

## Doğumsal Kalp Hastalıkları Sıklığının Risk Gruplarına Göre Dağılımı: Fetal Ekokardiyografik Tarama

### Frequency Of The Congenital Heart Diseases According To The Risk Groups: Fetal Echocardiographic Screening

Olgu HALLIOĞLU<sup>1</sup>, Derya KARPUZ<sup>1</sup>, Dilek GİRAY<sup>1</sup>, Hasan DEMETGÜL<sup>2</sup>, Ayten ÖZTAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji A.B.D., Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Hatay Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Hatay, Türkiye

<sup>3</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.B.D., Mersin, Türkiye

## ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde yüksek ve düşük risk grubundaki gebelerde fetal ekokardiyografi sonuçlarını doğumsal kalp hastalıkları (DKH) açısından değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Pediatrik Kardiyoloji Ünitesine Eylül 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran 1025 gebenin ekokardiyografi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Yüksek ve düşük riskli gruplardaki tüm fetüslerin 134'ünde (%13.1) doğumsal kalp hastalığı saptandı. Ventriküler septal defekt (%38.8) ve atriyoventriküler septal defekt (%11.9) en sık görülen patolojilerdi. Birden fazla kompleks anomaliyi içeren patolojilerin oranı ise üçüncü sırada yer almaktaydı (%11.2). Yüksek riskli grupta (n=390) DKH sıklığı %13.3 iken düşük riskli grupta (n=635) %16.3 bulundu. Doğumsal kalp hastalığı sıklığı açısından risk grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yüksek riskli grubun %5.1'inde kompleks, %2.3'ünde önemli ve %5.9'unda ise minör kardiyak patoloji saptandı. Düşük riskli grupta ise %6.1 kompleks, %2.8'inde önemli ve %7.4'ünde minör kardiyak patoloji saptandı. Annede başvuru nedenleri irdelendiğinde; kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilen grupta DKH saptanma oranı %27.7 iken, diğer nedenlerle başvuranlarda bu oran %13.7 idi ( $p=0.01$ ).

**Sonuç:** Fetal ekokardiyografi intrauterin kalp hastalıklarının tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. Bu çalışmada, anomali şüphesi ile yönlendirilen grupta DKH oranının yüksek olduğu saptanmakla birlikte, risk gruplarının DKH'ni öngörmeye ayırt edici olmadığı belirlenmiştir. Bu da fetal ekokardiyografinin rutin bir inceleme olması gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğumsal kalp hastalığı, fetal ekokardiyografi, fetüs, prenatal tanı

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate fetal echocardiography results in terms of congenital heart diseases (CHD) in high and low risk pregnancies in our clinic.

**Material and Methods:** Echocardiographic records of 1025 pregnant women referred to the pediatric cardiology unit between September 2006- December 2015 were retrospectively evaluated.

**Results:** Congenital heart disease was detected in 134 (13.1%) of all fetuses in high and low risk groups. Ventricular septal defect (38.8%) and atrioventricular septal defect (11.9%) were the most common two pathologies. The third one was multiple complex anomalies (11.2%). The prevalence of CHD in the high-risk group (n=390) was 13.3% and 16.3% in the low-risk group (n=635). There was no difference between risk groups in incidence of CHD ( $p>0.05$ ). Minor cardiac pathologies were detected in 5.9%, complex pathologies were 5.1% and significant cardiac pathologies were 2.3% of the high risk pregnancies. Minor cardiac pathologies were detected in 7.4%, complex pathologies were 6.1%, and significant cardiac pathologies were 2.8% of the low-risk group pregnancies. The rate of CHD detection in the group that referred for suspicion of cardiac anomaly was 27.7% whereas, the rate of CHD detection in the group that referred for other reasons was 13.7% ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** Fetal echocardiography is a reliable method for diagnosis of intrauterine heart diseases. In this study, it was determined that CHD was high in the group that was referred for cardiac anomaly; nevertheless the risk classification was not satisfactory in distinguishing presence of CHD in groups.

**Keywords:** Congenital heart disease, fetal echocardiography, fetus, prenatal diagnosis

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Dilek Giray

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi,

34. Cadde, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Mersin/TÜRKİYE

Tel/Phone: +90-324-241-0000

E-mail: ddilekkarabulut@hotmail.com

Geliş Tarihi: 30/07/2017

Kabul Tarihi: 19/12/2017

## Giriş

Doğuştan kalp hastalıklarında prenatal tanının, doğum öncesi ve sonrası dönemdeki sonuçları açısından önemi bilinmektedir (1,2). DKH; en sık saptanan doğumsal bozukluklardan olup sıklığı 4-10/1000 canlı doğumda görülen, cerrahi müdahale gerektirebilen ve ölümcül sonuçları olabilen anomalilerdir (3-5). Kromozomal anomalilerle ilişkili kompleks kalp hastalıkları erken fetal kayıp ya da ölü doğuma neden olduğundan, prenatal ve postnatal dönemdeki kalp hastalığı sıklığı birbirinden farklıdır. Dolayısıyla erken ve doğru kardiyak tanı fetal dönem izlemde ve yönetiminde çok önemlidir. Fetal ekokardiyografi (FE) genel olarak gebeliğin 18-22. haftalarında yapılırsa da, ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler sayesinde artık ilk trimester sonunda veya ikinci trimester başlarında da yapılabilmektedir. Yüksek riskli gebeliklere FE önerilmekle birlikte, düşük riskli gebeliklerde de DKH sıklığının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (6-8).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimize Eylül 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran yüksek ve düşük risk grubundaki gebelerin FE sonuçlarını DKH açısından irdelemektir.

## Gereç ve Yöntemler

Mersin Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesine Eylül 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran 1025 gebenin ekokardiyografi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu zaman aralığında çeşitli merkezlerden yönlendirilmiş olan  $\geq 16$  hafta gebelere FE uygulandı.

Fetal ekokardiyografi iki boyutlu, Trinitrone GE Vivid S 5 ekokardiyografi cihazı ve 1.6 to 4.6 MHz aralığındaki 4C-RS konvex ultrason probu ile aynı doktor tarafından yapıldı. İki boyutlu görüntüleme; dört boşluk, beş boşluk, üç damar, duktal ark, aortik ark pozisyonları görüntülenerek, konvansiyonel Doppler ve M-mode teknikleri uygulandı. Çoğul gebelik, ciddi DKH saptanması ya da görüntülemenin kötü olduğu durumlarda FE tekrarlandı. Maternal yaş, gebelik yaşı, gebelik sayısı, FE endikasyonları ve bulguları kayıt edildi.

Gebeler yüksek riskli ve düşük riskli gebelikler olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Mutlak fetal ekokardiyografi endikasyonu olan hastalar yüksek riskli, diğerleri düşük riskli grupta değerlendirildi (6). Yüksek riskli grupta bulunmaya neden olan FE endikasyonları ise obstetrik taramada kardiyak malformasyon ya da hastalık şüphesi, fetal hidrops, kalp dışı anomalilerin varlığı, kromozomal anomaliler, fetal aritmi varlığı, intrauterin anemi, ikizden ikize transfüzyon gibi kalp yetmezliği yapan durumlar, ebeveynlerde konjenital kalp hastalığı bulunması, önceki gebelikte kalp hastalığı ya da konjenital kalp bloğu bulunması olarak kabul edildi.

Hunter ve ark. ile Wren ve ark. sınıflama sistemine göre DKH kompleks, önemli ve minör defekt olmak üzere üç gruba ayrıldı (9,10). Kompleks kardiyak anomaliler; komplet atrioventriküler septal defekt (AVSD), hipoplazik sol kalp sendromu, triküspit atrezisi, pulmoner atrezi, mitral atrezi, aortik atrezi, büyük arterlerin konjenital düzeltilmiş transpozisyonu, çift girişli ventrikül gibi opere edilemeyen veya tam düzeltilemeyen anomalileri içeriyordu. Önemli kardiyak anomaliler; operasyon veya müdahale gerektiren kompleks grup dışındaki DKH olan gruptu. Minör kardiyak anomaliler ise; müdahale gerektirmeyen küçük VSD, hafif pulmoner ve aort stenozu gibi patolojileri içermekteydi. Risk grubu ile saptanan DKH arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma için yerel etik kurulundan onay alındı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler standart bir istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde öncelikle tanımsal istatistikler yapıldı, sonuçlar yüzde (%), mean $\pm$ SD (minimum-maksimum) değerler olarak verildi. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin analizinde "ki-kare testi" kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Eylül 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında 1025 gebeye FE incelemesi yapıldı. Ortalama anne yaşı  $33.8 \pm 5.9$  (19-54 yıl) ve ortalama gebelik haftası  $24.1 \pm 3.5$  (16-38 hafta) idi. Gebelerin 468'inde (%45.7) anne yaşı 35 yaş ve üzerindedir. Gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl) + SD (min-maks)	33.8 $\pm$ 5.9 (19-54)
Gebelik haftası (hafta) + SD (min - maks)	24.1 $\pm$ 3.5 (16-38)
Çoğul gebelik (n/%)	35/3.4
Yüksek riskli gebelik (n/%)	390/38
Düşük riskli gebelik (n/%)	635/62

Gebelerin 635'i (%62) düşük riskli, 390'ı (%38) ise yüksek riskli gebelikti. İleri maternal yaş (%45.7), daha önceki gebelikte fetal ölüm (%14.1) ve kardeşle DKH bulunma öyküsü (%10.7) en sık FE endikasyonunu oluşturan nedenlerdi. Yüksek ve düşük risk grubundaki FE endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni	n	%
Gebenin kendi isteği ile başvurusu	913	89.1
Fetal USG'de DKH şüphesi	112	10.9
<b>Maternal nedenler</b>		
Diyabet	29	2.8
Gestasyonal diyabet	16	1.6
İleri anne yaşı	468	45.7
Annede DKH bulunması	35	3.4
Annede kollajen doku hastalığı varlığı	3	0.3
Teratojen ile temas	13	1.3
<b>Fetal nedenler</b>		
Polihidroamniyoz/oligohidroamniyoz	9	0.9
Kromozom anomalisi	10	1
Ense kalınlık artışı	11	1
Çoğul gebelik	35	3.4
İVF gebelik	16	1.6
İkili testte yüksek risk	42	4.1
<b>Kalıtımsal nedenler</b>		
Önceki gebeliklerde fetal ölüm varlığı	145	14.1
Kardeşte DKH öyküsü	110	10.7
<b>Diğer nedenler</b>		
Babada kalp hastalığı varlığı	10	1
Uzak akrabada kalp hastalığı varlığı	27	2.6

(Doğumsal kalp hastalığı= DKH; İn vitro fertilizasyon=İVF)

DKH tüm fetüslerin 134'ünde (%13.1) saptandı. Ventriküler septal defekt (VSD) (%38.8) ve AVSD (%11.9) en sık görülen patolojilerdi. Birden fazla kompleks anomalii içeren patolojiler ise üçüncü sırada yer almaktaydı (%11.1) (Tablo 3). Yüksek riskli grupta DKH sıklığı %13.3 (n=390) iken düşük riskli

grupta %16.3 (n=635) bulundu. Yüksek riskli grubun %5.1'inde kompleks, %2.3'ünde önemli ve %5.9'unda ise minör kardiyak patoloji saptandı. Düşük riskli grubun ise %6.1'inde kompleks, %2.8'inde önemli ve %7.4'ünde minör kardiyak patoloji saptandı (Tablo 4). Doğumsal kalp hastalığı sıklığı açısından risk grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Yüksek ve düşük riskli gebelik nedeniyle çocuk kardiyojolojiye konsülte edilen gebelerde saptanan DKH sıklığı Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Prenatal ekokardiyografide saptanan doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı

Doğumsal kalp hastalığı	n (%)
Ventriküler septal defekt	52 (38.8)
Atrioventriküler septal defekt	16 (11.9)
Tek ventrikül	8 / (6.0)
Hipoplastik sol kalp	7 / (5.2)
Trunkus arteriozus	7 / (5.2)
Triküspid atrezisi	7 / (5.2)
Pulmoner atrezi	4 / (3.0)
Fallot tetralojisi	4 / (3.0)
Ebstein anomalisi	3 / (2.2)
Büyük arter transpozisyonu	3 / (2.2)
Aort koarktasyonu	3 / (2.2)
TAPVD	3 / (2.2)
Çift çıkışlı sağ ventrikül	2 / (1.5)
Kompleks	15 / (11.1)
Toplam	134

(Total pulmoner venöz dönüş anomalisi= TAPVD)

**Tablo 4:** Risk gruplarına göre doğumsal kalp hastalıklarının dağılımları

Gruplar	Normal (n/%)	Minör (n/%)	Önemli (n/%)	Kompleks (n/%)
Düşük risk	531/83.6	47/7.4	18/2.8	39/6.1
Yüksek risk	338/86.7	23/5.9	9/2.3	20/5.1
Toplam	869/84.8	70/6.8	27/2.6	59/5.8

Annelerin başvuru nedenleri incelendiğinde; kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilen grupta DKH saptanma oranı %27.7 iken, diğer nedenlerle başvuranlarda bu oran %13.7 idi ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Kardiyak anomali şüphesi ile konsülte edilen gebelerin %8.9'unda kompleks, %6.2'sinde önemli %12.5'ünde ise minör DKH saptandı. Diğer nedenler ile konsülte edilen gebelerin de %5.4'ünde kompleks, %2.2'sinde önemli, %6.1'inde minör DKH saptandı.

## Tartışma

Canlı doğumlar arasında DKH prevalansı %4-10/1000'dir (3-5). Perinatal ve postnatal dönemdeki DKH sıklığı, kompleks kalp defektleri ve kalple ilişkili kromozomal anomaliler erken fetal ölüme ya da ölü doğumla sonuçlandığından farklı bulunabilmektedir. Bu nedenle DKH insidansı fetuslarda, canlı doğumlardakinin 5 katı kadar rapor edilebilmektedir (11). Çalışmamızda toplam 1025 gebeye FE yapılmış olup 134'ünde (%13.1) DKH saptandı. Fetal dönemde yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Todros ve ark. (8) DKH sıklığını 4523 gebede %4.9, Perri ve ark. (7) 1696 gebede %2.7 bulmuşlardır. Ülkemizden yapılan iki çalışmada bu oran %5.6 ve %10.9 olarak bildirilmiştir (12,13).

Bizim çalışmamızda oran literatürde yayınlanan serilerden biraz daha yüksek görülmekle birlikte Tegnander ve ark. 29460 gebede yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada prenatal ve postnatal dönemde toplam %14.6 oranında DKH saptamışlardır (11). Sıklıklardaki bu değişkenliğin farklı sağlık politikaları ve buna bağlı FE endikasyon farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda DKH sıklığında risk grupları arasında anlamlı fark yoktu. Düşük risk grubunda DKH sıklığı %16.3 iken, yüksek risk grubunda bu oran %13.3 olarak bulundu. Yüksek riskli grubun %5.1'inde kompleks, %2,3'ünde önemli ve %5.9'unda ise minör kardiyak patoloji saptandı. Düşük riskli grupta ise %6.1 kompleks, %2.8'inde önemli ve %7.4'ünde minör saptandı. Özkutlu ve ark. yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, yüksek riskli gebelerde DKH sıklığını %7, düşük risklilerde ise %19 olarak bulmuşlardır (13). Ancak, Özbarlas ve ark. ise 3782 gebelik bir seride yüksek riskli grupta DKH sıklığını %7.8 ve bunların %4.1'ini kompleks, %2.3'ünü önemli, %1.4'ünü minör patoloji olarak bildirmişlerdir. Düşük riskli grupta ise oran %2.7 olup; %0.6'sı kompleks, %0.8 önemli ve %1.3'ü minör patoloji olarak değerlendirilmiştir (12). Cooper ve ark. kadın doğum doktoru tarafından DKH şüphesi ile gönderilen gebelerde DKH riskini %68 olarak rapor etmişlerdir (14). Simpson ve ark. ise bu oranı %16 olarak bulmuşlardır (15). Oranların bu kadar farklı olması, o bölgedeki kadın doğum uzmanlarının FE deneyimleri ile açıklanabilir. Kadın doğum uzmanları fetal kalbi değerlendirmek için genellikle dört boşluk pozisyonu kullanırlar. Bu pozisyon ile DKH'nın sadece %50-65'inin tanısı konulabilir. Bizim 1025 hastamızın 112'si kadın doğum uzmanı tarafından DKH şüphesi ile yönlendirilmişti ve bunların ise sadece 31'inde (% 27.7) kardiyak anomali saptandı. Pediatrik kardiyolog sayısı sınırlı olduğundan tüm gebelere rutin olarak FE yapılması imkansızdır. Ancak anormal dört boşluk ve mümkünse damar çıkışlarını değerlendirebilen deneyimli kadın doğum uzmanları tarafından gebelerin uygun zamanda yönlendirilmesi ile birçok DKH intrauterin dönemde yakalanabilir. Bu nedenle prenatal tarama konusunda kendini geliştiren kadın doğum uzmanlarının FE değerlendirmesi için özel eğitim almaları önemlidir.

Çalışmamızda VSD (%38.8) ve AVSD (%11.9), diğer çalışmalara benzer şekilde en sık görülen patolojilerdi. Palladini ve ark. 4052 yüksek riskli gebede yaptıkları çalışmada en sık görülen DKH'nın VSD (83 hasta, %20.8), hipoplastik sol kalp (HLHS) (43hasta, %10.8) ve AVSD (42 hasta, %10.5) olduğunu bildirmişlerdir (16). Peri ve ark. ise en sık Fallot tetralojisi (%19.6), VSD (%17.4), TGA (%17.4) ve HLHS (%15.2) olduğunu göstermişlerdir (7). 29460 gebenin tarandığı geniş bir seride ise AVSD (%71), HLHS ve büyük arter transpozisyonu oranları yüksek bulunmuştur (11). Özbarlas ve ark. çalışmasında en sık görülen patolojiler VSD (%36,2) ve AVSD (%14.1) olarak rapor edilmiştir (12). AVSD ve HLHS tanısı dört boşluk pozisyonundan kolayca tanınabildiğinden bu hastalar genellikle kadın doğum uzmanları tarafından şüphelenilip konsülte edilmektedir. Ayrıca bu patolojilerin başta kromozomal anomaliler olmak üzere ekstra kardiyak bozukluklar ile birlikteliğinin sık olduğu unutulmamalıdır. Hatta, bu fetüsler intrauterin veya erken neonatal dönemde eşlik eden bozukluklar nedeni ile de kaybedilebilirler.

DKH taramasında; annenin bilinen hastalıkları, ailede DKH hikayesi, önceki gebeliklerde fetal anomali varlığı gibi risk faktörleri sorgulanır. Ancak DKH'lı bebeklerin büyük çoğunun belirtilen maternal ve ailesel risk faktörlerini içermediği de unutulmamalıdır. Çalışmamızda annelerin başvuru nedenleri incelendiğinde; kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilen grupta DKH saptanma

oranı %27.7 iken, kardeşle veya önceki gebeliğinde DKH bulunan gebelerde DKH sıklığı %10 olarak bulundu.

Fetal kalp defektlerini değerlendirmek, intrauterin diğer organları değerlendirmekle kıyaslandığında hala zor bir işlemdir. Öte yandan genetik testler ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler FE'nin daha erken dönemde yapılmasına eğilimi arttırmaktadır. Erken tanı ile defektin ağırlığı ortaya konularak, tedavi edilebilir sorunlar hakkında erken davranılabilir ve aileye danışmanlık hizmeti verilebilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hastaların postnatal izlem kayıtlarıyla desteklenmemesiydi. Patoloji düşünülen her hasta postnatal dönemde EKO kontrolü için çağırılrsa da bu dönemde ciddi kayıplar nedeniyle postnatal hasta sayısı yetersiz kalmaktadır. İkinci önemli kısıtlılığı ise sosyokültürel nedenlerden dolayı terminasyon kararı verilen fetüslere otopsi ve kromozom taraması yapılmamasıydı.

Sonuç olarak FE intrauterin kalp hastalıklarının tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. Bu çalışmada, kardiyak anomali şüphesi ile yönlendirilen grupta DKH oranının yüksek olduğu saptanmakla birlikte, risk gruplarının DKH'nı öngörmede ayırt edici olmadığı belirlenmiştir. Bu da FE'nin rutin bir inceleme olması gerektiğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Coppel JA, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):798–803.
2. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(5):380–5.
3. Young ID, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a ten year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J*. 1987; 295: 89- 91.
4. Nora JJ, Berg K, Nora AH (Eds). *Cardiovascular Diseases: Genetics, Epidemiology and Prevention*. Oxford Monographs on Medical Genetics, no.22. Oxford University Press: Oxford, 1991.
5. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease. I: Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 103-13.
6. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I, et al. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young* 2004; 14: 109-14.
7. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 123-8.
8. Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn* 1997; 17: 901-6.
9. Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training program for obstetric ultrasonographers. *Heart* 2000; 84: 294-8.
10. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000; 83: 414-9.
11. Tegnander E, Williams W, Johansens OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30149 fetuses - detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 252-65.
12. Ozbarlas N, Erdem S, Kucukosmanoglu O, Seydaoglu G, Demir C, Evruke C, et al. Prevalence and distribution of structural heart diseases in high and low risk pregnancies. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;2: 125-30.
13. Ozkutlu S, Ayabakan C, Karagoz T, Onderoğlu L, Deren O, Çağlar M, et al. Prenatal echocardiographic diagnosis of congenital heart disease: comparison of past and current results. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 232-8.
14. Cooper MJ, Enderlein MA, Dyson DC, Roge CL, Tarnoff H. Fetal echocardiography: retrospective review of clinical experience and an evaluation of indications. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 577-82.
15. Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 123-8.
16. Paladini D, Russo MG, Teodoro A, Pacileo G, Capozzi G, Martinelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994-1999 - the experience of a joint fetalpediatric cardiology unit. *Prenat Diagn* 2002; 22: 545-52.