

11-14. HAFTA DUKTUS VENOZUS DOPPLERİNİN NUKAL KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ FETAL PROGNOZA ETKİLERİ

Effects of Ductus Venosus Flow-Velocity Waveform and Nuchal Translucency Assessment on Fetal Prognosis Between 11-14 Weeks of Pregnancy

Dr. Devrim Sezen, Dr. Alin Başgöl, Dr. Zehra Kavak, Dr. Hüsnü Gökaslan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Fetal Maternal Tıp Ünitesi

ÖZET

Amaç: 11-14. gestasyonel haftalarda nukal translüsensi (NT) ölçümü ile duktus venozus (DV) Doppler akım paterninin birlikte tarama yöntemi olarak kullanımının kötü perinatal sonlanımı öngörmedeki rolü araştırıldı.

Materyal ve Metod: 317 tekiz gebede DV Doppler akım paterni ve NT kalınlığı prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Fetüslerin 17'sinde DV Doppler akımı anormaldi. 21 fetusta da NT kalınlığı 95. persentil üzerinde ölçüldü. İkiyüzdoksanüç vakanın gebelikleri problemsiz sonlandı. DV Doppler akımında 'a' dalgası kaybı veya yokluğunun duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri, sırasıyla %62.5, %95.9, %29.4 ve %98.9 olarak hesaplandı. Anormal DV Doppler akım paterni ve kalın NT saptanması birlikte kullanıldığında bu değerler sırasıyla %62.5, %97.2, %38.5 ve %98.9 idi. Kalın NT saptanan grupta, DV Doppler akımının normal olması halinde sağlam bebek doğurma oranı %87,5 iken, bu oranın anormal DV Doppler akımı saptandığında %61,5'e düştüğü hesaplandı.

Sonuç: DV Doppler değerlendirmesi kalın NT saptanan gebelerde kötü perinatal sonlanım riski artmış olan vakaların saptanmasında yardımcı olabilir. Ancak, NT normal saptanan vakalarda DV Doppler değerlendirmesinin önemi henüz bilinmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ense kalınlığı, Duktus venozus Doppleri, gebelik prognozu

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of combined screening with nuchal translucency (NT) thickness measurement and ductus venosus flow-velocity waveform (DV-FVW) assessment at 11-14 weeks' gestation in predicting adverse perinatal outcome.

Materials and methods: DV flow-velocity waveform and NT were prospectively evaluated in 317 singleton pregnancies.

Results: The DV-FVW was abnormal in 17 of the fetuses, NT was above the 95th centile in 21 fetuses. The outcome of pregnancy was normal in 293 fetuses. Eight fetuses had an adverse outcome (4 chromosomal anomalies, 4 structural anomalies). The sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of absent or reversed flow during the 'a' wave was 62.5%, 95.9%, 29.4% and 98.9%, respectively. These values were 62.5%, 97.2%, 38.5% and 98.9%, respectively, when DV-FVW abnormalities and increased NT were found simultaneously. In cases with increased NT, the percentage of live births with normal karyotype and no structural defects decreased from 87.5% in normal DV-FVW fetuses to 61.5% in abnormal ones.

Conclusion: DV-FVW may have a role in the counselling of parents in the case of enlarged NT by identifying those fetuses with an increased risk of adverse perinatal outcome. However, the value of DV-FVW assessment in cases with normal NT is not clear.

Keywords: Nuchal translucency, ductus venosus doppler, pregnancy prognosis

GİRİŞ

Nukal translüsensi kalınlığının ultrason ile ölçümü 11-14. gestasyonel haftalarda kromozomal anomalilerin taramasında kullanılan etkin bir yöntemdir. Anne yaşı ile birlikte kullanıldığında trizomi 21'li fetüslerin %80'i bu tarama yöntemiyle saptanabilmektedir. Yanlış pozitiflik oranı %5'dir (1). Bunun yanında, kromozomal olarak normal fetüslerde artmış NT saptanması artmış yapısal anomalilerle ve kötü gebelik sonlanımı ile de ilişkilidir. Yapısal anomalilerin en sık görüleni kalp anomalileridir (2,3).

Yapılan çalışmalarda 11-14. gebelik haftalarında, yüksek riskli gebelerde kromozomal defektlerle anormal duktus venozus kan akım paterni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca anormal DV akım paterni saptanması major kardiyak defektlerle (5) ve kötü gebelik sonlanımı (6) ile de ilişkili bulunmuştur. Buradan yola çıkarak, son yıllarda, DV'un Doppler çalışmalarının birinci trimester tarama programlarında NT ölçümü ile birlikte kullanılması ve bu şekilde tarama etkinliğinin artırılabilceği ileri sürülmektedir (7).

Bu çalışmanın amacı 11-14. gestasyonel haftalarda NT ölçümü ile DV akım paterninin birlikte tarama yöntemi olarak kullanımının kötü perinatal sonlanımı öngörmedeki rolünün araştırılmasıydı.

MATERYAL VE METOD

Bu prospektif gözlemsel çalışmaya üniversitemiz etik kurul onayı alınarak, Marmara Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 11-14 hafta anöploidi taraması için başvuran ve bu haftalarda ileri tetkik için refere edilen yüksek riskli tekiz gebeler alındı. Katılım için onay veren 317 gebe çalışmaya dahil edildi. Ultrason incelemeleri, ATL HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, Bothwell, WA, USA) cihazı ile, 7 MHz abdominal prob kullanılarak, transabdominal olarak yapıldı. Tüm ultrason değerlendirmeleri, en az iki yıllık ultrason deneyimi olan ve NT ölçümü ve DV Doppler değerlendirmesi konusunda eğitim almış iki doktor tarafından gerçekleştirildi. NT ölçümü, baş-popo mesafesine göre 95. persentil üzerinde ise kalın olarak değerlendirildi. NT ölçümü sırasında fetal anatomi de incelendi.

DV Doppler ultrason çalışmaları NT ölçümü sırasında yapıldı. Fetal gövdenin, sağ ventral orta sagittal kesiti alınarak venöz sirkülasyonun görüntülenmesi için color Doppler kullanıldı. Ölçümler fetus hareketsizken ve fetal apne sırasında yapıldı. Fetal umbilikal venin intrahepatik bölümü, sol hepatic ven ve inferior vena kavanın ölçümü etkilememesine dikkat edilerek pulse doppler kapı aralığı umbilikal sinüsün distal bölümüne yerleştirildi. Kapı genişliği minimum büyüklükte olacak şekilde, 1-2mm, arasında ayarlandı. Doppler ölçümleri sırasında high-pass filtre 50-70 Hz arasında ve maksimum termal ve mekanik indekslerin her ikisi de 1.0 idi. İnsonasyon açısının her zaman 30 dereceden küçük olmasına dikkat edildi. Renkli Doppler inceleme süresi maksimum 5 dakika olacak şekilde sınırlandırıldı. Her hasta için ortalama beş adet, birbirini takip eden iyi kalite akım paterni saptandığında işleme son verildi. Yapılan çalışmalarda kantitatif DV Doppler indekslerinin tekrarlanabilirliği düşük bulunduğu için bu çalışmada atriyal kontraksiyon sırasındaki DV akım paterninin kategorik değerlendirmesi kullanıldı. Geç diastoldeki atrial kontraksiyon fazında A dalgası yok veya ters ise DV akım paterni anormal olarak değerlendirildi. Akım paterninin komfirme edilmesi için inceleme üç kez tekrarlandı. Gebelere fetal karyotip analizi, maternal yaş 35 ve üzerinde ise veya NT artmış olduğunda ve tarama testi sonucu risk 1/300 ya da üzerinde bulunduysa önerildi. Karyotip analizi amniosentez ile yapıldı. Prenatal invaziv yöntemlerle karyotip analizi önerilen ancak yaptırmayan olgularda karyotip bilgileri postnatal fenotip incelemeyle saptandı.

Fetal ekokardiografi kardiyak defekt öyküsü olanlara ve anormali taramasında anormallik saptananlara yapıldı. Tüm gebelere ikinci trimesterde 20-24. gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile rutin anormali taraması yapıldı. Yapısal anormali tanısı ultrasonografi bulguları, neonatal fizik muayene bulguları veya intrauterin ölüm olgularında postmortem otopsi bulguları ile konuldu. Fetal sonlanım bilgileri hastane kayıtlarından veya telefon ile elde edildi. Median NT, NT değeri 95. persentilden yüksek olanların yüzdesi, anormal DV akım paterni saptananların yüzdesi hesaplanarak anormal grup ile normal grup arasındaki NT değerleri karşılaştırıldı.

Normal DV akımı saptanan grubun NT ölçümleri ile anormal DV akımı saptanan grubun NT ölçümleri Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Kromozomal anomaliler ve yapısal anomalilerin saptanmasında NT'nin 95. persentil üzerinde olmasının, anormal DV akımı saptanmasının ve iki parametrenin birlikte kullanılmasının duyarlılık, özgüllük,

pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Kalın ve ince NT saptanan gebeler DV akım paternine göre gruplandırıldığında normal karyotipli ve yapısal anomalisi olmayan canlı doğumların yüzdesi hesaplandı. Gruplar Fisher's exact test ile karşılaştırıldı. İstatistik hesapları için SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL) bilgisayar paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma süresince, gebelikleri 11-14. haftalar arasında olan ve çalışmaya katılma kriterlerine uyan 317 hastaya ultrasonografi yapılarak DV ve NT ölçümleri değerlendirildi. Hastaların 16 tanesi, gebelik sonlanımı ile ilgili bilgilere ulaşılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 301 hastanın yaş ortalaması 30.15 (18-45 arasında) idi. Hastaların %18.6'sının (56) yaşı 35 ve üzerindeydi. Ortalama BPM 62.8mm (45-82.1 arasında) ve ortanca NT değeri 1.7 mm (1.2-8.5 arasında) idi.

NT değeri hastaların %7'sinde (21) 95. persentilin üzerinde saptandı. Bu grubun median NT değeri 2.9 (2.5-8.5), yaş ortancası 31 (20-41), ortalama BPM 60.5 (45-82), ortanca gestasyonel hafta 12,3 hafta (11.1-13.6) idi. Kalın NT saptanan bu grupta hastaların %38.1'inde (8) normal DV Doppler akımı, %61.9'unda (13) anormal DV Doppler akımı saptandı.

NT değeri 280 hastada (%93) 95. persentilin altında idi. Bu grubun median NT değeri 1.7 (1.2-2.4), yaş ortancası 30 (18-45), BPM ortalaması 63.2 (45-82.1) ve gestasyonel hafta ortancası 12.4 hafta (11.1-14) idi. NT değeri kalın olan grupla NT değeri ince olan grup karşılaştırıldığında, yaş, BPM ve gestasyonel hafta ortancaları arasında anlamlı fark saptanmadı. İnce NT saptananların 276'sında (%98.6) DV Doppler akımı normalken, 4'ünde (%1.4) DV Doppler akımı anormaldi. NT kalın ölçülen ve ince ölçülen iki grup karşılaştırıldığında ki kare testi kalın NT saptamak ile anormal DV arasında anlamlı ilişki gösterdi ($P < 0.001$).

Hastaların %5.6'ünde (17) DV Doppler akımı anormal olarak saptandı. Bu grubun ortanca NT değeri 2.9 mm idi. DV Doppler akımı normal olarak izlenen grubun ortanca NT değeri ise 1.7 mm idi. İki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$) (Tablo 1). DV Doppler akımı anormal olarak izlenen grubun %61.9'unda (13) NT değeri 95. persentil üzerindeydi. Tüm popülasyonun %4.3'ünde (13) DV Doppler akımı ve NT kalınlığının her ikisi birden anormal olarak saptandı.

Tablo 1. DV Doppler bulguları normal olan vakalar ile anormal olan vakaların karşılaştırılması.

	Normal DV (n=284)	Anormal DV (n=17)	P
Anne yaşı (yıl)	30 (18-45)	30 (22-38)	AD
Baş-pop mesafesi (mm)	63,2 (45-82,1)	56,1 (45-82)	AD
Gestasyonel yaş (hafta)	12,4 (11,1-14)	12,0 (11,1-13,6)	AD
Nukal translüsensi (mm)	1,7 (1,2-3)	2,9 (1,5-8,5)	($P < 0.001$)

AD: Anlamlı değil

Hastaların %97,3'ünün (293) gebelikleri problemsiz sonlandı. Hastaların 4'ünde (%1,3) fetal yapısal anomaliler, 4'ünde de (%1,3) kromozomal anomali saptandı (2 adet trizomi, 2 adet Turner sendromu, 1 adet diafragma hernisi, 1 adet omfaloşel, 1 adet megasistis ve 1 adet ASD). Bu vakaların %75'inde (6) NT kalınlığı 95. persentil üzerindeydi. Gebelikleri problemsiz sonlanan vakalar ile anormal sonlanan vakalar arasında anne yaşı, gestasyonel hafta ve BPM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, iki grubun NT ölçüm değerleri anlamlı farklıydı (1,7'ya karşılık 3,4; $P < 0,001$; Tablo 2). Ayrıca bu hastaların %62,5'inde (5) DV Doppler akımı anormal idi ve DV Doppler akımı anormal olanların hepsinde artmış NT saptandı.

%87,5 iken, anormal DV Doppler akımı saptandığında sağlam bebek doğurma oranı %61,5 olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0,001$).

TARTIŞMA

Kalın NT saptanan fetuslarda DV Doppleri ile prognoz tahmin edilebileceğine dair yayınlar mevcuttur. Bilardo ve ark. yaptıkları çalışmada, kalın NT saptanan normal karyotipli fetuslarda venöz Doppler bulgularının perinatal sonlanımı öngörmeye yararlı olduğunu düşündüler (6). Ayrıca Toyama ve ark. da artmış NT saptanan vakalarda sağlam doğum yüzdesinin, normal DV Doppler akımı saptanması halinde %94 iken, Doppler bulguları anormal olduğunda %77 olduğunu yayınlamışlardır (8).

Tablo 2. Gebelikleri problemsiz sonlanan vakalar ile anormal sonlanan vakaların karşılaştırması.

	<i>Perinatal Sonlanım</i>		
	Normal(n=293)	Anormal(n=8)	P
Anne yaşı (yıl)	30 (18-45)	31 (26-38)	AD
Baş-pop mesafesi (mm)	62,8 (45-82)	69,5 (45-80)	AD
Gestasyonel yaş (hafta)	12,4 (11,1-14)	13,1 (11,1-13,5)	AD
Nukal translüsensi (mm)	1,7 (1,2-3)	3,4 (2-8,5)	($P < 0,001$)

AD: Anlamlı değil

Tablo 3. Kromozomal anomaliler ve yapısal anomalilerin saptanmasında NT'nin 95. persentil üzerinde olmasının, anormal DV Doppler akımı saptanmasının ve iki parametrenin birlikte kullanılmasının duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD).

	NT>95. persentil	Anormal DV akım paterni	NT>95. persentil+Anormal DV akım paterni
Duyarlılık(%)	75	62,5	62,5
Özgüllük(%)	94,8	95,9	97,2
PPD(%)	28,5	29,4	38,5
NPD(%)	99,3	98,9	98,9

Tablo 3'te kromozomal anomaliler ve yapısal anomalilerin saptanmasında NT'nin 95. persentil üzerinde olmasının, anormal DV Doppler akımı saptanmasının ve iki parametrenin birlikte kullanılmasının duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri gösterilmektedir. Karyotipi normal ve yapısal anomalisi olmayan bebek doğurma oranı, NT kalınlığı normal ölçüldüğünde %99,2'iken, bu oran NT kalın ölçüldüğünde %71,4 idi. Bu iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P < 0,001$). Kalın NT saptanan grupta, DV Doppler akımının normal olması halinde sağlam bebek doğurma oranı

Bizim çalışmamızda da artmış NTsaptanan grupta, DV Doppler akımının normal olması halinde sağlam bebek doğurma oranı %87,5 iken, anormal DV Doppler akımı saptandığında sağlam bebek doğurma oranı %61,5 olarak bulundu. Diğer taraftan, bu çalışmada bütün vakaların %5,3'ünde DV Doppler akım paterni anormal olarak bulunmuştur. Çalışmamızda NT kalınlığı arttığında anormal DV akımı saptanmasının ihtimalinin artmış olduğu gösterilmiştir. Biz NT'si 95. persentilden büyük olanların %61,9 unda DV Doppler akımını anormal bulurken, NT'si 95. persentilden düşük olanların sadece %1,4'ünde DV Doppler akımı anormal olarak

saptanmıştır. Bu bulgular anormal DV Doppler akımı ile NT kalınlığının artması arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde, artmış NT ile anormal DV akımı arasında nedensel ilişki olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Normal fetuslarda bağımsız değişkenler gibi görünmektedirler. Ancak etkilenmiş fetuslarda değişken korelasyon dereceleri bildirilmiştir (6,9). Artmış NT patogenezinde öne sürülen geçici kalp yetmezliğinin anormal DV Doppler akımına da neden olabileceği anormal DV Doppler akımının erken haftalarda gelişen kalp yetmezliği nedeniyle olabileceği ileri sürülen nedenlerden biridir (8,10). Diğer taraftan, Borrell ve ark. ve Antolin ve ark. yaptıkları çalışmalarda, NT ile DV pulsatilite indeksinin 95. persentilin üzerinde olması arasında bir ilişki saptamamışlardır (9,11). Yazarlar, kromozomal olarak normal popülasyonda NT ve DV'un birbirinden bağımsız olduğunu öne sürerek birlikte kullanımlarının potansiyel olarak mümkün olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, anormal perinatal sonlanım saptanan vakaların %62.5'inde 11-14 hafta taramasında anormal DV Doppler akımı saptandı. Benzer şekilde literatürde de DV Doppler akım değerlendirmesi için %59 ile %69 arasında değişen duyarlılıklar yayınlanmıştır (8,11,12). Bilardo ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 186 kalın NT saptanan yüksek riskli fetusu incelemiş ve kromozomal anomalilerin %65'inde ve normallerin %21'inde anormal DV Doppler akımı saptadıklarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada DV Doppleri ile NT'nin invaziv girişim sayısını azaltmak için kombine kullanımı önerilmemekle beraber, artmış NT saptanan ancak normal karyotipli olan fetuslarda kötü sonlanımı öngörmede DV Doppler çalışmalarının yararlı olabileceği ifade edilmiştir (%68 sensitivite) (6). Borrell ve ark.'nın yayınında ise DV Doppleri pulsatilite indeksi ile elde edilen duyarlılık %75 olarak yayınlanmıştır (9). Zoppi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar yayınlanmıştır (13). Bu yayında DV Doppler taraması ile %70 sensitivite ve %23 yanlış pozitif hız saptanmıştır. Mavrides ve ark.'nın yayınında (14), yine DV Doppleri için %7 yanlış pozitif hız ile %59 kromozomal anomali saptanmıştır. Ancak bahsedilen bu çalışmalara dayanarak NT ve DV Dopplerlerinin anöploidi prediksyonunu karşılaştırmak mümkün değildir. Çünkü kullanılan popülasyon NT veya DV Dopplerinin biri ile yüksek riskli olarak önceden seçilmiştir. Borrell'in ilk

çalışmasında 534 yüksek riskli gebe ileri anne yaşı ile seçilmiş ve DV ve NT için %73 trizomi 21 yakalama hızı yayınlanmıştır (15). Bizim çalışmamızda, anormal sonlanan ve anormal DV Doppler akımı saptanan vakaların tümünde aynı zamanda NT de kalın bulunduğu için bu iki parametrenin taramada birlikte kullanılması ile duyarlılık aynı bulunmuş, ancak yanlış pozitiflikte azalma saptanmıştır. Bu sonuç literatürle uyumludur. Bilardo ve ark. yaptıkları çalışmada benzer şekilde iki parametrenin birlikte kullanımı ile yanlış pozitif hızda düşme yayınlamışlardır (6). Toyama ve ark.'larının yayınında da özgüllükte benzer şekilde düşme bildirilmiştir (8). Diğer taraftan, çalışmaların çoğunda DV Doppleri ve NT'nin birlikte kullanılması ile yanlış pozitiflikte düşme sağlanması ile birlikte duyarlılıkta da bir miktar düşme olduğu bildirilmiştir (8,16). Ancak belirtilmelidir ki, 11-14. gebelik haftalarında DV akım çalışmalarının primer tarama yöntemi olarak rutin kullanıma girmesi pek mümkün görülmemektedir (7,9). Bu konuda bazı çekinceler yayınlanmıştır (17). DV çalışmalarının kullanıma girmesine en önemli engeller sofistike ultrason cihazlarına olan gereksinim, prosedürü uygulamak için yoğun eğitim gerekmesi ve inceleme için fazla zaman gerekmesidir. DV'dan sinyal alınmasının çok zaman alıcı olmadığı literatürde yayınlanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda DV ölçümü için gerekli maksimum zaman 5 dakika olarak yayınlanmıştır (11,18). Ama, günümüzde kullanılan cihazların çoğunda Doppler bulunmaktadır. Ayrıca günümüzde kullanılan pek çok prosedür için tecrübe zaten gereklidir ve yeterli eğitim sonrasında işlemin sadece 5 dakika aldığı yayınlanmıştır. Biz de çalışmamızda hastaların tamamında maksimum 5 dakikada DV incelemesini tamamladık.

Sonuç olarak, bu çalışmada, erken gebelik haftasında DV Doppler ölçümünün yapılmasının mümkün olduğu, anormal DV Doppler akımı ile kromozomal anomaliler ve kötü perinatal sonlanım arasında ilişki olduğu ve DV Doppler incelemesinin NT ile birlikte kullanımının yanlış pozitif hızı azaltmada yararlı olabileceği gösterildi. Artmış NT saptanan fetuslarda DV değerlendirmesinin kromozomal ve kalp anomalilerinin ve kötü perinatal sonlanımın öngörülmesi açısından tamamlayıcı tetkik olarak kullanılabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

- 1- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 1014 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet 1998;352:3436.
- 2- Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 1997;69:20716.
- 3-Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 1014 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 391400.
- 4- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 1014 weeks: the role of ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:3804.
- 5- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 1014 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:30710.
- 6- Bilardo CM, Muller MA, Ziklunig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:28894.

- 7- Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 2004 Sep;24:688-92.
- 8- Toyama JM, Brizot L, Liao AW, Lopes LM, Nomura RMY, Saldanha FAT, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:341-5.
- 9- Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.
- 10-Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10: 265-8.
- 11-Antolin E, Comas C, Torrents M. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10 16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 295300.
- 12-Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109: 1015-9.
- 13-Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. Firsttrimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:52-7.
- 14-Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109: 1015-9.
- 15-Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1612-7.
- 16-Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17: 308-14.
- 17-Hecher K. Assessment of ductus venosus flow during the first and early second trimesters: what can we expect (editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:285-7.
- 18-Haak MC, Twisk JWR, Bartelings MM, Gittenberger-de Grood AC, van Vugt JMG. 2003. Ductus venosus flow velocities in relation to cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 727-33.