçük ve ortalama 10. persantil civarında olduğu bildirilmiştir (26). Bunun yanı sıra, ilk üçayda menstrüel yaş aksine BPM ile humerus, ulna, femur, tibia ve ayak uzunlukları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ve iskelet displazileri açısından yüksek riskli gebelerde uzun kemik ölçümlerinin BPM’ye göre saptanan gebelik haftası referans alınarak değerlendirilmesi tanıda yardımcı olabilir (64,65).

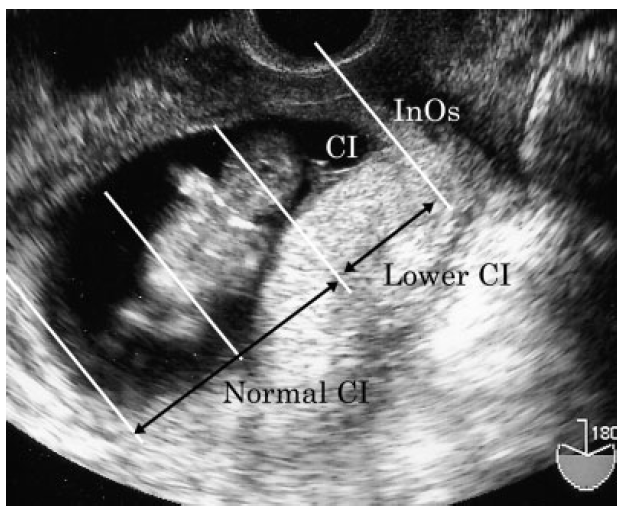
**İlk üçayda plasenta ve umbilikal kordon anomalileri**

Plasenta ve umbilikal kordon gebeliğin sekizinci haftasından itibaren net olarak izlenebilir ve ilk üçayda patolojilerin bir bölümü tanınabilir. Plasentanın lokalizasyonu, serviksle ilişkisi, yapısı, umbilikal kordonun insersiyon yeri ve kordondaki damar sayısı 11-13 hafta taraması sırasında değerlendirilebilir.

Umbilikal kordondaki damar sayısı, fetal abdomen alt bölümünün mesane ve umbilikus hizasında oblik-transvers kesitinde renkli Doppler ile mesanenin her iki yanında iki umbilikal arterin izlenmesi ve damarların kordonda devamlılığının gösterilmesiyle kontrol edilir. Tek umbilikal arter (TUA) kromozom hastalıkları, başta kalp ve böbrek anomalileri olmak üzere yapısal anomaliler ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir. İlk üçayda koriyon villus örneklemesi öncesinde 717 fetusta umbilikal kordon damar sayısına bakılmış ve kromozomları normal olan fetusların %3’ünde, trizomi 21’li fetusların %11’inde, trizomi 18’li fetusların %78’inde, diğer kromozom anomalileri olan fetusların ise %10’unda TUA saptanmıştır. TUA saptanan fetusların (çalışma grubu karyotipleme yapılacak olan fetuslardan oluştuğu için yüksek riskli grup) %50’sinde kromozom anomalisi bulunmuş; ikinci-üçüncü üçayda tanınan fetuslarda ise kromozomal anomali insidansı %8 olarak bildirilmiştir. Ayrıca kromozomları normal ya da anormal olan ve TUA’i olan fetuslarda başta omfalosel ve megasistis olmak üzere majör yapısal anomaliler, iki umbilikal arteri olan fetuslara göre daha sık görülmüştür. Bu çalışmada ek olarak, ilk üçay kromozomal anomali taraması yapılan fetuslarda TUA saptanmasının trizomi 21 riskini arttırmadığı, buna karşılık, trizomi 18 riskini yedi kat arttırdığı saptanmıştır. Trizomi 18, çoğu ilk üçayda, bir bölümü de ikinci üçayda saptanabilen yapısal anomalilerle ilişkilidir; bu nedenle, ilk üçayda izole TUA bulunması halinde karyotipleme endikasyonu tartışmalı olmakla birlikte, fetus, trizomi 18’le ilişkili anomaliler açısından detaylı olarak incelenmelidir (66).

İlk üçayda tanısı bildirilen diğer bir anomali de kordon kistleridir. Nedenleri kesin bilinmemekle birlikte embriyonik artık, amniyotik inklüzyon kisti ya da Wharton jelinin mukoid dejenerasyonuna bağlı psödokist olabilecekleri, ayrıca genellikle kordonda sarmallaşmanın ve fizyolojik barsak herniasyonun başladığı zamanlarda izlendiği için kordon damarlarında hidrostatik basınç artışına bağlı gelişen psödokist olabilecekleri öne sürülmüştür (17). Kordon kistlerinin çoğu ikinci üçayda kaybolmaktadır ve yapılan çalışmaların çoğunda, tek ve izole kordon kistlerinin genellikle geçici ve prognozlarının iyi olduğu, multipl ve sebat eden kordon kistlerinin ise başta trizomi 18 olmak üzere kromozom anomalileriyle ilişkili olabilecekleri bildirilmiştir (67).

Gebeliğin 9-11 haftalarında transvajinal ultrasonografiyle kordonun plasentaya insersiyon yerinin araştırıldığı bir çalışmada 340 vakanın %94’ünde kordon insersiyon yeri görüntülenebilmiştir. Uterus fundus ile servikal internal os arasında üç eşit bölüme ayrılmış ve kordon insersiyon yeri uterusun alt 1/3 bölümünde yer alan vakalarda, doğum sırasında aşağı yerleşimli plasenta, velamentöz ya da marjinal insersiyon ve plasenta anomalilerinin, kordon insersiyon yeri orta ya da üst 1/3 kısımda yer alan gruplara göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır (Resim 7) (68). Dolayısıyla, ilk üçayda kordon insersiyon yerine bakılarak plasenta ve kordon insersiyon anomalileri açısından yüksek riskli grup belirlenip antenatal takip planlanabilir.



**Resim 7.** Transvajinal ultrasonografi ile 11. haftada umbilikal kordon insersiyonunun uterus arka duvarı alt 1/3 bölümünde yer aldığı izlenmekte. Uterus subjektif olarak fundus ile servikal internal os arasında üç eşit bölüme ayrılmış durumda ve kordon insersiyonunun (CI) üst ya da orta 1/3’lik bölümde yer alması normal, alt 1/3’lik bölümde yer alması ise aşağı yerleşimli olarak nitelenmekte. (Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T.Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Aug;28(2):183-6.)

Plasental adhezyon anomalileriyle ilgili ilk üçay sonografi bulguları, vaka bildirimleri ve retrospektif vaka serilerinde, gestasyonel kesenin aşağı yerleşimli olması, uterin skara yapışık olması, skar bölgesinde miyometriyumun daha ince olması ve plasenta içinde lakün adı verilen multipl hipoekoik ve anekoik alanların izlenmesi olarak bildirilmiştir (69,70). Plasenta adhezyon anomalileri ile ilgili prospektif seriler yoktur. Bu araştırmaların yapılması muhtemelen değerli sonuçlar verecektir.

Molar gebeliklerde plasenta karakteristik olarak multikistik görünümdedir; ancak, ilk üçayda hidropik değişikliklerin daha az belirgin olması nedeniyle tanı daha zordur. Nitekim, ilk üçayda komplet mollerin %80’inin, buna karşılık, parsiyel mol gebeliklerinin yaklaşık %30’unun tanınabildiği bildirilmiştir. Ayrıca, 13. gebelik haftasından önce bazı parsiyel mol gebeliklerinde sadece plasenta büyük görünüp kistik değişiklikler minimal olabilir ya da hiç olmayabilir. Molar gebeliklerin artık daha erken gebelik dönemlerinde boşaltılmaları nedeniyle, histopatolojik tanı kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesinin gerektiği, ayrıca belirgin hidropik villöz değişikliklerin non-molar kromozom anomalileri, non-molar düşükler ve plasental mezenkimal displazilerde de izlenebileceği belirtilmiştir. Ek olarak, ultrasonografide mol olabileceği düşünülen vakaların yaklaşık %50’sinde histopatolojik tanı, non-molar hidropik abortus olarak rapor edilmektedir (71).

Dizigotik ikiz gebelik ve ikiz eşinin komplet ya da parsiyel mol olması halinde tanı zorlayıcı olabilir. Erken gebelikte ikiz eşi komplet mol olan gebeliklerde molar plasenta normal plasentayı kısmen saklayabilir; gebelik ilerledikçe molar değişiklikler belirginleşir ve normal fetusun yanı sıra birbirine komşu fakat ayrı, biri normal biri hidropik iki ayrı plasentanın izlenmesiyle tanı kolaylaşır. Plasental mezenkimal displazide, sonografik olarak plasenta kalın olup içinde hipoekoik alanlar izlenmektedir ve ayırıcı tanısında ikiz gebelik ve ikiz eşinde komplet mol, parsiyel mol ve koriyoanjioma akla gelmelidir (72). Plasental mezenkimal displazi, fetusta Beckwith-Wiedemann sendromu ya da fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabilir ve fetal kayıp riski artmıştır.

İlk üçayda plasenta volümünün baş-popo mesafesine oranlanmasıyla elde edilen ve plasental oran (plasental quotient, PQ) olarak adlandırılan parametre, plasentanın fetus için büyük ya da küçük olmasını değerlendirir ve plasenta volümünün küçük olmasının preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı gelişimi ile ilişkili olduğu, ayrıca prediktif değerinin uterin arter Doppler bulgularına benzer olduğu gösterilmiştir (73,74).

**İlk üçayda uterin arter Doppler ultrasonografisi**

Preeklampsi (PE), gebeliklerin %2’sini etkiler ve perinatal ve maternal mortalite ve morbiditenin majör nedenlerinden biridir (75,76,77). Gebelikte spiral arterler düşük dirençli kanallara dönüşerek üçüncü üçayda fetoplasental ünitedeki kan akımının gebe olmayan uterusa göre 10 kat artmasını sağlarlar. Bu dönüşüm spiral arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonu ile ilişkilidir ve etap etap oluşur. İlk faz sekizinci gebelik haftasında başlayıp 10. haftaya kadar sürer; ikinci faz ise 14-24 hafta arasında gerçekleşir (78). PE’de trofoblastik invazyon kusuru vardır ve bu kusur özellikle erken dönemde ortaya çıkan ve preterm doğum gerektiren PE olgularında belirgindir (79). Yapılan çalışmalarda, uterin arter Doppler indekslerinin ilk üçayda trofoblastik invazyonun derecesini yansıttığı gösterilmiştir(80); ayrıca trofoblastik invazyonun birinci üçayda maksimum derecede olduğunun gözlenmesi de uterin arter Doppler bulgularının ilk üçayda değerlendirilmesini desteklemektedir (81).

Birinci üçayda uterin arter Doppler incelemesi transabdominal yoldan vakaların %99’unda yapılabilmiştir. Uterus ve servikal kanalın sagital kesitinin elde edilmesinin ardından transduser her iki yana yönlendirilerek renkli Doppler ile serviks ve uterusun lateralinde internal servikal os hizasında uterin arterler görüntülenebilir ve ‘sampling gate’ 2 mm’ye ayarlanıp insonasyon açısının 50 derecenin altında olmasına dikkat edilerek spektral Doppler ile dalga formu elde edilebilir (82). PE prediksiyonu için direnç artışını gösteren pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) ölçümleri ya da diyastolik çentik varlığı araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda sürekli değişkenler olan ve direnci ‘ölçmeye’ olanak veren PI ve RI kullanılmıştır; unilateral ya da bilateral çentik varlığı ise subjektif olması ve özellikle ilk üçayda prevalansının yüksek olması nedeniyle daha geri plandadır. Transabdominal ve transvajinal Doppler ultrasonografiyle 11-13 hafta arasında elde edilen uterin arter PI değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, transabdominal yoldan ölçülen ortalama PI 1.83, transvajinal yoldan ölçülen ortalama PI ise 1.98 bulunmuş ve aralarında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca her iki yaklaşımla ölçülen PI değerlerinin BPM arttıkça azaldığı gösterilmiştir (83).

İlk üçayda preeklampsi prediksiyonu için, tek başına ya da maternal karakteristikler, biyofiziksel ya da biyokimyasal parametrelerle birlikte uterin arter Doppler bulgularının performansını sınayan pek çok çalışma vardır. Anormal uterin arter Doppler bulgularına dayanılarak PE riskinin yüksek olduğu belirlenen hasta grubuna asetil salisilik asit (ASA) verilmesinin preeklampsi insidansına etkisinin değerlendirildiği dokuz randomize-kontrollü çalışmanın meta-analizinde, 16 hafta ve öncesinde başlanan ASA tedavisiyle PE için göreceli risk 0.48, 17-19 hafta arasında başlanması halinde 0.55, 20 hafta ve sonrasında başlanması halinde ise 0.82 olarak bulunmuştur. Ayrıca 16 hafta ve öncesinde ASA başlandığında ağır PE için göreceli risk 0.10, gestasyonel hipertansiyon için 0.31, fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) için ise 0.51 olarak bildirilmiştir (84). Dolayısıyla, yüksek risk grubunun ikinci üçay yerine ilk üçayda belirlenmesi, ‘önleyici tedavi’nin etkinliğini arttıracaktır. Martin ve ark. tarafından 3045 gebenin 11-14 hafta arasında değerlendirildiği çalışmada, uterin arter ortalama PI 95. persantil değerinin 2.35 olduğu saptanmıştır. Bu seride, 95. persantil üzerinde ortalama uterin arter PI değerinin fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) ile birlikte olan ya da olmayan PE açısından sensitivitesinin %27, tek başına FBK için sensitivitesinin ise %12 olduğu; 34 haftadan önce doğum gerektiren PE ve FBK olguları için ise sensitivitesinin sırasıyla %50 ve %24 olduğu bildirilmiştir (85). Yirmiüçüncü gebelik haftasında yapılan uterin arter ortalama PI için sınır değer 95. persantil olarak alındığında ise, FBK ile birlikte olan ya da olmayan PE için sensitivite %41, tek başına FBK için %16 olarak; 34 haftadan önce doğum gerektiren PE ve FBK için ise sırasıyla %81 ve %63 olarak bildirilmiştir (86). Sonuç itibariyle, ilk üçayda 95. persantilin üzerinde uterin arter ortalama pulsatilite indeksinin PE ve FBK prediksiyonu açısından sensitivitesi 22-24 haftada yapılan değerlendirmeye göre daha düşüktür ve 34 haftadan önce doğum gerektiren ve mortalite/morbiditeden asıl sorumlu olan PE/FBK olgularının prediksiyonu her iki gebelik döneminde tüm PE/FBK olgularının prediksiyonuna göre daha başarılıdır.

İlk üçayda maternal karakteristiklerle birlikte uterin arter PI’nın PE taramasındaki performansının 6015 gebede araştırıldığı bir çalışmada, PE prediksiyonuna ırk, vücut-kitle indeksi, kişisel ve ailede PE öyküsünün yanında uterin arter PI’nın anlamlı katkıda bulunduğu ve maternal karakteristikler ve uterin arter PI ile kombine edildiğinde %10 yanlış pozitiflik oranıyla tüm PE olgularının %62’sinin, 34 haftadan önce doğum gerektiren PE olgularının ise %82’sinin öngörülebileceği sonucuna ulaşılmıştır (82). Poon ve ark. ise 8366 hastada erken PE (34 haftadan önce doğum gerektiren), geç PE (34 haftadan sonra doğum gerektiren) ve gestasyonel hipertansiyon taramasında maternal faktörlerin (yaş, ırk, hastalık öyküsü, kişisel ve ailede PE öyküsü, parite, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, konsepsiyon şekli, vücut-kitle indeksi) ve ek olarak uterin arter Doppler bulgularından her iki tarafın ortalama PI değerinin, pulsatilite indekslerinden düşük olanının ve yüksek olanının performanslarını değerlendirmişlerdir. Her üç PI değeri de erken ve geç PE gelişen grupta kontrol grubuna göre yüksek, ayrıca erken PE gelişen grupta geç PE gelişen gruba göre yüksek bulunmuştur. Gestasyonel hipertansiyon gelişen grupta ise sadece en düşük uterin arter PI değeri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ortalama, en düşük ve en yüksek uterin arter PI değerleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın en iyi tarama performansı en düşük PI değeri ile elde edilmiştir. Ek olarak, %10 yanlış pozitiflik oranı için sadece maternal faktörlerle erken PE vakalarının %47’si, maternal faktörlere en düşük uterin arter PI değerinin de eklenmesiyle %81’i yakalanabilmiştir. Geç PE ve gestasyonel hipertansiyon gruplarında ise, yakalama oranı Doppler bulgularının eklenmesiyle, sırasıyla, %41’den %45’e ve %31’den %35’e yükselmiştir (87). Bu çalışmada, en iyi performansın en düşük uterin arter PI değeri ile elde edilmesi, en düşük PI değerine sahip damarın muhtemelen plasenta tarafındaki damar olması, bu nedenle trofoblastik invazyon derecesini daha doğru yansıtmasıyla açıklanmıştır. Buna karşılık, 6221 hastanın dahil edildiği başka bir geniş kapsamlı çalışmada en düşük, en yüksek ve ortalama uterin arter PI değerlerinin tarama sensitivitesi açısından benzer olduğu sonucuna varılmıştır (88). Aynı hasta grubunda ortalama kan basıncı erken PE, geç PE ve gestasyonel hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ayrıca maternal faktörler ve en düşük uterin arter PI değerine ortalama kan basıncı da eklendiğinde %10 yanlış pozitiflik oranıyla tahmin edilen yakalama oranı erken PE için %89, geç PE için %57, gestasyonel hipertansiyon için ise %50 olarak hesaplanmıştır (89). Sonuç itibariyle, 11-13 haftada rutin Down sendromu ve anomali taramasıyla birlikte basitçe ve maliyeti arttırmaksızın maternal öykü alınması, uterin arter Doppler değerlendirmesi ve kan basıncı ölçümünden oluşan algoritmayla özellikle 34. haftadan önce doğum gerektiren erken başlangıçlı preeklampsi olgularının yaklaşık %90’ı öngörülebilir. Ayrıca, maternal karakteristikler, uterin arter Doppler bulguları ve kan basıncına ek olarak gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), plasental büyüme faktörü (PLGF), plasental protein-13 (PP13), inhibin-A, aktivin-A, çözünebilir endoglin (sEng), pentraksin-3, P-selektin gibi biyokimyasal parametrelerin eklenmesiyle erken PE için %5 yanlış pozitiflik oranıyla %90 yakalama oranına erişilebilir (89,90,91).

PE prediksiyonunda etkinliği sınanan diğer bir parametre de ilk ve ikinci üçayda ölçülen uterin arter PI değerlerindeki ve kan akım paternlerindeki değişimdir. Gomez ve ark., 870 tekiz gebelikte hem 11-14 hafta arasında hem de 19-22 hafta arasında uterin arterleri Doppler ile değerlendirmiş ve ortalama PI yanında bilateral çentik varlığını araştırmışlardır. Gestasyonel hipertansiyon, PE ya da FBK komplikasyonlarından herhangi birinin geliştiği grupta her iki üçayda uterin arter ortalama PI ve bilateral çentik prevalansı normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca komplikasyon gelişen grupta, sebat eden bilateral çentik bulgusu sıklığı (%30 ve %8), ilk üçayda uterin arter ortalama PI’ı anormal (>95. persantil) olup ikinci üçayda normal olanların sıklığı (%14 ve %4) ve ilk üçayda uterin arter ortalama PI’ı normal olup ikinci üçayda anormal olanların sıklığı (%13 ve %4) normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında, hem ilk hem de ikinci üçayda uterin arter ortalama PI değerleri anormal olan grubun olumsuz sonuçlar açısından en riskli grubu (göreceli risk 10.7) oluşturduğu; bilateral çentik bulgusu sebat eden ya da uterin arter ortalama PI’ı bir üçayda normal, diğerinde anormal olan grupların ise orta derecede risk grubunu (göreceli risk sırasıyla, 5.6 ve 5) oluşturduğu belirlenmiştir (92). Diğer bir çalışmada, preeklampsi açısından yüksek riskli 135 hastada 11-13 hafta ve 19-22 hafta arasında uterin arter kan akımları değerlendirilmiş ve her iki üçayda ortalama PI’ı 90. persantil üzerinde olan grupta ve ilk üçayda normal olup ikinci üçayda 90. persantil üzerinde olan grupta erken PE (<34 hafta) riski yüksek (göreceli risk sırasıyla, 21 ve 12) bulunmuştur. Ek olarak, ikinci üçay ortalama PI MoM değerinin birinci üçay MoM değerine oranının logaritması ile %25 yanlış pozitiflik oranı ile erken PE olgularının %100’ünü yakalayabileceği sonucuna varılmıştır (93). Her iki üçayda da uterin arter Doppler incelemesi yapılan en geniş kapsamlı çalışmalardan biri Plasencia ve ark. tarafından yapılan çalışmadır. Toplam 3107 vakanın incelendiği bu seride, normal sonuçlanan gebeliklerde ilk üçay ile ikinci üçay arasında uterin arter PI değerlerinde izlenen azalışın PE gelişen gebeliklere göre daha belirgin olduğu ve erken PE gelişen olguların %94’ünde, geç PE gelişen olguların %74’ünde, PE gelişmeyen olguların ise %37’sinde 21-24 hafta arasında da uterin arter PI’ın 90. persantil üzerinde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, maternal faktörler ve ilk üçay uterin arter PI’ına, ikinci üçay-ilk üçay PI oranının eklenmesiyle %5 yanlış pozitiflik oranıyla erken PE açısından %91 yakalama oranı elde edilebileceği bildirilmiştir (94). Retrospektif olarak 3549 tekiz gebeliğin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, erken PE (34 haftadan önce doğum gerektiren) ve preterm PE (37 haftadan önce doğum gerektiren) prediksiyonu açısından en iyi indeksin ilk üçay ve ikinci üçay uterin arter ortalama PI değerleri arasındaki fark olduğu belirtilmiştir (95).

Uterin arter Doppler incelemesi düşük doğum ağırlığı ve FBK prediksiyonu açısından ele alındığında, mevcut çalışmaların çoğunda düşük doğum ağırlığı ve plasental yetersizlikle ilişkili FBK ayrımının net olmaması, ayrıca tek başına FBK olan ve PE ile birlikte olan FBK olgularının ayrı ayrı değerlendirilmemesi nedeniyle sonuçları yorumlamak güçtür. Bu açıdan değerli bir çalışma Melchiorre ve ark. tarafından yapılmıştır. Düşük doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre doğum ağırlığının 10. persantilin altında olması olarak, fetal büyüme kısıtlılığı düşük doğum ağırlığına anormal fetal Doppler bulgularının eşlik etmesi olarak, preterm FBK ise 37 haftadan önce fetal endikasyonlarla doğum yapması gereken FBK olguları olarak tanımlanmıştır. Tekiz gebeliği olan 3010 hastada, 11-14 hafta arasında yapılan uterin arter Doppler’inde rezistans indeksinin ve bilateral çentik sıklığının değerlendirildiği bu çalışmada, düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanan gebeliklerde ortalama RI ve bilateral çentik prevalansı normal gebeliklere göre daha yüksek (sırasıyla, RI 0.74 ve 0.70; bilateral çentik prevalansı %56 ve %43) bulunmuştur. Ayrıca 90. persantil üzerinde ortalama RI değerinin sensitivitesi PE’nin eşlik etmediği düşük doğum ağırlığı, FBK ve preterm FBK vakaları için sırasıyla %14, %25, %38 olarak, PE’nin eşlik ettiği düşük doğum ağırlığı vakaları için ise %44 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla, Doppler indeksleri plasental patolojinin derecesiyle orantılı olarak artan performans göstermişlerdir (96). Öte yandan, PE olmayan ve düşük doğum ağırlığıyla (5. persantil altında) sonuçlanan 1536 gebeliğin ve düşük doğum ağırlığı olmayan 31 314 gebeliğin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük doğum ağırlıklı grupta uterin arter ortalama PI ve ortalama kan basıncı yüksek, serum PAPP-A, serbest beta-hCG, PLGF, PP13, ADAM12 (A Disintegrin And Metalloprotease) ve ES düşük bulunmuş; %10 yanlış pozitiflik oranı ile 11-13 haftada maternal faktörler, biyofizik ve biyokimyasal parametreler kombine edildiğinde 37 haftadan önce doğumla sonuçlanan düşük doğum ağırlığı vakaları ve termde doğumda sonuçlanan düşük doğum ağırlığı vakaları için tahmin edilen yakalama oranı sırasıyla %73 ve %46 olarak bildirilmiştir (97).

**İlk üçayda servikal uzunluk ölçümü**

Preterm doğum çocuklarda perinatal ölüm ve morbiditenin en başta gelen nedenidir ve mortalite ve morbiditenin çoğu 34 haftadan önce gerçekleşen doğumlarla ilişkilidir (98). Tekiz gebeliklerin yaklaşık %2’si 34. haftadan önce doğumla sonuçlanır ve bu doğumların üçte ikisi spontan preterm travay ya da erken membran rüptürü ile ilişkili, üçte biri ise çoğunluğu preeklampsi nedeniyle olmak üzere iyatrojeniktir (99). Yirmiüçüncü haftada yapılan servikal uzunluk ölçümünün preterm doğum prediksiyonundaki rolü tartışmasız olmakla birlikte daha erken gebelik haftalarında yapılan ölçümlerin değerlendirildiği çalışmalarda hem ölçüm yapılan gebelik dönemlerinin hem de preterm doğum tanımlarının farklı olması nedeniyle elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Öte yandan, ilk üçayda alt segment henüz büyüyen gestasyonel kese nedeniyle uterin korpusla birlikte distansiyona uğramadığından serviksin bir bölümü olarak algılanabilir ve gerçek internal servikal os ultrasonografi ile kolaylıkla tanınmayabilir (100). Vezikoservikal katlantı ve ekojenite farklılığı serviks ile alt segmentin ayırt edilmesinde yardımcı olabilir (101). Nitekim, 34 haftadan sonra doğum yapan 1492 hasta ve 34 haftadan önce doğum yapan 16 hastaya transvajinal yolla 11-13 hafta ve 20-24 haftada endoservikal uzunluk ölçümü ve ‘servikoistmik kompleks’ ölçümü yapılmış ve medyan endoservikal uzunluk sırasıyla 32.4 mm ve 32.2 mm, servikoistmik kompleks ise sırasıyla 45.3 mm ve 40.4 mm bulunmuştur. Erken doğum yapan grupta 11-13 haftada medyan endoservikal uzunluk erken doğum yapmayan gruba göre anlamlı derecede kısa (27.5 mm ve 32.5 mm) bulunurken, servikoistmik uzunluk açısından her iki grupta anlamlı fark (41.4 mm ve 45.4 mm) saptanmamıştır. Dolayısıyla, servikal uzunluk ölçülürken endoserviks ve istmusun ayırt edilmesi gerektiği ve 11-13 haftada endoservikal uzunluğun 34. haftadan önce doğum yapan gebelerde 34. haftadan sonra doğum yapan gebelere göre daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır (102). Souka ve ark. ise 800 gebede 11-14 hafta, 16-19 hafta ve 20-24 hafta arasında servikal uzunluk ölçmüşler ve 11-13 haftada medyan servikal uzunluk 33 mm, 16-19 ve 20-24 hafta arasında ise 31 mm bulunmuştur. Bu çalışmada servikal uzunluk ölçümünü anlamlı olarak etkileyen faktörler arasında 11-14 hafta için maternal vücut ağırlığı, boy, geçirilmiş servikal cerrahi girişim öyküsü, 16-19 hafta için maternal boy, geçirilmiş servikal cerrahi girişim öyküsü ve preterm doğum öyküsü, 20-24 hafta için ise geçirilmiş servikal cerrahi girişim öyküsü, ilk üçayda düşük öyküsü ve preterm doğum öyküsü sıralanmıştır. Onbir-onüç hafta ile 20-24 hafta arasında serviksteki kısalmanın ortalama 2.36 mm olduğu, ancak servikal cerrahi girişim geçirmiş olan ve preterm doğum öyküsü olan grupta bu kısalmanın daha belirgin olduğu, ayrıca 11-14 haftada ölçülen servikal uzunluğun 34 haftadan önce doğum yapan grupta anlamlı derecede kısa olduğu ve ilk üçayda servikal uzunluk ölçümünün 34 hafta ve 32 haftadan önce gerçekleşen preterm doğumların prediksiyonunda değerli olduğu sonucuna varılmıştır (103). Aynı yazar grubu aynı seride ayrıca maternal öykü ile birlikte 11-14 haftada yapılan servikal uzunluk ölçümünün 20-24 haftada kısa serviks (<15 mm) prediksiyonunda etkili olup olmadığını sınamışlar ve sonuç olarak 11-14 haftada ölçülen servikal uzunluğun ve preterm doğum öyküsünün 20-24 haftada kısa serviksin prediksiyonuna anlamlı olarak katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (104). Tekiz gebeliği olan 9974 hastada yapılan bir çalışmada da, medyan servikal uzunluk MoM değeri 34 hafta öncesinde doğum yapan grupta termde doğum yapan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve maternal karakteristiklerle birlikte ilk üçayda servikal uzunluk ölçümünün %10 yanlış pozitiflik oranı için tahmin edilen yakalama oranının %55 olduğu hesaplanmıştır (105). Sonuç olarak, son birkaç yılda yapılan çalışmalar 11-13 haftada servikal uzunluk ölçümünün 34 haftadan önceki preterm doğumların prediksiyonu açısından değerli olduğunu göstermektedir.

**Sonuç**

11-13hafta ultrasonografisi, son yıllarda fetal baş-popo mesafesi ve ense saydamlığının ölçüldüğü temel muayene şeklinden majör yapısal anomalilerin tanınmasını hedefleyen ve ölümcül ya da ağır sekelle sonuçlanan anomali varlığında gebeliğin erken dönemde ve daha güvenli olarak sonlandırılmasına olanak sağlayan, ayrıca preeklampsi ve preterm doğum gibi perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerini oluşturan komplikasyonların öngörülerek uygun antenatal yönetim planının yapılmasına olanak veren kapsamlı ‘erken anomali taraması’ yöntemine dönüşmektedir.

11-13 haftada yapılan ‘erken anomali taraması’nda fetal ve ekstrafetal yapılar sistematik olarak incelenmelidir. Fetal ölçümler baş-popo mesafesiyle sınırlı kalmamalı, bipariyetal çap, baş çevresi, karın çevresi, femur ve humerus uzunluğu da ölçülmelidir. Bu ölçümlerin yapılması dolaylı olarak ilgili fetal yapıların incelenmesini sağlayarak fetal anomalilerin tanınmasına da katkıda bulunacaktır. Ayrıca fetal ölçüler değerlendirilirken sistematik ve tesadüfi hataları minimal olan ve uygulanan popülasyonun demografik özelliklerini dikkate alan formüller kullanılmalıdır.

Fetal anatomi longitudinal, aksiyal ve koronal planlarda sistematik olarak, 18-22 hafta anomali taramasında olduğu gibi kontrol listesi eşliğinde ve fetusun gelişim aşamaları göz önünde tutularak incelenmelidir. Transabdominal muayeneye ek olarak gerektiğinde transvajinal ultrasonografi yapılmalıdır. 11-13 haftada bazı anomalilerin bulguları belli belirsiz olabilir ya da 20. haftada görüldüğü kadar net ve açık olmayabilir. Bazı anomaliler ikinci üçayda hatta üçüncü üçayda ortaya çıkabilir; dolayısıyla ilk üçayda görülmesi mümkün değildir; buna karşılık, birinci üçayda saptanan bazı anomaliler gebeliğin ilerleyen haftalarında kaybolabilir. Bu nedenle, 11-13 haftada majör yapısal anomaliler *her zaman tanınabilen anomaliler*, *tanınması mümkün olmayan anomaliler* ve *tanınması mümkün olan anomaliler* olarak üç grupta ele alınmalıdır. Genel olarak ilk üçayda majör fetal anomalilerin %45-50’si yakalanabilmektedir. 11-13 hafta taramasını takiben mutlaka ikinci üçay anomali taraması yapılmalıdır; böylece ikinci üçayda ortaya çıkan ya da ilk üçayda belirgin bulgu vermeyen anomalilerin tanısı konabilir.

11-13 haftada rutin Down sendromu ve anomali taramasıyla birlikte uterin arter Doppler incelemesi ve servikal uzunluk ölçümü yapılması sırasıyla, preeklampsi olgularının ve preterm doğumların prediksiyonu açısından değerlidir. Özellikle maternal karakteristikler ve preeklampsi prediksiyonu için ortalama kan basıncının da bu ölçümlere eklenmesi basitçe ve maliyeti arttırmaksızın prediktif değeri arttırarak yüksek riskli grup için uygun antenatal takip planının yapılmasını sağlayabilir.

**Kaynaklar**

1.The 11-13+6 weeks scan, Kypros H. Nicolaides, Fetal Medicine Foundation, London, 2004

2.Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr;192(4):1005-21.

3.Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. BMJ. 1999 Jan 9;318(7176):81-5.

4.Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.

5.Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):512-7.

6.Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Jul;32(1):5-11.

7. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):3-6.

8.Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Dec;24(7):730-4. PubMed PMID: 15586371.

9. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, El Sheikhah A, Aboulghar MM, Ibrahim M, Saad M. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Mar;35(3):292-6.

10. Hernádi L, Töröcsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. Prenat Diagn.1997 Aug;17(8):753-9.

11. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Jan;103(1):82-5.

12. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. Prenat Diagn.2011 Jan;31(1):90-102.

13. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jun;27(6):613-8.

14. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Feb;39(2):157-63.

15. Ren T, Anderson A, Shen WB, Huang H, Plachez C, Zhang J, Mori S, Kinsman SL, Richards LJ. Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006 Feb;288(2):191-204.

16. Lachmann R, Sodre D, Barmpas M, Akolekar R, Nicolaides KH. Midbrain and Falx in Fetuses with Absent Corpus Callosum at 11-13 Weeks. Fetal Diagn Ther. 2012 Jul 31.

17. Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. David A. Nyberg, [John P. McGahan](http://www.google.com.tr/search?hl=tr&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22John+P.+McGahan%22&source=gbs_metadata_r&cad=9), [Dolores H. Pretorius](http://www.google.com.tr/search?hl=tr&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Dolores+H.+Pretorius%22&source=gbs_metadata_r&cad=9), [Gianluigi Pilu](http://www.google.com.tr/search?hl=tr&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Gianluigi+Pilu%22&source=gbs_metadata_r&cad=9). Lippincott Williams & Wilkins, 2002

18. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: a pilot study. Prenat Diagn. 2012 Aug;32(8):765-9.

19. Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJ, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol.1997 Jan;9(1):14-6.

20. Sepulveda W, Wong AE, Fauchon DE. Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):107-14.

21. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Sep;34(3):249-52.

22. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Tekesin I,Karl K. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Dec;38(6):722-6.

23. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):103-6.

24. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, Sujenthiran P, Ditcham V, Wakefield P, Meagher S. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Dec;38(6):640-5.

25. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, Moscoso G, Ville Y. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Mar;19(3):290-2.

26. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Aug;40(2):140-4.

27. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Sep;36(3):268-71.

28. Fuchs I, Henrich W, Becker R, Albig M, Chaoui R. Normal intracranial translucency and posterior fossa at 11-13 weeks' gestation in a fetus with closed spina bifida. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Aug;40(2):238-9.

29. Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):7-13.

30.Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Feb;39(2):152-6

31. Martinez-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Jul;40(1):40-6.

32. Duyos, JA. P07.09:Early diagnosis of unilateral anophthalmia. Ultrasound Obstet Gynecol. Supplement: Abstracts of the 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011 Oct; 38(S1);192.

33. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):769-83.

34. 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 Mar;37(3):296-301.

35. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov;189(5):1330-5.

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

37. 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 Mar;31(3):256-60.

38. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2008 Sep;112(3):598-605.

39. Martínez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, Puerto B, Gratacós E. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Mar;35(3):267-72.

40. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. Fetal Diagn Ther. 2011;29(2):127-34.

41. Timmerman E, Clur SA, Pajkrt E, Bilardo CM. First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Dec;36(6):668-75.

42. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jul;26(1):22-7.

43. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. Obstet Gynecol. 2011 Jun;117(6):1384-91.

44.Cardiac screening examination of the fetus: guidelines forperforming the ‘basic’ and ‘extended basic’ cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 107–113.

45.Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol* 1987; **70**: 255.

46.Crane JM, Ash K, Fink N, Desjardins C. Abnormal fetal cardiac axis in the detection of intrathoracic anomalies and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 90–93.

47.Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Dec;36(6):676-81.

48. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jul;36(1):10-4.

49. Khalil A, Arnaoutoglou C, Pacilli M, Szabo A, David AL, Pandya P. Outcome of fetal exomphalos diagnosed at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Apr;39(4):401-6.

50. Sepulveda W, Dickens K, Casasbuenas A, Gutierrez J, Dezerega V. Fetal abdominal cysts in the first trimester: prenatal detection and clinical significance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):860-4.

51.Teele RL, Pease PWB, Rowley RSH. Malrotation in newborns following antenatal diagnosis of intra-abdominal cyst. *Pediatr* *Radiol* 1998; **28**: 717–721.

52. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Apr;21(4):338-41.

53. Gilpin SA, Gosling JA. Smooth muscle in the wall of the developing human urinary bladder and urethra. *J Anat* 1983; **137**: 503–512.

54.Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):115-24.

55. Salomon LJ. Early fetal growth: concepts and pitfalls. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Apr;35(4):385-9.

56.Pexsters A, Daemen A, Bottomley C, Van Schoubroeck D, De Catte L, De Moor B,D'Hooghe T, Lees C, Timmerman D, Bourne T. New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jun;35(6):650-5.

57.Bottomley C, Daemen A, Mukri F, Papageorghiou AT, Kirk E, Pexsters A, De Moor B, Timmerman D, Bourne T. Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age. Hum Reprod. 2009 Feb;24(2):284-90.

58.Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Jul;24(1):42-50.

59.Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Oct;26(5):504-11.

60.Chalouhi GE, Bernard JP, Benoist G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Jan;24(1):51-7.

61. Salomon LJ, Hourrier S, Fanchin R, Ville Y, Rozenberg P. Is first-trimester crown-rump length associated with birthweight? BJOG. 2011 Sep;118(10):1223-8.

62.Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Expected day of delivery from ultrasound dating versus last menstrual period--obstetric outcome when dates mismatch. BJOG. 2008 Apr;115(5):585-9.

63.Hackmon R, Le Scale KB, Horani J, Ferber A, Divon MY. Is severe macrosomia manifested at 11-14 weeks of gestation? Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):740-3.

64.De Biasio P, Prefumo F, Lantieri PB, Venturini PL. Reference values for fetal limb biometry at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Jun;19(6):588-91.

65.Gabrielli S, Falco P, Pilu G, Perolo A, Milano V, Bovicelli L. Can transvaginal fetal biometry be considered a useful tool for early detection of skeletal dysplasias in high-risk patients? Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Feb;13(2):107-11.

66.Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Dec;22(6):567-70.

67. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Dürig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Mar;21(3):215-9.

68.Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T.Cord insertion into the lower third of the uterus in the first trimester is associated with placental and umbilical cord abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Aug;28(2):183-6.

69.Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jul;26(1):89-96. Review.

70.Yang JI, Kim HY, Kim HS, Ryu HS. Diagnosis in the first trimester of placenta accreta with previous Cesarean section. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):116-8.

71.Sebire NJ, Jauniaux E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Feb;33(2):235-44.

72.Woo GW, Rocha FG, Gaspar-Oishi M, Bartholomew ML, Thompson KS. Placental mesenchymal dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205(6):e3-5.

73.Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, *et al*. 2006. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* **27**:652–657.

74.Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Arduini D. 2009. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11 + 0 to 13+ 6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* **200**:415.e1–415.e5.

75.World Health Organization. *Make every mother and child count. World Health Report, 2005.* WHO: Geneva, 2005.

76.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Why mothers die 2000–2002: the sixth report of confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom*, Lewis G (ed.). RCOG Press: London, 2004.

77.ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin: diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia: number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;**99**: 159–167.

78.Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980; 1: 3–19

79.Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFayden IR, van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblastic invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101**: 669–674.

80.Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. 2004. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* **19**: 206–209.

81.Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. 2000. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* **21**(Suppl A): S25–S30.

82. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Oct;30(5):742-9.

83. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. Hypertens Pregnancy. 2011;30(4):414-20.

84.Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Sep;31(9):818-26.

85.Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):583-6.

86.Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Nov;18(5):441-9.

87.Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Aug;34(2):142-8.

88. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 May;37(5):534-7.

89.Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Nov;34(5):497-502.

90.Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks.Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jun;35(6):662-70.

91.Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):66-74.

92. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Nov;28(6):802-8.

93.Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Herníndez-García JM, Herraiz MA,Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Jul;40(1):68-74.

94.Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Aug;32(2):138-46.

95. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. Prenat Diagn. 2012 Feb;32(2):180-4.

96.Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):524-9.

97.Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Fetal Diagn Ther. 2011;29(2):148-54.

98.Saigal S, Doyle LW. 2008. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* **371**: 261–269.

99.Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. 2008. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound* *Obstet Gynecol* **31**: 549–554.

100.Zalar RW. Early cervical length, preterm prelabor and gestational age at delivery. *J ReprodMed* 1998; **43**: 1027–1033.

101.Shalev J, Meizner I, Orvieto R, Mashiach R, Vardimon D, Hod M, Ben-Rafael Z. Evaluation of the upper uterine cervix by the location of the vesicocervical fold of the urinary bladder to rule out cervical shortening during pregnancy with and without premature contractions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**: 401–406.

102.Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):84-9.

103.Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. J Ultrasound Med. 2011 Jul;30(7):997-1002.

104.Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Papadopoulos GK, Kassanos D. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. Prenat Diagn. 2011 Feb;31(2):202-6.

105. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. Fetal Diagn Ther. 2012;31(3):154-61.