

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İKİNCİ TRİMESTERDE SAĞLIKLI VE KROMOZOMAL
ANOMALİLİ GEBELİKLERDE FETAL NAZAL KEMİK, ENSE
KATLANTISI, BÖBREK, KARACİĞER, BARSAK, PLASENTA
VE MATERNAL UTERUS KAS TABAKASININ B-MOD
HİSTOGRAM VE SHEAR WAVE ELASTOGRAM
YÖNTEMLERİ İLE İNCELENMESİ

Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ

Biyofizik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İKİNCİ TRİMESTERDE SAĞLIKLI VE KROMOZOMAL
ANOMALİLİ GEBELİKLERDE FETAL NAZAL KEMİK, ENSE
KATLANTISI, BÖBREK, KARACİĞER, BARSAK, PLASENTA
VE MATERNAL UTERUS KAS TABAKASININ B-MOD
HİSTOGRAM VE SHEAR WAVE ELASTOGRAM
YÖNTEMLERİ İLE İNCELENMESİ

Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ

Biyofizik Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdullah Ruhi SOYLU

ANKARA

2023

İkinci Trimesterde Sağlıklı ve Kromozomal Anomalili Gebeliklerde Fetal Nazal
Kemik, Ense Katlantısı, Böbrek, Karaciğer, Barsak, Plasenta ve Maternal Uterus Kas
Tabakasının B-Mod Histogram ve Shear Wave Elastogram Yöntemleri ile
İncelenmesi

Gökçe Naz Küçükbaş

Danışman: Prof. Dr. Abdullah Ruhi Soylu

Bu tez çalışması 29.03.2023 tarihinde jürimiz tarafından "Biyofizik Programı" nda
doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	<i>Prof. Dr. Belma Turan</i> <i>Lokman Hekim Üniversitesi</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Nuhan Puralı</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Turgut Baştuğ</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Mehmet Uğur</i> <i>Ankara Üniversitesi</i>
Üye:	<i>Doç. Dr. Bilge Pehlivanoğlu</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

31/03/2023

Op. Dr. Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ

1“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Abdullah Ruhi SOYLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)

Op. Dr. Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ

TEŞEKKÜR

Teşekkür etmek istediğim o kadar çok kişi var ki... Öncelikle aileme; Gül Senem, Tevfik Ali ve Tevfik Kayra Küçükbaş'a beni yetiştirdikleri ve destekledikleri için, bana her zaman inandıkları ve eğitim öğrenimim adına her fedakarlığı yaptıkları için teşekkür etmek istiyorum. Doktora programına beni seçen ve dersine girme şansı bulduğum hocalarıma çok teşekkür ederim. Tıp fakültesi derslerimiz doğal olarak sadece bilgi akışı şeklinde geçerken, öğle arası veya ders bitimine sığdırdığımız o doktora derslerimizde tamamen akıl ve mantık yürüterek analitik ve araştırmacı düşünceyi özümsememizi sağladılar. Derslerimizi verdikten sonra seçtiğimiz doktora bilim dalımızda, tezimi gerçekten kendi uzmanlık ve yan dal alanımla birleştirmemi sağlayan, danışman hocam olarak hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, şehirler arası farka ve salgın hastalık döneminin sebep olduğu ulaşım ve sağlık sorunlarına rağmen bu mesafeyi bana hiçbir zaman hissettirmeyen, her zaman sorularımı usanmadan cevaplayan, bana saatlerini ayıran ve yol gösteren fedakar hocam Prof. Dr. Abdullah Ruhi Soylu'ya, ilk danışman hocam ve tıp fakültesinden beri beni kızı gibi gören Prof. Dr. Nuhan Puralı'ya ve Van'dayken bölüm içi her işlemimde, doktora sınavımda desteklerini esirgemeyen Bora Ergin ile doktora yeterlilik sınavı ve tez süreci arkadaşım Berk Sağlam'a, Nazlı Coşkun'a tez jüri komitesindeki değerli hocalarım Prof. Dr. Turgut Baştuğ ve Prof. Dr. Mehmet Uğur'a, Sevgili Doç. Dr. Babür Şahinoğlu'na, sevgi dolu bölüm sekreterlerimize ve personellerimize, HÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü personellerine çok ama çok teşekkür ederim.

Akademik hayatımda beni destekleyen bütün arkadaşlarıma ve tanıdıklarına teşekkürlerimi iletirken, bana olan inançlarından ve can yoldaşlıklarından dolayı özel olarak Burak Can Özönder'e, Gülşah Sevinç'e, Zeynep Temur'a, Merve Altunbaş'a, Sema Kocaoğlu'na, Van YYÜ'nden Merve Nur Taş'a, tez gönüllüleri anne ve bebeklerine, üzerimde emeği geçen ve yardımları dokunan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Çok yönlü bir lider olan, bu yönlerinden biri de bilim insanı olmak olan, hür yaşamamızı sağlayan, kadınların da bilim yapabilmesini, özgürce düşünce üretebilmesini ve bilimin her zaman üstün olduğunu vurgulayan Ata'mız, ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e, arkadaşlarıma ve şehitlerimize, tezimi saygılarımla ithaf ederim.

ÖZET

Küçükbaş, G.N., İkinci Trimesterde Sağlıklı ve Kromozomal Anomalili Gebeliklerde Fetal Nazal Kemik, Ense Katlantısı, Böbrek, Karaciğer, Barsak, Plasenta ve Maternal Uterus Kas Tabakasının B-Mod Histogram ve *Shear Wave* Elastogram Yöntemleri ile İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2023. B-mod ultrasonografi Down Sendromu gibi fetal kromozom anomalilerin taramasında kullanılmaktadır. B-mod ultrasonografi taramasında hiperekojen barsak, geniş renal pelvis, nazal kemik hipoplazisi ve ense kalınlığında artış gibi yumuşak belirteçlerin varlığından yararlanılmaktadır. B-mod histogram, ilgilenilen dokunun B-mod ultrasonografisindeki siyah ve beyaz renk kodlarının ortalama değeri ve standart sapmasını hesaplamaktadır. *Shear wave* elastografi dokuların elastik özelliklerini ölçmede kullanılan yeni bir ultrasonografi yöntemidir. Bu çalışma, kromozomal anomalili ve sağlıklı gebeliklerde; fetal nazal kemik, ense katlantısı, böbrek, karaciğer, plasenta ve maternal uterus kas tabakasının B-mod ultrasonografi histogramı ve *shear wave* elastografi yöntemleri ile incelenmesini amaçlamıştır. Araştırmada yer alan gönüllüler, öploid (n=35) ve anöploid (n=14) fetüsü olan 19-23 gebelik haftalarında, tekil gebelerden oluşmaktadır. Fetal barsak, böbrek, karaciğer, nazal kemik, ense katlantısı, plasenta ve maternal uterus kas tabakasının hem B-mod ultrasonografi hem de *shear wave* elastografi görüntüleri alınmıştır. Görüntüler araştırmacı tarafından yazılan ve kalibre edilen veri analizi dosyasında, histogramları çıkarılarak ve *shear wave* hızları hesaplanarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz SPSS Programı ile yapılmıştır. Normal dağılan değişkenler Student's t-test ile normal dağılmayan değişkenler Mann Whitney-U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Fetal nazal kemiğin *shear wave* hız ortalaması ile standart sapması anöploid fetüslerde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer dokuların *shear wave* hızı ile B-mod ultrasonografi histogramı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, anöploid fetüslerin nazal kemiklerinin öploid fetüslerden daha elastik olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: elastografi, prenatal ultrasonografi, anöploidi, *shear wave*, B-mod histogram

ABSTRACT

Kucukbas, G.N., Investigation of Fetal Nasal Bone, Nuchal Fold, Kidney, Liver, Bowel, Placenta and Maternal Uterine Myometrium with Shear Wave Elastography and B-Mode Histogram on Euploid and Aneuploid Pregnancies, Hacettepe University Graduate School Health Sciences Biophysics Department Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2023. B-mode ultrasonography is utilized in fetal screening of chromosomal abnormalities like Down Syndrome. Presence of soft markers such as hyperechogenic bowel, renal pelviectasis, hypoplastic nasal bone and increased nuchal fold are searched in B-mode screening. B-mode histogram, evaluates mean and standart deviation of white and black color codes of interested region on B-mode ultrasonography. The aim of this study was to assess fetal nasal bone, nuchal fold, kidney, liver, bowel, placenta and maternal uterine myometrium with B-mode histogram and shear wave elastography on euploid and aneuploid pregnancies. The participants of this research were singleton pregnancies between 19-23 weeks of gestation with euploid (n=35) and aneuploid (n=14) fetuses. B-mode ultrasound and shear wave elastography images of fetal nasal bone, nuchal fold, kidney, liver, bowel, placenta and maternal uterine myometrium were obtained. The images were analyzed with a novel software calibrated and written by the researcher by histogram analysis and shear wave speed calculation. Statistical analysis was performed with SPSS Program. Normally distributed data were analyzed with Student's t-test and non-parametric data were analyzed with Mann Whitney-U test. The mean and standard deviation of shear wave speed of fetal nasal bone was significantly lower in aneuploid fetuses. There was no difference between the other tissues' values of B-mode histogram and shear wave velocity among two groups. Nasal bone's mean shear wave speed and standard deviation were significantly lower in aneuploid fetuses. In conclusion, fetal nasal bone of aneuploid fetuses was more elastic euploid fetuses.

Keywords: elastography, prenatal ultrasound, aneuploidy, shear wave, B-mode histogram

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anne ve Fetüs	2
2.1.1. Uterus ve Kas Tabakası	2
2.1.2. Plasenta	2
2.1.3. Fetüs ve Anatomisi	3
2.2. Fetal Anöploidi Tarama ve Tanı Testleri	3
2.2.1. Fetal Anöploidi Tarama Testleri	4
2.2.2. Fetal Anöploidi Tanı Testleri	8
2.3. Anöploid Fetüs	8
2.3.1. Trizomi 21	9
2.3.2. Trizomi 18	9
2.3.3. Trizomi 13	10
2.3.4. Monozomi X	10
2.4. Ultrasonografik İncelemeler	10
2.4.1. Ultrasonografi	10
2.4.2. Elastografi	13
2.4.3. Ultrasonografi ve Güvenlik	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Etik Kurul Onayı	26
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcılar	26
3.3. Ultrasonografik Değerlendirme ve Fetal Tarama Testlerinin Yorumlanması	26

3.4. Ultrasonografik Görüntülerin Analizi için Kullanılan Programların Yazılımı ve Kalibrasyonu	27
3.5. Ultrasonografik İnceleme	28
3.6. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	49
EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK-2. Tez Çalışması ile İlgili Yayın	
EK-3. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK-4. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Ses dalgası genliği
ARFI	: Akustik radyasyon kuvveti impulsu (<i>Acoustic radiation force impulse</i>)
c	: Elastisite kat sayısı
c_s	: Ses hızı
ÇAG	: Çeyrekler arası genişlik
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DS	: Down Sendromu
E	: Young modülü
G	: <i>Shear</i> modülü
L	: Boy
Mİ	: Mekanik indeks
NF	: Ense katlantısı
NIPT	: Noninvazif prenatal test
NT	: Ense saydamlığı (<i>nuchal translucency</i>)
P	: Basınç
PEK	: Piezoelektrik kristalleri
ROI	: İlgilenilen bölge
SPTA	: Uzamsal tepe-zamansal ortalama yoğunluk
ss	: Standart sapma
β-hCG	: <i>Beta- human chorionic gonadotropin</i>
SWE	: <i>Shear wave</i> elastografisi
Tİ	: Termal indeks
v	: Hacim
v	: Poisson oranı
ε	: Gerinim (<i>strain</i>)
θ	: Açı
λ	: Dalga boyu
σ	: Gerilim (<i>stress</i>)
ρ	: Yoğunluk

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Ses dalgasını tanımlayan parametreler.	11
2.2. Young modülü.	15
2.3. <i>Shear</i> modülü.	15
2.4. Hacimsel esneklik modülü.	16
2.5. <i>Strain</i> elastografi ilkesi.	20
2.6. ARFI görüntüleme tekniği.	21
2.7. <i>Shear wave</i> elastografi prensibi.	22
2.8. <i>Shear wave</i> elastografi görüntüsü.	22
4.1. Fetal nazal kemiğin elastografik görünümleri.	33
4.2. Elastografik görüntü eldesi ve m-dosyası kullanılarak ilgi duyulan bölgenin seçimi.	34

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	Yumuşak belirteçlerden bazıları ve bunların Down Sendrom riskine dair olabilirlik oranları.	7
2.2.	B-Modu ultrasonografi ve elastografinin özellikleri.	19
4.1.	Çalışmada yer alan gönüllülerin özellikleri.	30
4.2.	Anöploid fetüslerin tarama testi ve ultrasonografi bulgusu, amniyosentez sonucunda saptanan kromozomal anomali ve gebelik sonuçları.	31
4.3.	Öploid ve anöploid gebeliklerde incelenen nonparametrik ultrasonografik değişkenlerin karşılaştırılması.	32
4.4.	Öploid ve anöploid gebeliklerde incelenen parametrik ultrasonografik değişkenlerin karşılaştırılması.	33

1. GİRİŞ

Prenatal ultrasonografi fetüsün canlılığı, yapısı ve iyiliğinin incelenmesi ile doğum öncesi anomali taramasında kullanılan yararlı bir araçtır. Fetal doku ve organlar ultrasonografiyle incelendiğinde, fetüsün kromozom anomalili olma ihtimali hakkında fikir edinilebilir. Bu nedenle bazı fetal yapılar prenatal ultrasonografi ile toplum taraması amacıyla incelenmektedir. Fetal kromozomal anomali taramasında faydalanılan fetal doku ve organların birkaçı; ense katlantısı, nazal kemik, böbrek ve barsaktır. Fetüsün bu kısımlarında tanımlanan değişiklikler (ekojenite, kalınlık, genişlik artışı gibi) görülürse, yumuşak belirteç varlığı olarak kabul edilmekte ve sağlık çalışanlarını ileri tanı testleri yapmaya yönlendirmektedir.

Modern obstetrik muayenede, bu fetal kısımların rutin ultrasonografik taraması B-mod (gri skala) ultrasonografi ile yapılmaktadır. Alanında uzmanlaşmış ultrasonografi kullanıcısı, anormallikleri ultrasonografide görmekte ve bu görüntüleri kaydetmektedir. Ancak, yeni ultrasonografik yöntemlerin gelişmesi ve gri skala görüntülerinin bilgisayar programları ile incelenmesi ile bu çalışmalar daha değerli hale gelmektedir.

Shear wave elastografisi göreceli olarak yeni bir yöntem olup hedef dokunun elastisitesinin incelenmesini sağlamakta, bu yöntem anne karnındaki fetüse uygulandığında, fetüsün palpasyonuna (yani dokunarak elle muayenesine) denk gelmektedir. Bu yöntem özellikle B-modda dokuların ekojenitesi aynı iken, dokular hakkında daha ileri düzeyde bilgi verebilir. Dahası, insan gözü özellikle B-mod görüntülerinde subjektif değerlendirmeye yol açmaktadır veya farklılığı kaçırabilmektedir. Bu nedenle B-mod görüntülerinin gözle incelenmesinin yanında, bir de histogram gibi objektif bir yöntemle incelenmesi fark edilemeyen ayrıntıların açığa çıkmasını sağlayabilir.

Bu araştırmanın amacı, rutin ultrasonografi taramasında değerlendirilen fetal nazal kemik, ense katlantısı, barsak, karaciğer, böbrek ile plasenta ve maternal uterus kas tabakasının; hem B-mod ultrasonografi histogramıyla hem de *shear wave* elastografisi ile incelenmesi ve bu değerlerin öploid ve anöploid fetüslerde karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anne ve Fetüs

Sperm ve yumurtanın füzyonu sonucu gelişen embriyo, uterin kavitede implantasyonunu tamamladıktan sonra fetüse dönüşür ve yaklaşık on aylık bir süreç sonrası doğum gerçekleşir.

2.1.1. Uterus ve Kas Tabakası

Uterus kadın üreme sisteminde bulunan ve gebelik yokken yaklaşık olarak 2 cm x 4cm x 6 cm boyutlarında olan bir organdır. Uterus üç katmandan oluşur. Uterusun en iç tabakası olan endometriyum, üreme döneminde olan kadınlarda östrojen ve progesteron hormonlarının etkisinde aylık döngüyle menstrüasyon şeklinde yenilenen tabakadır. Endometriyumun altında, kontraksiyonlardan sorumlu kas tabakası bulunmaktadır. Bu tabaka, bebek ve plasentanın doğum evrelerinde dışarıya atılmasını sağlayan tabakadır. En dış tabaka ise serozadır. Seroza uterusu sararak karın içinde pelvik alanda tutar ve aynı zamanda uterin hareketliliği sağlar.

2.1.2. Plasenta

Plasenta miadına ulaşmış bir gebelikte ortalama 450 gram ağırlığında olan, kalınlığı 4 cm'i geçmeyen disk şeklinde bir organdır (1). Koryonik ve bazal tabaka olmak üzere iki katmandan oluşur. Koryonik tabaka fetüse umbilikal kord aracılığıyla bağlantılı iken bazal tabaka endometriyumun gebeliğe uyarlanmış, implantasyona izin veren şeklidir.

Plasentanın görevi, gebelik başında birkaç hücre ile implante olan embriyonun, miadında bir fetüs haline gelip doğana kadar tüm metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktır. Bunu bazal tabaka ile koryonik tabaka arasına geçen maternal kanla, fetüsün koryonik villus denilen çıkıntılardaki fetal kan arasında gerçekleşen difüzyonla yapmaktadır. Bu yapılanmaya villöz hemokoryal plasentasyon denmektedir (1). Plasental fonksiyonlar yetersiz olduğunda fetüste büyüme kısıtlılığı meydana gelmektedir.

2.1.3. Fetüs ve Anatomisi

Oositin spermle fertilize olmasından sonra meydana gelen zigot, mitoz bölünmelere uğramaktadır. Her bir hücreye blastomer adı verilmektedir. Ovülasyondan itibaren 3. hafta ile 8. hafta arasındaki dönemde gebelik ürününe embriyo denir. Bu dönem 6 hafta sürmektedir ve organların oluştuğu dönemdir. On altı blastomerden oluşan embriyo morula adını alır ve uterin boşluğa fertilizasyondan sonra üçüncü günde girer. Blastomerler içlerinde sıvı birikimi sonrası blastokist adını aldıktan sonra iç hücre ve dış hücre kitlesine ayrılır. İç hücre kitlesinden fetüs, dış hücre kitlesinden plasenta gelişir (2).

Ovülasyondan 9 hafta sonra gebelik ürününe fetüs adı verilir. Embriyonik dönemde oluşan yapılar fetal dönemde büyümeye ve fonksiyonel açıdan tam çalışır hale gelmeye başlar. Gebelik yaklaşık üç aylık, üç döneme ayrılmaktadır. Bu üç aylık dönemlerin her birine trimester denilir. İlk 14 hafta birinci trimester, 15-28. hafta arası ikinci trimester, 29-42. haftalar arası da üçüncü trimesterdir (2).

Birinci trimester bitmeden kemikleşme ve fetal hareketler başlar. Nazal kemik de bu dönemde oluşmaya başlar. Yirminci gebelik haftasından itibaren fetal santral sinir sistemi ve kardiyak sistem olmak üzere iki sistem ayrıntılı ultrasonografide patoloji ayırdı yapılabilecek kadar olgunlaşmış olur. Üçüncü trimesterde fetüs mikro ve makro besinleri depoladığı ve ağırlığının hızlıca arttığı döneme ulaşır. 16. gebelik haftasında 150 gr olan fetüs, 40. gebelik haftasında 3500 gram ağırlığa ulaşır (2).

Fetal karaciğer, yolk kesesinin ön uzantısından gelişir. Fetal barsaklar ise orta ve arka uzantılardan meydana gelir. Böbrekler, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç aşamalı gelişimden oluşurlar. Gebeliğin 12. Haftasından itibaren böbrekler idrar üretmeye başlar (2).

2.2. Fetal Anöploidi Tarama ve Tanı Testleri

Sağlıklı bir insanın somatik hücrelerinde 23 çift yani 46 kromozom bulunur. Tek bir kromozomun sayısal bozukluğuna anöploidi denir. Bu durum kaçınıcı kromozomda gözlenirse ona göre isim almaktadır. Örneğin 21. kromozomdan iki yerine üç tane varsa trizomi 21, cinsiyet kromozomundan sadece bir tane varsa (X0) buna monozomi X denir.

2.2.1. Fetal Anöplöidi Tarama Testleri

Bu testler asıl olarak fetüsün en sık görülen anöplöidilerini taramakta (anöplöidi riskini belirlemede) kullanılmaktadır. Bu testlerle taranabilen kromozomal anomaliler trizomi 21 (Down Sendromu), trizomi 18 (Edwards Sendromu), trizomi 13 (Patau Sendromu) gibi otozomal kromozom ve monozomi X (Turner Sendromu) olmak üzere cinsiyet kromozom sayısal bozukluğudur.

Birinci Trimester Tarama Testi

Gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılmaktadır. İki adet maternal serum belirteci (gebelikle ilişkili plasenta proteini-A ve serbest *beta-human chorionic gonadotropin* ($\beta - hCG$)) ile ultrasonografik olarak fetüsün baş-popo mesafesi ve ense kalınlığı ölçülmektedir. Nazal kemiğin varlığına bakılmaktadır. Daha önce Down Sendromlu çocuk öyküsü, tüp bebek öyküsü, maternal yaş, kilo, diyabet ve sigara içiciliği bilgileri alınarak risk analizi yapılmaktadır. Bu testin sonucunda Down Sendromu için kombine risk ile Trizomi 13/18 riski olarak iki ayrı risk verilmektedir. 1/100 ve üzeri için tanı testi, 1/100 – 1/1000 arası için aile isteğine göre noninvazif prenatal test veya tanı testi önerilmektedir. 1/1000 ve altı riskler için aile isteğine göre tanı testi yapmak üzere hareket edilmektedir. Birinci trimester tarama testinin Down Sendromu'nu saptama başarısı %85'tir (3).

İkinci Trimester Tarama Testi

Gebeliğin 15-21. haftaları arasında yapılmaktadır. Üç adet maternal serum belirteci (serbest $\beta - hCG$, alfa-fetoprotein ve unkonjuge estriol) ile yapılırsa üçlü, dört adet serum belirteci (serbest $\beta - hCG$, alfa-fetoprotein, unkonjuge estriol ve inhibin A) ile yapılırsa dörtlü test adını almaktadır. Buna ek olarak ultrasonografik olarak fetüsün biparietal baş çapı ölçülmektedir. Bu testin sonucunda Down Sendromu için kombine risk ile Trizomi 13/18 riski olarak iki ayrı risk verilmektedir. 1/100 ve üzeri için tanı testi, 1/100 – 1/1000 arası için noninvaziv prenatal test veya tanı testi önerilmektedir. 1/1000 ve altı riskler için aile isteğine göre hareket edilmektedir. Üçlü tarama testinin Down Sendromu'nu saptama başarısı %69 iken dörtlü testin başarısı %80'dir (3).

Entegre tarama testi olarak birinci ve ikinci trimester testleri birlikte kullanılabilir ancak ülkemizde kullanılmamaktadır. Bu testlerin genel mantığı ikinci trimesterde daha yüksek saptama başarısına sahip olmasıdır. Ancak birinci trimesterde sonuç alınmadığından ve gebeliğin erken haftalarında müdahalede bulunulmadığından (tahliye seçeneği geciktiğinden) tercih edilmemektedirler. Bu testlerin yanlış pozitiflik oranları daha yüksektir.

Hücre Dışı Serbest DNA Testi

Plasentadaki sinsityotrofoblastların apoptoza uğraması sonucu fetal deoksiribonükleik asit (DNA) gebeliğin 9-10. haftalarından itibaren maternal sirkülasyona geçmektedir. Fetal DNA, maternal kanda dolaşan serbest DNA'nın %3-13'ünü oluşturur. Bu oran maternal kilo, gebelik haftası, gebelik sayısı, ilaç kullanımı ve anöploidi varlığından etkilenmektedir (4). Yapılan bir metaanalize göre, trizomi 21 için %99, trizomi 18 için %98, trizomi 13 için %99 saptama başarısını, %0,13 yanlış pozitiflikle vermektedir (5). Şu anda en yüksek duyarlılık ve en düşük yanlış pozitiflik oranı olan tarama testidir.

İlk Trimester Ultrasonografik Anöploidi Taraması

İlk trimesterde yapılan bu ultrasonografide fetüsün vücut kısımlarının mevcut gelişimini, bulunduğu gebelik haftasına göre uyumlu olup olmadığını değerlendiren ultrasonografik inceleme yapıldıktan sonra bazı ek ölçümlerle anöploidi ile ilişkili ipuçları aranmaktadır. Bu ipuçları, B-mod ultrasonografide ense kalınlığı ölçümü, nazal kemiğin varlığı ve Doppler ile kombine edilmiş *Pulsed wave* incelemesi ile elde edilen triküspit kalp kapağı ve duktus venozus damarının kan akım traseleri ile elde edilir.

Ense saydamlığı (NT), fetüs nötral pozisyonda dururken ense bölgesinden yapılan omurga ile cilt arasındaki cilt altı dokunun iç sınırdan iç sınıra olan ölçümüdür. İlk defa Nikolaidis ve ark. tarafından (6), ultrasonografide artmış NT'nin Down Sendromu varlığıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra, diğer anöploidiler veya tek gen hastalıkları, kardiyak ve lenfatik sistem anomalileri gibi dolaşım anomalileri, diyafram fıtığı gibi başka konjenital anomaliler ile fetal enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği de bilinmektedir (7). Ense saydamlığı özellikle

ikiden fazla çoğul gebeliklerde, ikiz eşi kaybedilen ikiz gebeliklerde tek başına anöploidi taramasında kullanılacak kadar önemli bir ultrasonografik belirteçtir. Her haftaya göre 95 persentilin üzerinde olan değerler esas alınırken, kabaca 3 mm ve üzerinde olan NT değerlerinin yukarıda bahsedilen risklerin artışı açısından uyarıcı olduğu bilinmektedir (8).

Nazal kemik varlığına bakılmasının Down Sendromu tahmininde yararlı olduğu Tuxen ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada, 14-25 hafta arasındaki Down Sendromlu fetüslerin 1/3'ünde nazal kemiğin olmadığını radyolojik ve patolojik incelemelerle göstermeleri ile bulunmuştur. Sonek ve arkadaşlarının (10) ilk trimester ultrasonografisinde nazal kemiği inceleyen çalışmaları sonucunda ise klinik pratikte nazal kemik bakılmaya başlanmıştır. Nazal kemik Down Sendromlu fetüslerin %73'ünde, öploid fetüslerin ise %0,5'inde bulunmamaktadır. Nazal kemik Trizomi 18'li fetüslerin %55'inde, Trizomi 13 ve Turner Sendromlu fetüslerin de %10'unda bulunmamaktadır (11).

Triküspit kapağında kaçak öploid fetüslerin %8'inde mevcutken, Down Sendromlu fetüslerin %65'inde vardır (12). Duktus venozus dalga trasesinde a dalgasında ters akım görülmesi Down Sendromlu fetüsleri %65 oranında saptayabilmektedir (13). Her iki yöntem de *Pulsed wave* ultrasonografisi ile yapılmaktadır.

İkinci Trimester Ultrasonografik Anöploidi Taraması

Trizomi 18 ve 13'lü fetüslerin çoğu ikinci trimester ultrasonografide anomali bulgusu vermekte hatta anne karnında kaybedilmektedir. Down Sendromlu fetüslerinin sadece %25-30'unda ultrasonografik anomali tespit edilmektedir. Bunlardan atriyoventriküler kalp defekti veya duodenal atrezi çok ciddi olarak Down Sendromu ile ilişkilidir. Yine de, ultrasonografide Down Sendromu tanısı koymak zordur. Örneğin, duodenal atrezili gebeliklerin %40'ında Down Sendromu saptanırken, Down Sendromlu fetüslerin sadece %8'inde duodenal atrezi görülmektedir (14).

Anomali olarak kabul edilmeyen ancak Down Sendromlu fetüslerde öploidlere göre daha fazla görülen anatomik varyasyonlara yumuşak belirteç (*soft marker*) denmektedir. Bunlar sayesinde Down Sendromu tespit başarısı arttırılmaya çalışılır.

Yumuşak belirteçlerin Down Sendromlu fetüslerle sağlıklı fetüslerde görünme oranları kıyaslanarak bir olabilirlik oranı saptanır ve bu da önceden hesaplanan (maternal yaş, serum belirteçlerinden gelen) risklerle çarpılarak fetüsün Down Sendrom riski tekrar hesaplanır (14). Bu yumuşak belirteçlerin bazıları ve olabilirlik oranları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Yumuşak belirteçlerden bazıları ve bunların Down Sendrom riskine dair olabilirlik oranları (15).

Yumuşak Belirteç	Down Sendromu Riski Artış Kat Sayısı
Ense katlantısında artış	17,0 (8,0-38,0)
Hiperekojenik barsak	6,1 (3,0-12,6)
Piyelektazi (Böbrek pelvisinde genişleme)	1,9 (0,7-5,1)
İntrakardiyak ekojenik odak	2,8 (1,5-5,5)
Kısa humerus	7,5 (4,7-12,0)
Kısa femur	2,7 (1,2-6,0)

Ense katlantısında artış: İkinci trimesterde ense kalınlığının 6 mm’den büyük olması Down Sendromu için en ayırıcı belirteçtir. Down Sendromlu fetüslerin %35’inde ense katlantısı (NF) artışı varken, normal fetüslerde bu oran %0,7’dir (14).

Nazal kemik hipoplazisi ya da yokluğu: Down Sendromlu fetüslerin %37’sinde nazal kemik (NK) yokken, %57-61’inde hipoplaziktir. Nazal kemik öploïd fetüslerin %0,9’unda bulunmazken, %2,4’ünde hipoplaziktir (14).

Hiperekojen barsak: Down Sendromlu fetüslerde daha sık görüldüğünden olabilirlik oranı yaklaşık 6 kat artmaktadır. Yalnız, bu bulgu başka etiyolojilere de bağlı olabilir. Bunlar arasında fetal kistik fibroz, intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonu, kanlı amniyon sıvısının fetüs tarafından yutulması ya da fetal büyüme kısıtlılığı bulunur (14).

Hafif fetal renal pelvis genişlemesi (piyelektazi): Renal pelvisin ön arka çapının 4 mm’den büyük olmasıdır. Fetüsün Down Sendromlu olma olasılığını yaklaşık 1,9 kat artırır.

İkinci trimester ultrasonografisi sonucu majör anomali ya da yumuşak belirteç rastlanmayan fetüslerde Down Sendrom olasılığı %60 azalmış olur (14). Yine de 3

Down Sendromlu fetüsten biri ultrasonografik bulgu vermeyebileceğinden genetik anomali açısından ultrasonografisi normal olsa da fetüs hala Down Sendromlu olabilir (16).

2.2.2. Fetal Anöploidi Tanı Testleri

Bu testler bir fetüste anöploidi tanısı koymakta yani anöploidi varlığını kesinleştirmekte kullanılır.

Koryon Villus Örnekleme

Genellikle 10-14. gebelik haftaları arasında, amniyotik boşluğa girilmeksizin plasentadan yapılan doku biyopsisidir. Transabdominal veya transvajinal yoldan uygulanabilir. Bir iğne yardımı ve negatif basınç aracılığıyla alınan yaklaşık 5 gramlık biyopside, fetal kısım olan villuslar makroskopik olarak ayırt edildikten sonra hücre kültürüne alınır. Çoğalan fetal hücrelerden sitogenetik inceleme yapılarak, kromozom sayısı ve büyük kromozom değişiklikleri belirlenebilir. Avantajı erken gebelik haftasında sonuç vermesi, olası bir tahliye ya da tedavi kararının erkenden alınabilmesidir. Bu işlemin komplikasyonları arasında, vajinal kanama, enfeksiyon ve fetal kayıp bulunmaktadır.

Amniyosentez

On beşinci gebelik haftası ile 22. gebelik haftası arasında tercih edilen amniyosentez işlemi, transabdominal olarak iğne ile amniyotik kaviteye girilmesinin ardından yaklaşık olarak 20 ml amniyon mayi aspire edilmesidir. Bu mayide yer alan ve kültüre edilen amniyositler, dökülmüş fakat hala canlı fetal cilt ve üriner sistem hücrelerinden oluşur. Çoğalan fetal hücrelerden sitogenetik inceleme yapılarak, kromozom sayısı ve büyük kromozom değişiklikleri belirlenebilir. Bu işlemin komplikasyonları arasında, vajinal kanama, enfeksiyon ve fetal kayıp bulunmaktadır.

2.3. Anöploid Fetüs

Sağlıklı bir insanın somatik hücresinde 46 kromozom bulunur. Bunların ikisi cinsiyet kromozomu iken diğerleri otozomal kromozomlardır. Anöploidi, hücrede bir ya da daha fazla kromozomun eksik ya da fazla olması sonucu dengesiz sayıda

kromozom varlığına denir. Ekstra genetik materyal veya genetik materyalde kayıp ile sonuçlandığından, düşük veya ölü doğum meydana gelebilir, yaşayanlar ise konjenital ve fonksiyonel anormallikle doğarlar (17).

Kromozom anomalileri 150 canlı doğumda bir görülür (18). Risk faktörleri; ileri anne yaşı, önceden anöploid fetüs öyküsü ve fetal anomali varlığıdır (17). En sık otozomal trizomiler görülür. Bunlardan karşımıza en sık çıkanı, ekstra 21. kromozom içermesi nedeniyle trizomi 21 olarak bilinen ve 1/800 canlı doğumu etkileyen Down Sendromu'dur (18). En sık seks kromozom anöploidisi ise 47,XXY ile Klinefelter Sendromu'dur. Yaşayabilen tek monozomi Turner Sendromudur (45,X0) (17).

2.3.1. Trizomi 21

Yirmi birinci kromozomun tamamının ya da kritik bir kısmının üç kopyasının bulunmasından dolayı görülen, mental geriliğin en sık kromozomal bozuklukla ilişkili formudur (19). Fazladan gelen üçüncü kromozomun en sık sebebi ayrışma hatasıdır. Bu durum ileri maternal yaşla artar ve ayrışma sorunu mayoz bölünmenin anafaz I evresinde meydana gelir (20). Down Sendromu riski, 30 yaşında bir anne için 1/1000 iken, bu risk 40 yaşında 9/1000'e yükselir (21).

Down Sendromu fenotipi hafif veya ağır olabilir. Atriyoventriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalığı %30-40'ında görülür. Duodenal atrezi, imperfore anüs görülebilir. Ense katlantısında artış, nazal kemik hipoplazisi ya da aplazisi, geniş lateral ventriküller görülebilir (22). Mental gerilik eşlik eder (19). Dış görünüşlerinde basık burun, epikantal katlantılı gözler, kısa boy, ellerde Simian çizgisi, büyük bir dil ile dikkat çekerler. Dişi fetüsler fertil olabilir ancak erkekler genellikle üreyemez. Lösemi, sağırılık ve Alzheimer Hastalığı riskleri artmıştır (19). Ortalama yaşam süreleri 17 yıl olup %8'i 40 yaşını geçebilir (20).

2.3.2. Trizomi 18

Edwards Sendromu olarak da bilinir. On sekizinci kromozom materyalinden klinik olarak üç kopya bulunmasıyla meydana gelir. Dişi fetüslerde daha sık görülür ve prevalansı 1/2500'dür (23). Antenatal dönemde, büyüme kısıtlılığı, polihidramniyoz, korpus kallosum agenezisi, koroid pleksus kisti, ense katlantısında

artış, *clenched* eller, kalp defektleri, omfalosel ve tek umbilikal arter bulgusu verebilir (24). Doğum sonrası birkaç haftada kaybedilirler (20).

2.3.3. Trizomi 13

Patau Sendromu olarak da bilinir. On üçüncü kromozom materyalinden klinik olarak üç kopya bulunmasıyla meydana gelir. Prevalansı 1/5000 canlı doğumdur (25).

Medyan yaşam süresi doğum sonrası 10 gündür (26). Kliniğinde mikrosefali, büyüme kısıtlılığı, kardiyak hastalık, yarık damak dudak, alobar holoprosensefali gibi majör defektler başta olmak üzere çoklu anomaliler içerir (27).

2.3.4. Monozomi X

Dişilerde en sık görülen seks kromozom bozukluğu olup 44 otozomal kromozomun yanında tek X kromozomu bulunması durumudur. Diğer bir adı Turner Sendromu'dur. Antenatal dönemde artmış ense katlantısı, kistik higrom, brakisefali, at nalı böbrek, non-immun hidrops fetalis ile bulgu verir. Gonadal disgenezi nedeniyle amenore, erken over yetmezliğiyle karşılaşılır (28).

2.4. Ultrasonografik İncelemeler

2.4.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, gebe muayenesinin çok önemli bir parçasıdır ve gebelikte görülen hastalıkların tanısında çok yardımcıdır. En önemli özelliği, radyasyona veya doku üzerinde zararlı etkilere neden olmadan, klinik uygulamada güvenle ve uygun maliyetle uygulanabilmesidir.

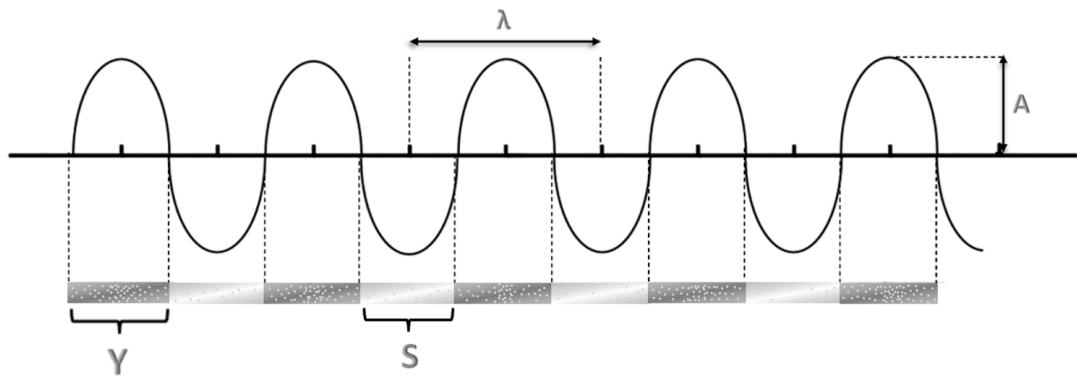
Ultrasonografinin Fiziksel Prensipleri

Ultrasonografi ses dalgaları aracılığıyla yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Ses, basınç dalgaları ile yayılan bir mekanik enerjidir (29). Ses dalgalarının oluşabilmesi için taneciklere ihtiyaç vardır. Başka bir deyişle, maddenin olmadığı bir boşlukta ses yayılamaz. Bir ses dalgası, yoğunlaştırma ve seyrekleşme alanları olarak adlandırılan yüksek ve alçak basınç alanlarını içerir (Şekil 2.1). Dikey dalgalar

parçacıkları paralel hareket ettirirken, transvers dalgalar parçacıkları dikey olarak hareket ettirir. Tanısal ultrasonografi dalgaları, dikey dalgalardır ve ortam boyunca uzun mesafeler kat edebilir.

Bir ultrasonografi sisteminde ses, piezoelektrik kristaller (PEK) adı verilen özel kristaller tarafından yayılır. PEK'e bir elektrik voltajı uygulandığında, PEK titreşir ve bu da ses dalgası emisyonuna neden olur. Bunun tam tersi de doğrudur, ses dalgaları PEK'e ulaşırsa, elektriksel bir voltaj üretilir. PEK'in bu çok ayrıcalıklı özelliği, ilgilenilen dokuların görüntüsünü oluşturmak için ultrasonografi dönüştürücülerinde kullanılır.

Ses dalgaları sinüs dalgaları ile gösterilir. Sesin özellikleri Şekil 2.1'deki gibi kolayca tanımlanabilir.



Şekil 2.1. Ses dalgasını tanımlayan parametreler. Alt çizimde, ortamın parçacıkları yoğunlaşır (Y ile gösterilen kısım) ve seyrekleşir (S ile gösterilen kısım). Üstteki şekilde bu yoğunlaşma ve seyrekleşmeye göre ses dalgası temsil edilmektedir. Dalganın tepe noktası, genlik (A) olarak gösterilir ve iki tepe arasındaki uzunluk, dalga boyu olarak adlandırılır ve lambda işaretini (λ) ile sembolize edilir (30).

Ses Dalgasının Özellikleri

Genlik, büyüklüğe ait bir parametredir ve dalganın gücü ile ilişkilidir. Dalganın tepe noktası ile ortalama değeri arasındaki maksimum farktır (31).

Periyot ses dalgasının iki tepe noktası arasında geçen süredir ve saniye cinsinden ifade edilir. Periyodun resiprokali dalganın frekansıdır ve birimi Hertz'dir. İki tepe arasındaki mesafeye dalga boyu (λ) da denir ve genellikle milimetre ile ifade edilir.

Ses hızı, ses dalgalarının bir saniyede aldığı mesafedir. Yumuşak dokularda ses 1540 m/s hızla yayılır. Sesin yayıldığı ortamlar, en hızlıdan en yavaş a göre sıralanırsa, bunlar katılar, sıvılar ve en son gazlardır. Sesin yayılması (hız), ortamın sertliği ve yoğunluğu olmak üzere iki parametreden etkilenir. Ortam ne kadar sert olursa, yayılma hızı o kadar hızlı ve ortam ne kadar yoğun olursa, yayılma hızı o kadar yavaş olur. Örnek olarak, yayılma hızı akciğerlerde (daha havadar ve yoğun fakat daha az sert) 500 m/s iken kemiklerde (daha katı, sert ve daha az yoğun) 3500 m/s'dir (31).

Güç, sesin birim zamanda ürettiği enerjidir. Yoğunluk, birim alandaki güçtür. Hem güç hem de yoğunluk, ses dalgası genliğinin karesiyle doğru orantılıdır. Biyolojik dokularla uğraşırken yoğunluk önemlidir. Mekânsal yoğunluk ses dalgasına maruz kalan alanla, zamansal yoğunluk ise bir ortamın ses dalgasına maruz kaldığı süre ile ilgilidir. Uzamsal tepe-zamansal ortalama yoğunluk (SPTA), bir doku üzerinde meydana gelebilecek ısı miktarını ve buna bağlı zararı hesaplamak için kullanılır ve sesin dokular üzerindeki olumsuz biyolojik etkilerini tanımlar (31).

Ses dalgası yansıma, kırılma, saçılma ve soğurulma nedeniyle dokunun derinlerine ilerledikçe orijinal şiddetinde (yoğunluğunda) kalmaz ve zayıflar. Buna atenüasyon denir (31-34). Bu zayıflama ses dalgalarının frekansı ile doğru orantılıdır. Doku homojen değilse, bu faktör de zayıflamada rol oynar (31,32). Yansıma, tanısal ultrasonografide kullanılan ses kaynağının iletilemeyen ve aynı açıda geri yansıtılan ses miktarıdır ve yansıyan sese eko denir. Kırılma, ses dalgalarının farklı bir açıyla iletilmesidir (31,32,34). Kırılmadaki açı değişikliği, doku empedansları arasındaki farktan kaynaklanır (31,32,34). Doku empedansları arasındaki fark büyükse, sesin çoğu geri yansıtılır (31,32,34). Saçılma, ses dalgalarının çeşitli açılardan yansımasıdır. Frekans arttıkça saçılma da artar (31-33). Bir dalganın dalga boyu arayüzeyden küçükse saçılma meydana gelir. Saçılma, görüntünün çözünürlüğünü bozsa da dokuların birbirinden ayırt edilebilmesine yardımcı olur. Sođurma, ses enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesidir, derinlik ve frekans arttıkça soğurma artar (31,32,34).

Dönüştürücüler (*Transducers*)

Dönüştürücüler ultrasonografi makinesinin en önemli parçalarından biridir. Ses dalgalarını dokuya iletir ve ortaya çıkan ses yansımalarını algılayarak dokuların

görüntüsünü oluşturur. Dönüştürücüler PEK içerir ve kristallerin kalınlığına göre dönüştürücünün frekansı değişir. Klinik amaçlarla kullanılan tipik bir dönüştürücü 1,0 ile 20,0 MHz arasındadır (35,36). Dönüştürücüler, elektriksel impulsun elde edilebilmesi ve yayılabilmesi için metal plakalarla kaplanmıştır. Dönüştürücünün arkasına, fazla enerjinin (titreşimin) önlenmesi için bir dindirme malzemesi yerleştirilir. Deriyle temas eden alanı plastik bir film kaplar. Bu, ortamdan ortama geçişte empedansın eşitlenmesine yardımcı olur, böylece ultrasonografi jeli cildi kapladıktan sonra ses cilde yüksek oranda iletilebilir (31).

2.4.2. Elastografi

Tıbbi muayenede kullanılan tekniklerden palpasyon, doku sertliğinin değerlendirildiği ve elde edilen bulguların lenfadenopatiler, tiroid nodülleri veya meme tümörleri gibi tanılara ulaşmada faydalı olduğu başlıca fizik muayene yöntemlerinden biridir. Manuel muayene yüzeysel dokuyu değerlendirebilse de daha derin dokular hakkında bilgi vermez. Ayrıca, palpasyon nitel bir yöntem olduğundan aynı doku, farklı kişiler tarafından farklı değerlendirilebilir. Hem derin dokulara ulaşma zorluğu hem de palpasyonun subjektif doğası, ultrasonografi ile gerçekleştirilen yeni bir palpasyon tekniğine yol açmıştır. Bu özel ultrasonografik yöntem, dokuların sertlik değerlendirmesi için ses dalgalarını kullanır ve elastografi olarak adlandırılır. Elastografi, hedef ortam üzerine uygulanan bir kuvvet yardımıyla hedef doku sertliğini gösterir. Kuvvetin tipine ve dokunun yer değiştirme miktarının mikrometre cinsinden değerlendirilmesine veya gerilimin oluşturduğu *shear wave* hızının ölçülmesine göre farklı elastografi yöntemleri vardır. Elastografik yöntemler; gerilim uygulaması, kuvvet kaynağı ve hedef dokunun sertliğini ölçme yöntemine göre adlandırılır.

Elastografinin Fiziksel Prensipleri

Gerilime maruz kalan bir nesne, viskoelastik özelliklerine göre şekil değişikliğine uğrar. Bu nedenle viskozite ve elastikiyet, gerilime maruz kalan bir nesnenin iki farklı özelliğidir.

Viskozite, uygulanan bir gerilim altında objenin deformasyon hızı (gerilme oranı) ile ilgilidir ve aşağıdaki gibi formüle edilir (30):

$$\sigma = \mu \cdot \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (2.1)$$

σ , gerilimi (birim alana uygulanan kuvveti); μ , viskozite katsayısını; ε , gerinimi; t , zamanı sembolize eder.

Gerilim yavaş uygulandığında, viskozite göz ardı edilebilir ve nesne büyük ölçüde elastik özellikleriyle tepki verir. Deformasyonun meydana geldiği eksene göre elastikliği tanımlamada kullanılan üç farklı katsayı vardır (30). Esneklik için genel denklem Hooke yasası ile verilir (37);

$$\sigma = c \cdot \varepsilon \quad (2.2)$$

σ , gerilim ; c , elastisite katsayısı; ε , gerinim

Üç tip elastisite modülü vardır:

1. Young'un elastisite modülü

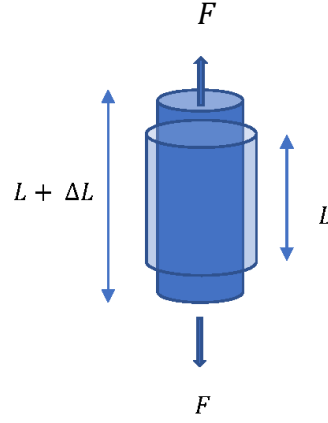
Şekil 2.2'de görselleştirildiği gibi, silindirik bir nesnede deformasyon uzunlamasına bir düzlemde ise, gerinim aşağıdaki gibi ölçülür:

$$\varepsilon_L = \frac{\Delta L}{L} \quad (2.3)$$

L : uzunluk, ε_L : uzunlamasına gerinim

ve Young modülü (E) kPA cinsinden olup şu şekilde hesaplanır:

$$\sigma = E \cdot \varepsilon_L \quad (2.4)$$



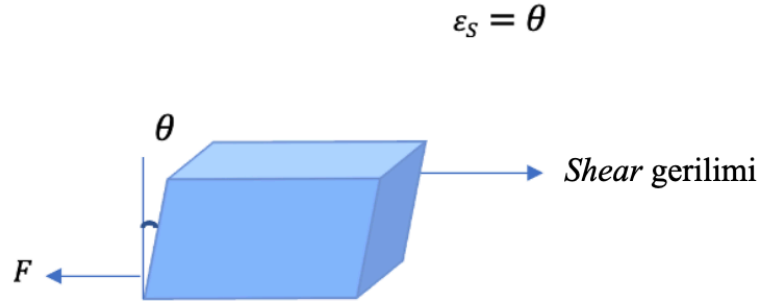
Şekil 2.2. Young modülü.

2. Shear elastisite modülü

Nesne bir *shear* gerilimi ile karşılaştığında, gerinim şu şekilde ölçülür:

$$\sigma = G \cdot \varepsilon_S \quad (2.5)$$

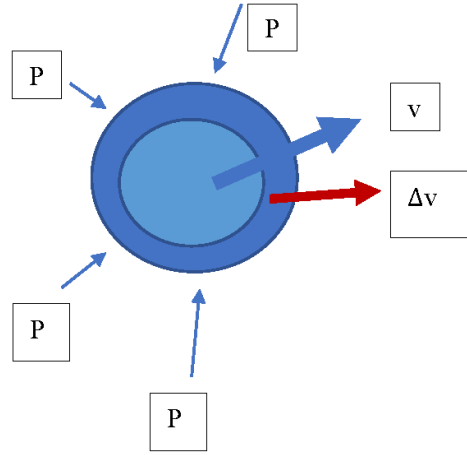
$$G \text{ kPa cinsinden } shear \text{ modülüdür ve } \varepsilon_S = \theta \quad (2.6)$$



Şekil 2.3. *Shear* modülü.

3. Hacimsel esneklik (*Bulk*) elastisite modülü

Nesne küresel ise ve basınç uygulanıyorsa, elastikliği tanımlamak için hacimsel esneklik modülü kullanılır.



P: basınç, v: hacim

Şekil 2.4. Hacimsel esneklik modülü.

$$\varepsilon_V = \frac{\Delta V}{V} \quad (2.7)$$

$$\sigma = \kappa \cdot \varepsilon_V \quad (2.8)$$

κ hacim modülü ve ε_V hacimsel gerinim

Poisson's oranı (ν), ε_V 'nin ε_L 'ye oranıdır ve gerilim altında hacim değiştirmeyen nesnelere tanımlamak için kullanılır. Poisson oranı 0,5'e kadar olan objeler sıkıştırılmaz kabul edilir (30).

In vivo yumuşak dokular çoğunlukla sudan oluşur ve su sıkıştırılmaz bir ortamdır, bu nedenle çoğu biyolojik nesnenin sıkıştırılmaz ortamlar olduğu varsayılır (30).

Bu formül;

$$E = 2(\nu + 1)G \quad (2.9)$$

In vivo yumuşak dokular için kullanılırsa,

$$E = 2(0.5 + 1)G$$

$$E = 3G$$

eşitliği elde edilir.

Gerinime neden olan gerilim, aynı zamanda gerinime dik olan enine dalgaları da yayar. Bu dalgalara *shear wave* denir. *Shear wave* ses hızı, elastografi ile elde edilen bir başka ölçümdür. *Shear wave*'in hızını (c_s) tanımlayarak, G'yi elde etmek mümkündür (30).

$$G = \rho c^2 \quad (2.10)$$

ρ ortamın dansitesidir. 2.9 ve 2.10. denklemlerden,

$$E = 3G = 3 \rho c^2 \text{ elde edilir.} \quad (2.11)$$

Sonuçta, elastografik ultrasonografi tarafından kullanılan iki ana formül aşağıdaki gibidir:

$$\text{Strain elastografisi, strain modülünü kullanır: } G = \frac{\epsilon_s}{\sigma}$$

$$\text{Shear wave elastografisi, Young modülünü kullanır: } E = 3 \rho c^2$$

Dokular üzerinde gerilim yaratmak için kullanılan yöntemler

Gerilim yaratmak için kullanılan ilk yöntem proba yüzey dokuya manuel olarak bası uygulamak ya da kardiyak atımlar gibi doğal titreşimlerden faydalanmaktır (30,37). Bu yöntem özellikle yüksek teknoloji problar bulunmadığında kullanılır. Ancak, uygulanan bası miktarı dokunun uzunluğunun %1'ini geçmemelidir; çünkü bu oran aşıldıktan sonra, dokunun lineer olmayan özellikleri açığa çıkar (30). Manuel bası tekniğinin bir diğer dezavantajı, *in vivo* koşullarda yaratılan kuvvet ya da gerilimin ölçülememesidir, bu da elastografik yöntemi kalitatif yapar (37).

İkinci yöntemde mekanik gerilim, hareketli bir pistonla sahip ultrasonografi probu aracılığıyla itme etkisiyle oluşturulur (37).

Son yöntem akustik radyasyon kuvveti impulsu (*ARFI*)'dur. Bu yöntemde yüksek teknolojik prob kullanılarak yaratılan elektronik sinyalle hedef medyuma PEK aracılıklı akustik itme kuvveti yollanır. Bunun sonucunda açığa çıkan transvers *shear wave* yine aynı proba saptanır. Akustik uyarının kullanıcıdan bağımsız üretilmesi ve derin dokulara ulaşabilmesi, bu yöntemin avantajıdır.

ARFI aşağıdaki gibi formülde gösterilebilir;

$$F = \frac{2\alpha I}{c} \quad (2.12)$$

F, kuvvet; α , vuruyu alan bölgedeki emilim katsayısı; I, ultrasonografi dalgasının zaman ortalamalı yoğunluğu ve c, vuruyu alan bölgedeki ses hızıdır (yansımaya veya saçılım olmadığı varsayılır).

ARFI 50-1000 μs sürerken, medyumun yer değiştirmesi (gerinim), 2 μs 'den kısa süren ses dalgalarından elde edilir (37).

Gerinimin Ölçülmesi

Yöntemlerin hepsi doku yer değiştirmesinin zamana göre kaydını içermektedir. Ultrasonografik olarak bunun üç yolu vardır.

a. Sadece yer değiştirmenin takip edilmesi

İlk yöntemde sadece yer değiştirme miktarı takip edilir ve kuvvetlerin eşit şekilde uygulandığı varsayılmaktadır. Doku yumuşaklaştıkça yer değiştirme miktarı artmaktadır. Bu bir renk ölçeğiyle (siyah ve beyaz ya da renk spektrumu) yumuşak ve sert dokular bir elastogram içerisinde gösterilir (37). Bu yöntem nitel bir yöntemdir çünkü *in vivo* olarak gerilim ölçülemez. Yöntemi yarı nicel hale getirmek için hedef doku ve bilinen bir medyumun (hayali doku ya da yağ dokusu) renk kodu ile oranlama yapılabilir (30). Bu yöntem ARFI görüntülemeye kullanılmaktadır.

b. Zamana göre yer değiştirmenin takip edilmesi

Bu yöntem *strain* elastografisinde kullanılmaktadır. Gerinim oranı bir zaman periyodunda meydana gelen en büyük transvers yer değişimine göre hesaplanır. Dördüncü formüle göre hesaplandığından, Young modülü hesaplamasında kullanışlıdır. Doku sertleştikçe, gerinim küçülecektir ve Young modülü yükselecektir. Ultrasonografik bir görüntü yaratılırsa, görüntülenen dokuların nicel bilgisi elde edilebilecektir (37).

c. *Shear wave* hızının hesaplanması

Shear wave hızını hesaplamak için *shear wave*'in mesafesi bilinen iki nokta arasını ne kadar sürede geçtiği saptanır. Bu yöntem, geçici elastografi, nokta *shear wave* elastografisi ve 2D-*shear wave* elastografisinde kullanılır. *Shear wave* hızı birimi m/s'dir ve 2.11. formülden E ölçülebilir, ayrıca G de hesaplanabilir. Elastisite bilgisi, ultrasonografi üreticileri tarafından kPa veya m/s olarak sunulabilir (30).

B-mod sonografisinin izleyici sinyali ile, *shear wave* hızı saptanabilir. B-mod ultrasonografi ile *shear wave* elastografisinin özellikleri Tablo 2.2’de verilmiştir.

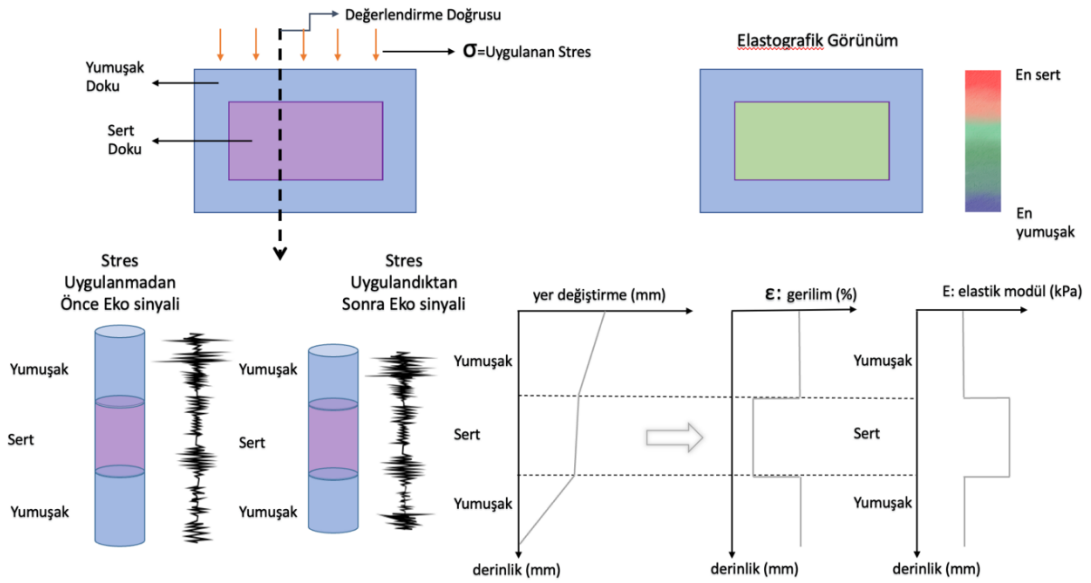
Tablo 2.2. B-Modu ultrasonografi ve elastografinin özellikleri.

Özellik	B-Mod ultrasonografi	<i>Shear Wave</i> Elastografisi
Dalga Hızı (m/s)	1350-1600	1-10
Zayıflama (atenüasyon)	Düşük	Yüksek
Doku kontrastı	Düşük (12% varyasyon-K modülü)	Yüksek (yaklaşık 5-üssü)
Yayıma yeteneği	Akışkanlar	Akışkanda ilerleyemez
Yakın mesafede bulunan dış basıncın etkisi	Yok	Ölçülen doku sertliğini artırır

Üreticiler Tarafından Sağlanan Elastografi Türleri

1. *Strain* Elastografisi

Bu yöntem, 2003’de piyasaya sürülen elastografinin başlangıcıdır (30). Hedef doku uzunluğunda %1’lik azalma elde edilene kadar prob manuel olarak cilt üzerine uzunlamasına bastırılır. Prob itilmeden önce ve sonra dokunun eko modeli, kullanılan prob tarafından toplanır. Daha sonra aynı eko desenlerinin yer değiştirmeleri hesaplanır ve dokunun uzunluğuna bölünür (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. *Strain* elastografi ilkesi.

Elastogram üst üste bindirildiğinde veya B-mod ultrasonografi ile yan yana gösterildiğinde, klinik referans ilgili dokuya atfedilebilir. Medyan sertlik yeşil olarak kodlanmıştır, mavi yumuşak, kırmızı sert ortamları kodlamak içindir ve genellikle görüntünün sol tarafında göreceli bir renk ölçeğinde verilir (30). Bazen sertlik gri skalada verilebilir. Gerininin bir birimi olmadığını vurgulamak önemlidir.

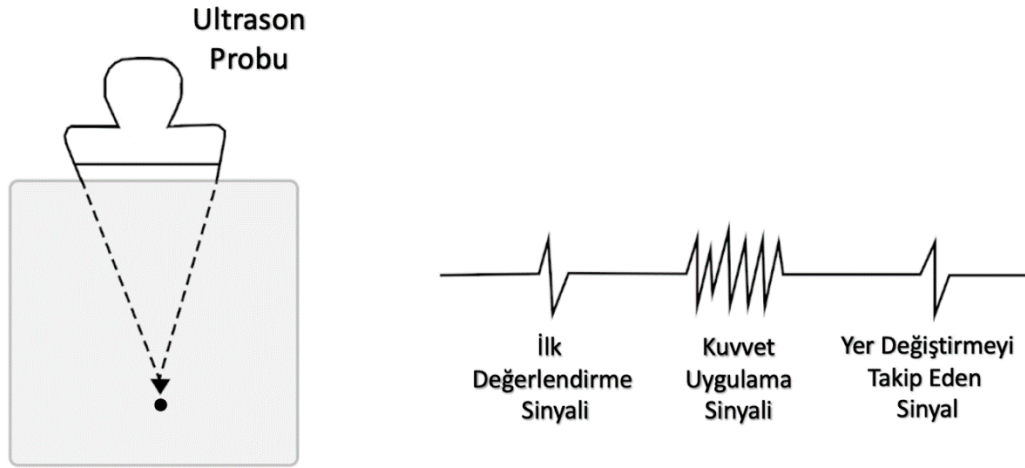
Strain elastografisinde elde edilen veriler görecelidir. Sertlik, gerilimin düzgün dağıldığı varsayımı altında, görüntülenen dokuların medyan sertliğine göre gösterilir. Karşılaştırmalı oran sistemi kullanılıyorsa, gerinim görüntülemesi nicelleştirilebilir. Bu, yağ veya bilinen bir medyumun gerinimi pay veya paydada kullanıldığında (oranlandırıldığında) mümkündür. Gerinim hesaplamaları üreticilere göre değişiklik göstermektedir; en yaygın olanları uzamsal korelasyon, faz değişimi korelasyonu ve kombine yöntemdir.

İyi bir gerinim görüntüsü elde etmek için gerilim uygulaması öncesi B-mod ultrasonografide artefaksız temiz bir görüntü elde edilmelidir.

ARFI Görüntüleme

ARFI görüntüleme, gerinimi izlediği için *strain* görüntülemeye benzer, ancak kuvvet kaynağı nedeniyle farklılık gösterir. Prob ile manuel olarak bir gerilim

oluşturmak yerine, probun kendisi elektronik olarak *akustik radyasyon kuvveti impulsu* adı verilen bir itme darbesi gönderir. Aynı prob kullanılarak hem itme darbesi öncesi ve sonrası yer değiştirme takibi sağlanır hem de itme darbesi hedef dokuya gönderilir. Şekil 2.6, ARFI tekniği kullanan bir ultrasonografi cihazı ile elde edilen görüntüleri ve çalışma mekanizmasını göstermektedir (30).

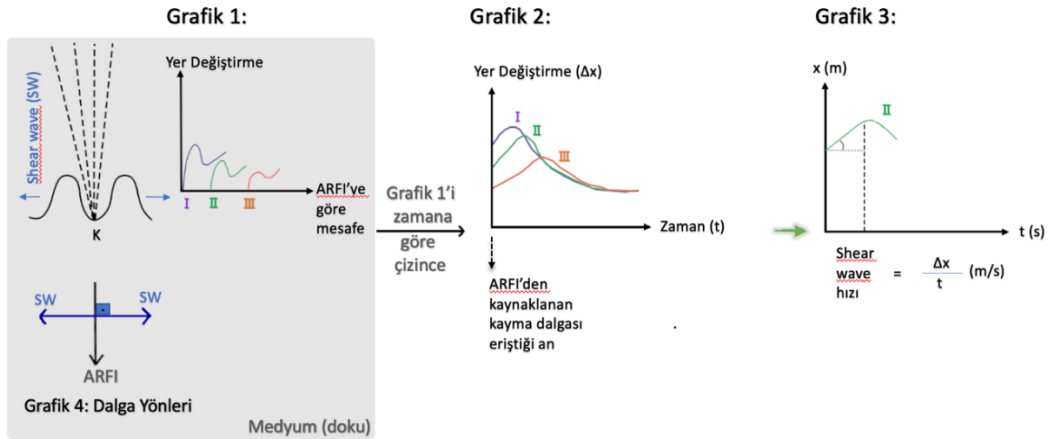


Şekil 2.6. ARFI görüntüleme tekniği. İlgilenilen alanın (nokta) ilk değerlendirme sinyali, *akustik radyasyon kuvveti impulsu* ve bu darbe uygulandıktan sonra uğradığı yer değiştirmeyi izleme sinyalleri aynı probdan üretilmektedir (30).

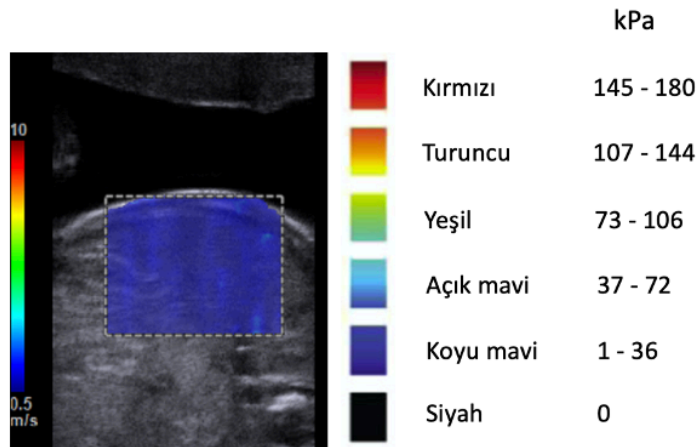
Shear Wave Elastografisi

SWE, kullanıcıdan bağımsız ve nicel bir elastografi şeklidir. Manuel sıkıştırma yerine, probdan üretilen elektronik bir itme darbesi ile gerilim yaratılır ve ekrandaki hedeflenen doku bu ARFI dalgası tarafından itilir (Şekil 2.6). Darbe gönderildiğinde, bu uyarma darbesinin eksenine dik olarak *shear wave* üretilir (ARFI darbesi boyuna, *shear wave* eninedir). *Shear wave*, doku yer değiştirmesine neden olur ve bu olay, *shear wave*'den daha hızlı olan probun boyuna dalgaları tarafından izlenir. Böylece *shear wave* hızı hesaplanır. Yalnızca benekler izleniyorsa geçerlidir, bu nedenle anekoik yapıların yer değiştirmesi izlenemez ve sertlikleri hakkında hiçbir bilgi elde edilemez. Bir *shear* modülü (G veya c_s) renk ölçeği varlığında, ortamların sertliği hakkında bilgi renkli görüntü kutuları içinde sunulmaktadır (Şekil 2.7). Genel olarak, dokuların yoğunluğunun 1 g/cm^3 olan suya eşit olduğu varsayılarak, G ve c_s arasındaki

ilişki 2.10. formüle göre kurulur. İyi bir SWE görüntüsü için, görüntünün gri skalası en iyi kalitede ve en az artefakta sahip olmalıdır. Şekil 2.8’de SWE ile G modülünün eş zamanlı hesaplanması verilmiştir.



Şekil 2.7. *Shear wave* elastografi prensibi. Bir ARFI gönderildiğinde, enine (ARFI'ye dik olacak şekilde) *shear wave* yayılır (Grafik 1 ve 4). Bu dalgalar dokuda bir yer değiştirme oluşturur (Grafik 2). Bu yer değiştirmeler zaman içinde izlendiğinde, *shear wave* hızı eğimden ölçülebilir (Grafik 3). I, II ve III olarak ifade edilen ve pembe, yeşil, kırmızı ile tasvir edilen, *shear wave* dalgasından sırasıyla etkilenen üç ayrı doku konumunu temsilen verilmiştir. (30).



Şekil 2.8. *Shear wave* elastografi görüntüsü. Şekilde hem hedef alanın B-mod görüntüsü, üstünde yer alan beyaz çizgili kutuda ise hedef alanın *shear wave* görüntüsü verilmiştir. Sağ tarafta renk kodları mevcuttur, her biri kPa cinsinden verilen bir elastikiyet aralığı (G modülü) ile ilgilidir (38).

Nesne ne kadar sert olursa, c_s ve bununla bağlantılı olarak G ve E de o kadar yüksek olur. Özel bir noktanın veya ilgilenilen bölge (ROI) olarak adlandırılan bir alanın SWE'si araştırılabilir. Araştırılan özel bir nokta olduğunda, yöntem nokta-SWE denir. Eğer bir ROI araştırılırsa yöntem 2D-SWE olarak adlandırılır.

Elastografinin Varsayımları

Dokular, lineer davranan medyumlardır.

Lineer olmama, bir medyumun gerinim tepkisinin, gerilim yaratmak için kullanılan kuvvetten ayrı olarak, ortamda bu kuvvetten önce bulunan başka bir başlangıç kuvvetine göre değişiklik göstermesidir. Başka bir deyişle, bir ortamın esnekliği, ikincil bir kuvvetten önceki ilk gerinime veya sıkıştırmaya göre değişiyorsa, ortam lineer değildir. Diğer bir tanım ise, aynı ortam üzerinde gerilim kademeli olarak arttırıldığında, elastikliğin aynı olmamasıdır. Örnek olarak cilde aşırı basınç uygulandığında sert ve yumuşak dokular arasındaki sertlik farkı azalır. Daha derin dokuları sıkıştırmak daha zor olduğu için bu özellikle yüzeysel dokularda önemlidir (30). Uygulanan kompresyon, doku uzunluğunun %1'ini geçmiyorsa, lineer olmamanın elastikiyet üzerindeki etkisi ihmal edilebilir.

Gerilim eşit olarak dağıtılır.

Strain görüntülemeye doku sertliğini karşılaştırmak için gerilim dağılımının eşit olması gerekir. Bununla birlikte, sınırlar gibi eğri alanlarda gerilim birikir, bu nedenle sınırlar gerçekte olduğundan daha yumuşak olarak gösterilebilir. Örnek olarak, katı bir kütleyi çevreleyen dokular daha yumuşak görünür. Bu varsayım, özellikle *strain* elastografisinde önemlidir (30).

Dokular homojendir.

Dokunun herhangi bir kısmı, diğer kısımlarıyla aynı özelliğe ve davranışa sahiptir (30).

Dokular izotropiktir.

Bir ortam, çeşitli eksenleri boyunca gerilime farklı tepkiler veriyorsa, ortam izotropik değildir. Femur gibi uzun bir insan kemiğine bir gerilim yüklendiğinde, kemik elastik özelliğini uzunlamasına ekseninde (y ekseninde), yatay ekseninden (x ekseninden) daha uzun süre korur ve yatay ekseninde daha küçük gerilimlerle kalıcı olarak deforme olabilir ve kırılabilir. Başka bir deyişle, bir malzeme uygulanan gerilimin çeşitli yönlerinde aynı gerilim tepkisini veriyorsa, ortam izotropiktir (38).

2.4.3. Ultrasonografi ve Güvenlik

Ultrasonografinin Biyolojik Dokuda Etkileri

Ultrasonografi ses dalgaları yayarken ısı üretimi, basınç değişiklikleri ve dokuda mekanik değişiklikler meydana gelmektedir. Ultrasonografi sırasında meydana gelen ısı artışı hassas organ ya da embriyo/fetüse tehlike yaratabilir. Bazı ultrasonografinin uygulamalarının hayvanlarda olumsuz etkide olduğu görülmüş ancak insanlarda mikrobalonlu kontrast madde kullanımı dışında herhangi bir olumsuz etkisi olduğu gösterilememiştir (39).

Ultrasonografinin biyolojik doku üzerindeki etkilerinin kontrolü için, ultrasonografi ekranında yer alan iki indeksten yararlanılır. Termal indeks (Tİ) doku ısınmasıyla, mekanik indeks (Mİ) termal olmayan etkilerin olasılığı ile ilgili göstergelerdir. Ultrasonografi yapılırken bu iki indekse dikkat edilmeli ve ultrasonografi mümkün olan en kısa sürede tamamlanmalıdır. Obstetrik ultrasonografide Tİ genel olarak 0,7'den küçük olmalıdır ve 3,0'ü geçmemelidir (40). İndeksler düşük tutulmadığında, ultrasonografi süresi kısa tutulmalıdır (41).

Tüm Doppler ultrasonografi tipleri, daha büyük Tİ'ye sahiptir, bu nedenle ultrasonografik inceleme mümkün olduğunca kısa sürede bitirilmelidir (42).

Elastografi, B-mod görüntülemeye göre daha uzun süren ses dalgası uyarısı vermektedir. Bu uyarı en çok odaklanılan noktada sıcaklık değişimi yapmaktadır. Kemik dokularda sıcaklık değişimi daha fazla olmaktadır. Bu nedenle dokuların çok kısa süre içinde incelenmesi gerekmektedir (43).

Tıp ve Biyolojide Ultrasonografi Kullanımı Dünya Federasyonu ve Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografinin Uluslararası Topluluğu kurumlarının ortaklaşa yayınladıkları 11-14 Hafta Gebeliklerde Doppler Ultrasonografinin Güvenli Kullanımı Bildirisi'ne göre (44):

1. *Pulsed* Doppler (spektral, *power* ve *Color flow*) ultrasonografisi rutin olarak kullanılmamalıdır.

2. *Pulsed* Doppler ultrasonografisi trizomi riski saptamak gibi klinik endikasyonlarda kullanılabilir.

3. Doppler ultrasonografisi yapılırken, Tİ 1,0 ve altında olmalı, uygulama süresi olabildiğince kısa tutulmalıdır ve 60 dakikayı geçmemelidir.

4. Doppler ultrasonografisi araştırma, öğretim ve eğitim gibi amaçlarla kullanıldığında da Tİ 1,0 ve altında olmalı, uygulama süresi olabildiğince kısa tutulmalıdır ve 60 dakikayı geçmemelidir. Aydınlatılmış onam alınmalıdır.

5. Eğitim verirken, ilk trimesterde *Pulsed* ve *Color* Doppler ultrasonografisi yetisi mutlaka güvenlik ve biyoetkileri ile birlikte aktarılmalıdır.

6. İlk trimesterde maternal uterin arter taraması yapıldığında, embriyo ya da fetüs Doppler ultrasonografisi ışınlarının dışında kaldığında fetal güvenlik üzerine bir etki beklenmemektedir.

Sonuç olarak, günümüze kadar yapılan çalışmalarda, eğitilmiş personel tarafından medikal endikasyonlar varlığında gebelik boyunca yapılan ultrasonografiden kaçınmak için bir sebep bulunmamaktadır (45). Yapılan ultrasonografinin Tİ'sinin 3,0'ü geçmemesi ve ultrasonografinin mümkün olduğunca kısa sürede tamamlanması iyi uygulamanın başlıca şartıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma planı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuştur. Etik kurulu onayı alındıktan sonra (Tarih: 06.12.2019 / Sayı: 2019/17-11 (EK1)), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Perinatoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam veren gebeler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcılar

Araştırmaya Haziran 2020'den itibaren bir yıllık sürede, 19-23 haftalık gebeliği olan toplam 49 gönüllü katılmıştır. Çalışmaya, tekil gebeliği olan, ultrasonografik alanda incelemeyi kısıtlayan abdominal yara izi bulunmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2 'nin altındaki gebeler alınmıştır. Fetal karyotip analizi bulunmayan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen gebeliklerin 35'i normal karyotipli fetüslerden oluşmuşken, 14'ü anöploid fetüsten oluşmaktaydı. Tüm fetüslerin kromozomal analizi amniyosentez yöntemi ile yapılmış ve hiçbirinde maternal kontaminasyon saptanmamıştır.

3.3. Ultrasonografik Değerlendirme ve Fetal Tarama Testlerinin Yorumlanması

Her fetüsün kromozomal anomali riski değerlendirmesi aynı perinatolog tarafından yapılmıştır. Serum anöploidi tarama test sonucu 1/100 ve üzerinde olduğunda (1/50 gibi) fetüste anöploidi çıkma riski yüksek, 1/100 ile 1/1000 arasında orta riskli kabul edilmiştir. Hücre dışı serbest DNA testinde fetal fraksiyon % 4'ü geçmişken anöploidi riski yüksek çıkan hastalar anöploidi açısından riskli kabul edilmiştir. Önceki çocuklarında anöploidi öyküsü ve ebeveynlerin genetik hastalık öyküsü sorgulanmıştır. Nazal kemik hipoplazisi B-mod ultrasonografide nazal kemik boyunun 2,5 mm altında olması durumunda konulmuştur. Hiperekojenik barsak, barsak ekojenitesi kemik ekojenitesinden daha ekojenese (evre III'ten daha ileriye) tanı almıştır. Ense katlantısı kalınlığında artış, transserebellar planda ense katlantısının

6 mm'ye eşit veya daha fazla olmasıyla konulmuştur. Koroid pleksus kisti lateral ventriküllerde çapı 2 mm'yi geçen anekoik kist varlığında tanı almışken, renal pelviectazi transvers abdominal kesitte renal pelvis anteroposterior çapı 4 mm üzerinde ise tanı almıştır. Bu ultrasonografik bulgulara sahip veya tarama testi sonucunda anöploidi riski bulunan gebelere amniyosentez önerilmiştir. Onam veren gebelere amniyosentez yapılmıştır. Daha sonra hastaların B-mod histogram ve elastografi görüntüleri 19-23. gebelik haftaları arasında iken elde edilmiştir.

3.4. Ultrasonografik Görüntülerin Analizi için Kullanılan Programların Yazılımı ve Kalibrasyonu

Histogram yazılımı

Alınacak ultrasonografik görüntülerin analizinde kullanılmak üzere MATLAB R2019b Update 3 öğrenci lisanslı programı (MathWorks, ABD) kullanılmıştır. Yazılan m-dosyası aracılığıyla elde edilen B-mod görüntüsündeki ilgi duyulan alan, fare (*mouse*) yardımıyla imleç kullanılarak seçilmiştir. Bu alanın ekojenitesini yansıtan 0-255 değerleri arasındaki siyah-beyaz renk kodlarının histogramı ile ortalama ve standart sapması hesaplanmıştır.

Elastografi yazılımı

MATLAB R2019b Update 3 öğrenci lisanslı program (MathWorks, ABD) kullanılarak SWE analizi yapacak bir m-dosyası yazılmıştır. Bu dosya sayesinde, elastografiden elde edilen SWE görüntüsü üzerinde çalışılıp fare (*mouse*) yardımıyla ilgi duyulan alanda yer alan tüm noktaların ortalama *shear wave* hızı ve standart sapması hesaplanmıştır. Görüntü açıldıktan sonra, ekranda beliren imleç sayesinde kullanıcı ilgi duyulan alanın sınırlarını belirlemiştir (Şekil 4.2a'da, sağdaki resimde elastografik görüntüsü alınmış olan plasentanın üzerindeki beyaz kenarlı alan kullanıcı tarafından seçilen ROI'yı göstermektedir.). M-dosyası seçilen alandaki tüm renk bilgisini toplamış ve *shear wave* hızının ortalaması ve standart sapmasını hesaplamıştır. M-dosyası hesaplamaları elastografi cihazındaki *shear wave* hızı ölçümleri ile kıyaslanmış ve kalibre edilmiştir. Bu kalibrasyon için, gebe olmayan bir kadının önkol, bacak, meme ve tiroid dokularının *shear wave* elastografisi

görüntülerinden yararlanılmıştır. Böylece, m-dosyası elastografi cihazıyla aynı *shear wave* hızını hesaplamıştır (46). Kalibrasyon, elastografi cihazının otomatik olarak kullandığı 5x10 mm'lik ROI alanı içinde yer alan, 0,5 m/s ile 10 m/s arasındaki *shear wave* hızlarını kodlayan renk skalasına (koyu mavi, mavi, yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı) göre yapılmıştır. Bu konu hakkındaki detaylı bilgiye önceden yapılmış çalışmadan ulaşılabilmektedir (47). M-dosyası, kullanıcının seçtiği alanda gri alanlar varsa (*shear wave* hızının elde edilemediği) uyarı vererek hesaplama yapmamaktadır.

3.5. Ultrasonografik İnceleme

Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Radyoloji Bölümünde bulunan ACUSON 2000 ultrasonografi cihazından (Siemens, Almanya) yararlanılmıştır. Tüm ultrasonografik görüntüler, 9LR probu ile tiroid modunda alınmıştır. *Shear wave* hız skalası 0-10 m/s aralığına ayarlanmıştır. Oda sıcaklığı 21°C'de tutulmuştur. Gebeler, başları 30° dik olacak şekilde supin pozisyonda yatırılmıştır. Karın cildine ultrasonografi uygulamasından önce ultrasonografi jeli dökülmüştür. Maternal ve fetal toplam 7 doku incelemeye alınmıştır. Bunlar, uterus kas tabakası, plasenta, fetal ense katlantısı, nazal kemik, böbrek parankimi, karaciğer ve barsaktır. İlgili dokuyu içerecek şekilde elastografi kutucuğu yerleştirilmiştir. Ultrasonografik kazanç 70 dB'e ayarlanmıştır. İlgili dokuya ARFI uygulamadan önce dokunun B-mod ultrasonografide artefaksız ve net görüntüsü alınmış ve bu görüntü elastografi öncesi kaydedilmiştir. Ardından elastografik ölçüm sinyali gönderilmiştir. Elde edilen renkli görüntü (elastogram) tekrar kaydedilmiştir. Kaydedilen ilk görüntü histogram analizinde, ikinci görüntü elastografi analizinde kullanmak üzere saklanmıştır. Bahsedilen dokulardan toplam 3 kez görüntü alınmıştır. Her gönüllü için dokuların görüntülenme sırası rastgele belirlenmiş ve 5 dakikada bir gebeler en az 5 dakika dinlendirilmiştir. Görüntüleme 15 dakika ile sınırlı tutulmuştur. Görüntüler sisteme kaydedildikten sonra bmp formatında aktarılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri, SPSS Statistics 23.0 versiyonu (IBM, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımının belirlenmesinde Shapiro-Wilk yöntemi kullanılmıştır. Ardından parametrik veriler Student's T-test ile; parametrik olmayan

veriler ise Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlam için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 49 gönüllü gebeye ait tanımlayıcı özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir. Buna göre anöploidili fetüse sahip gebeliklerde maternal yaş, gravida (gebelik sayısı) ve parite (doğum sayısı) anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. İki grubun geçirilmiş abdominal cerrahi sayısında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan gönüllülerin özellikleri.

Özellikler	Öploid gebelik (n=35) ortalama ± ss	Anöploid gebelik (n=14) ortalama ± ss	p
Maternal yaş (yıl)	27.43 ± 6.34	36.00 ± 6.56	<0.001
Maternal boy (cm)	162.37 ± 5.20	164.86 ± 4.94	0.132
Maternal ağırlık (kg)	69.14 ± 7.43	72.64 ± 9.98	0.184
	medyan (ÇAG)	medyan (ÇAG)	p
Gravida	2 (1-3)	4 (3-6)	0.001
Parite	1 (0-2)	3 (1-5)	0.003
Önceden geçirilmiş sezaryen sayısı	0 (0-0)	0 (0-1)	0.149
Gebelik yaşı (hafta)	21 (20-22)	21 (19-23)	0.999

ss: standart sapma, ÇAG: çeyrekler arası genişlik

Anöploid gruptaki fetüslerin %71,4’ü (10/14) Down Sendromludur. Bir adet trizomi 13 ve üç adet trizomi 18’li fetüs bulunmaktadır. Bu gebeliklerin başvurularında yapılan değerlendirmelerinin sonucu, amniyosentez sonu aldıkları tanı ve gebelik sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir. Amniyosentez sonucu öploid olarak sonuçlanan 35 fetüsün, 18’inde birinci ve ikinci trimester serum tarama testi sonucunda orta-yüksek riskli (1/50-1/1000 arası) oldukları çıkmış, 15’inde bir veya birden fazla yumuşak belirteç görülmüş (nazal hipoplazi n=1, koroid pleksus kist n=5, ense katlantısı kalınlığı n=1, intrakardiyak ekojen odak n=4, hiperekojen barsak n=5, renal pelviyektazi n=2) ve iki gebe önceki gebeliklerinde Down Sendromlu çocuk öyküleri nedeniyle amniyosentez yaptırmıştır.

Ultrasonografik incelemede alınan görüntülerin yazılım analizlerinden elde edilen veriler iki tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.3 ve 4.4). Buna göre, öploid fetüslerin nazal kemiğine ait *shear wave* hızı ortalama ve standart sapması, anöploid fetüslere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.1). Öploid ve anöploid gebeliklere ait diğer dokuların *shear wave* hızları ile tüm dokuların B-mod ultrasonografi histogramları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Anöploid fetüslerin tarama testi ve ultrasonografi bulgusu, amniyosentez sonucunda saptanan kromozomal anomali ve gebelik sonuçları.

Kromozomal Anomali Analizi Sonucu	Tarama Testi Sonucu ve Ultrasonografi Bulgusu	Gebelik Sonucu
Trizomi 21	Holoprozensefali, kistik higrom, kardiyak ventriküler septal defekt, NF = 9,4 mm, nazal kemik hipoplazisi, anozmi	İntrauterin miad ölüm
Trizomi 18	Kardiyak ventriküler septal defekt, pulmoner arter stenozu, mikrognati, <i>club foot</i> ,	Gebelik terminasyonu
Trizomi 21	İkili testte DS riski: 1/46	Normal doğum
Trizomi 21	Nonimmün hidrops fetalis,	İntrauterin miad ölüm
Trizomi 21	NF =8 mm	Normal doğum
Trizomi 21	Omfalosele, kardiyak ventriküler septal defekt, koroid pleksus kisti, polihidramniyoz	Normal doğum sonrası ölüm
Trizomi 18	NK hipoplazisi, <i>clenched hands</i> , polihidramniyoz, kardiyak ventriküler septal defekt, intrauterin gelişme geriliği	Normal doğum sonrası ölüm
Trizomi 18	Holoprozensefali, hipotelorizm	Normal doğum sonrası ölüm
Trizomi 21	Hidrosefali, kistik higrom	Gebelik terminasyonu
Trizomi 21	Kistik higrom, üçlü test DS riski 1/50,	Gebelik terminasyonu
Trizomi 21	NIPT’de DS riski: 1/20	Gebelik terminasyonu
Trizomi 21	Nonimmün hidrops fetalis	Gebelik terminasyonu
Trizomi 21	Hidrosefali, kistik higrom, ikili test DS riski: 1/158	Gebelik terminasyonu
Trizomi 13	NF=8 mm, intrauterin gelişme geriliği	Gebelik terminasyonu

NF: Ense katlantısı, DS: Down Sendromu, NIPT: Noninvazif prenatal test

Tablo 4.3. Öploid ve anöploid gebeliklerde incelenen parametrik olmayan ultrasonografik değişkenlerin karşılaştırılması.

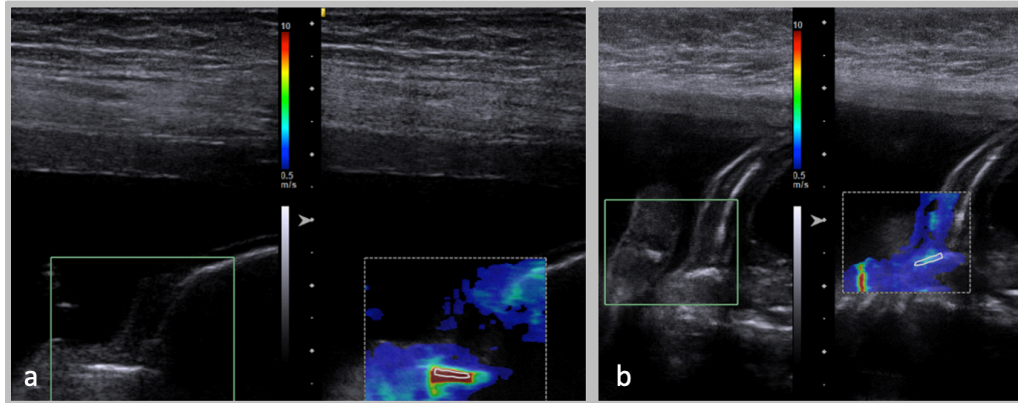
Doku ve İncelenen Değişken	Öploid gebelik (n=35) medyan (ÇAG)	Anöploid gebelik (n=14) medyan (ÇAG)	p
Uterus kas tabakası			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	2,32 (2,21-2,39)	2,22 (2,15-2,33)	0,138
<i>Shear wave ss</i> (m/s)	0,23 (0,18-0,36)	0,19 (0,11-0,40)	0,499
B-Mod ss	19,90 (18,59-23,87)	21,35 (18,93-23,04)	0,514
Plasenta			
B-Mod ss	11,59 (9,51-14,92)	12,71 (11,04-14,09)	0,439
Ense Katlantısı			
<i>Shear wave ss</i> (m/s)	0,36 (0,23-0,43)	0,36 (0,19-0,51)	0,877
B-Mod ortalaması	33,27 (25,03-48,70)	32,32 (21,69-56,88)	0,929
B-Mod ss	12,17 (8,90-14,12)	10,17 (9,16-11,21)	0,199
Nazal Kemik			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	3,98 (3,48-5,53)	2,47(1,37-3,75)	<0,001
Böbrek			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	1,31 (0,88-1,60)	1,26 (0,64-1,66)	0,816
<i>Shear wave ss</i> (m/s)	0,36 (0,23-0,52)	0,31(0,12-0,48)	0,129
B-Mod ortalaması	27,83 (21,24-42,62)	35,35 (26,07-51,04)	0,199
Karaciğer			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	0,65 (0,57-0,83)	0,69 (0,61-0,88)	0,458
<i>Shear wave ss</i> (m/s)	0,19 (0,10-0,32)	0,22 (0,11-0,29)	0,773
B-Mod ss	11,18 (9,01-12,37)	11,98 (10,53-13,12)	0,486
Barsak			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	0,67 (0,60-0,91)	0,98 (0,62-1,21)	0,113
<i>Shear wave ss</i> (m/s)	0,25 (0,13-0,42)	0,39 (0,09-0,54)	0,341
B-Mod ortalaması	45,27 (40,41-52,04)	38,37 (29,76-57,65)	0,150

ss: standart sapma, ÇAG: çeyrekler arası genişlik

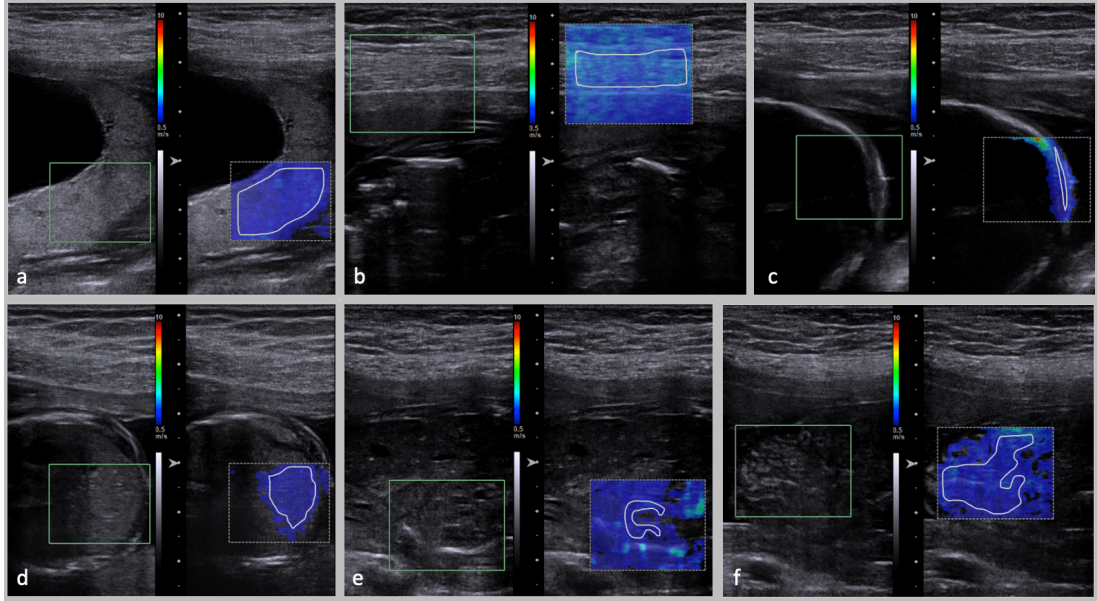
Tablo 4.4. Öploid ve anöploid gebeliklerde incelenen parametrik ultrasonografik değişkenlerin karşılaştırılması.

Doku ve İncelenen Değişken	Öploid gebelik (n=35) ortalama ± ss	Anöploid gebelik (n=14) ortalama ± ss	p
Uterus kas tabakası			
B-Mod ortalaması	72,05 ± 13,04	74,80 ± 14,56	0,522
Plasenta			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	1,46 ± 0,53	1,21 ± 0,44	0,137
<i>Shear wave</i> ss (m/s)	0,48 ± 0,19	0,41 ± 0,14	0,203
B-Mod ortalaması	48,53 ± 21,53	60,31 ± 30,70	0,134
Ense Katlantısı			
<i>Shear wave</i> ortalaması (m/s)	1,51 ± 0,52	1,21 ± 0,56	0,085
Nazal Kemik			
<i>Shear wave</i> ss (m/s)	1,43 ± 0,49	0,72 ± 0,55	<0,001
B-Mod ortalaması	128,77 ± 25,45	111,86 ± 30,82	0,054
B-Mod ss	30,79 ± 7,44	29,17 ± 8,37	0,509
Böbrek			
B-Mod ss	11,39 ± 3,70	13,44 ± 2,67	0,067
Karaciğer			
B-Mod ortalaması	36,21 ± 14,94	37,19 ± 12,59	0,829
Barsak			
B-Mod ss	15,57 ± 3,51	15,73 ± 4,13	0,894

ss: standart sapma



Şekil 4.1. Fetal nazal kemiğin elastografik görüntüleri. Sol tarafta, incelenen dokunun B-mod ultrasonografi görünümü verilmiştir. Ortada *shear wave* hızına ilişkin renk skalası verilmiştir. *Shear wave* hızı renk skalası 0,5–10,0 m/s arasındadır. Sağ tarafta, incelenen dokunun *shear wave* elastografisi yapıldıktan sonra *shear wave* hızına göre renk alan elastografisi verilmiştir. Beyaz kenarlı çizim bölgeleri ilgi duyulan alanı göstermektedir. Bu alandaki tüm noktaların *shear wave* hızı değeri alınarak, *shear wave* hız ortalaması ve standart sapmaları m-dosyası aracılığıyla hesaplanmıştır. Öploid fetal nazal kemiğin *shear wave* hızı daha yüksektir. Kırmızı renk yüksek *shear wave* hızını, mavi alçak *shear wave* hızını göstermektedir. (a) Öploid fetüs, (b) Anöploid fetüs.



Şekil 4.2. Elastografik görüntü eldesi ve m-dosyası kullanılarak ilgi duyulan bölgenin seçimi. Solda, hedef dokunun B-mod görüntüsü. Yeşil kutu sağdaki resimde ARFI'nın gönderileceği yeri gösterirken, dokunun *shear wave* hızı ile ilgili renk kodu, iki resmin ortasındaki skalaya göre verilmektedir. *Shear wave* hız skalası 0,5–10,0 m/s arasındadır. Bu görüntüler bilgisayara transfer edilip m-dosyasıyla açılmıştır. Beyaz kenarlı bölgeler, ilgi duyulan alanı gösterirken o bölgedeki tüm noktaların *shear wave* hızı dikkate alınarak, ortalama *shear wave* hızı ve standart sapması hesaplanmıştır. Bu dokular öploid bir fetüse ait doku görüntülemesidir: (a) plasenta, (b) uterus kas tabakası, (c) ense katlantısı (d) fetal karaciğer, (e) fetal böbrek ve (f) fetal barsak.

5. TARTIŞMA

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, elastografik fetomaternal incelemelerin öncelikle kuzu, köpek ve babunda yapıldığı görülmektedir (48-50). İnsan fetüsünde az sayıda çalışma vardır. Yapılmış çalışmalar sağlıklı, hipertansiyonlu (yüksek kan basıncı) ya da fetal anomalili gebelikleri içerip plasenta ve fetal akciğer, karaciğer, beyin ve kalp kasını incelemiştir (51-57). Bizim çalışmamız, bilindiği kadarıyla gebelikte genetik anomali taramasında yer alan dokularla birlikte, plasentayı ve uterus kas tabakasını hem elastografik hem de histogram kullanarak inceleyen ve bunu hem öploid hem de anöploid gebelikte araştıran ilk çalışmadır. COVID-19 pandemisi şartlarında yapılan bu çalışmada, bir yıllık süre içerisinde amniyosentez sonucu mevcut toplam 49 gönüllü katılmıştır. Bu gönüllülerin 14'ünde anöploidi saptanmıştır. Saptanan anöploidilerin dağılımı, bu anöploidilerin toplumdaki sıklığına benzer bir dağılıma sahiptir (21,23,25). En sık Down Sendromlu, ardından sırasıyla trizomi 18 ve 13'lü fetüsler çalışmada yer almıştır.

Çalışmamızda anöploidili fetüse sahip gebelerin; yaşı, gravida ve paritesi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu durum maternal yaş ilerledikçe anöploidi riskinin artmasından kaynaklanmaktadır (58). Gravida ve parite sayısı maternal yaşla ilişkili olduğundan, anöploidi grubunun gravida ve parite değerlerinin bu nedenle daha fazla çıktığı düşünülmüştür.

Shear Wave Hızı İncelemeleri

Plasenta

Sağlıklı ve komorbiditeli gebeliklerin plasentasını inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu konudaki bir derlemeye göre, çalışmamızda kullanılan cihaz ve teknikle yapılan elastografide; sağlıklı gebeliklerde, plasentanın *shear wave* hızı ortalaması yaklaşık olarak 0,98 – 1,07 m/s aralığında bulunmuştur. Bu değerlerin elde edildiği 6 çalışmada hem ikinci hem de üçüncü trimester plasentaları birlikte değerlendirilmiştir (59). Sadece Wu ve ark. (53)'ün çalışmasında ikinci trimester plasentalarının *shear wave* hızı ayrıca verilmiş olup ortalaması 0,98 m/s'dir. Bizim çalışmamızda sadece ikinci trimester plasentaları incelenmiş olup elde edilen öploid ve anöploid plasental *shear wave* ortalama hızları, literatür ortalamasından daha

yüksek bulunmuştur. Öploid gebelik plasentasının *shear wave* hızı anöploidlerden biraz daha fazla saptansa da istatistiksel olarak bir önemi çıkmamıştır.

Uterus kas tabakası

Literatürde uterus kas tabakasının sertliği için yapılan çalışmalar gebe veya gebe olmayan uterusta gerinim ya da ARFI teknolojileri kullanarak yapılmıştır. Yılmaz ve ark. (60)'nın yaptığı gibi gebe kas tabakası üzerine yapılan çalışmalarda gerinim oranı hesaplanmış olduğundan *shear wave* hızı kıyaslaması yapılamamıştır. Geri kalan çalışmalar gebelik etkisinde olmayan uteruslarda yapılmıştır. Bir çalışmada histerektomi ameliyatı sonrası uterus *ex vivo* olarak, bizim çalışmamızda da kullanılan ultrasonografi üreticisinin başka bir modeliyle incelenmiş ve gebelik içermeyen uterusun kas tabakasının *shear wave* hızı $3,22 \pm 0,90$ m/s olarak saptanmıştır (61). *In vivo* olarak, aynı ultrasonografik cihazla gebe olmayan uterusta yapılan elastografide ise maksimum ölçüm hızı 5,5 m/s'ye ayarlandığında ortalama *shear wave* hızı $2,82 \pm 0,77$ olarak hesaplanmıştır (62). Bizim çalışmamızda öploid ve anöploid gebelerin uterin kas tabakası sırasıyla 2,32 (2,21-2,39) m/s ve 2,22 (2,15-2,33) m/s bulunmuştur. Desidua bazalisin, desidua parietalise ve gebe olmayan endometriyuma göre daha sert olduğu, desidua parietalis ile gebe olmayan endometriyumun sertliklerinin birbirine yakın olduğu bulunmuş olsa da uterus kas tabakası üzerinde gebelik sırasında sertlik değişimine dair bir bilgi bulunmamaktadır (63). Yine de literatürdeki verilere göre çalışmamızdaki gebe uterus kas tabakasının sertliğinin birbirine yakın ve daha az olduğu görülmüştür.

Karaciğer

Literatürde fetal karaciğer elastisitesi ile ilgili biri devam eden biri de köpek fetüsünde yapılmış iki çalışma bulunmaktadır (64). Fetal köpek karaciğerinin *shear wave* hızı $0,84 \pm 0,11$ m/s olarak saptanmış ve gebelik boyunca değişmediği bildirilmiştir (49). İnsan fetüsüyle kıyaslandığında, köpek fetüsünün *shear wave* hızı daha yüksek bulunmuştur.

İncelenen dokuların *shear wave* hızlarına göre sertlikleri sıralandığında; nazal kemiğin en sert, ense katlantısının en yumuşak doku olduğu görülmüştür. En sert ikinci dokunun uterus kas tabakası olduğu saptanmıştır. Plasentanın sertlik olarak böbrek parankimine, barsak sertliğinin de karaciğerinkine benzer olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kromozomal durumdan bağımsız olarak gözlenmiştir. Öploid fetüsler ile

anöplidler arasındaki anlamlı fark nazal kemik *shear wave* ortalaması ve standart sapmasında çıkmıştır. Hipoplazik ya da aplazik nazal kemik sağlıklı gebeliklerde %0,1-1,2 oranında, Down Sendromlu fetüslerde %57-61 oranında ve diğer kromozomal anomalilerde %3,3 oranında görülmektedir (65,66). Anöplid fetüslerin nazal kemik *shear wave* hızının öplidlerden anlamlı olarak daha düşük olmasının nedeni, anöplid fetüslerde hipoplazik nazal kemiğin daha sık görülmesine bağlanmıştır.

Histogram İncelemeleri

Plasenta

On bir ile 13 hafta 6 günlük, Türk gebeler üzerinde yapılan plasental volumetrik ortalama gri değerini hesaplandığı bir çalışmada plasentanın ortalama gri değeri $34,38 \pm \%8,02$ olarak hesaplanmıştır (67). Bizim çalışmamız iki boyutlu ultrasonografide yapılmış olup sağlıklı gebelerin gestasyonel yaşı bu çalışmadakinden daha büyüktür. Gebelik haftası ilerledikçe plasental evrenin arttığı, yani kalsifikasyon oranının yükseldiği bilinmektedir (68). Bu çalışmada elde edilen $48,53 \pm 21,53$ değerinin, Pala ve ark. (67), tarafından bulunan değerden daha yüksek olması buna bağlı olabilir.

Maeda ve ark. (69)'nın plasenta B-mod histogram çalışmasında ortalama değerler, 20-21 gebelik haftaları arasında $23,66 \pm 5,21$; 22-23. gebelik haftaları arasında $24,69 \pm 4,96$ ve 24-25. gebelik haftaları arasında $28,28 \pm 5,34$ olarak bulunmuştur. Örneklemeler 2-10 cm'lik mesafeden alınmıştır. Bizim çalışmamızda maksimum derinlik 8 cm olarak tutulmuş ve plasentanın lokasyonuna göre değişkenlik göstermiştir. Çalışmalarında ortalama B-mod değerinin cihazın tipinden (çalışmalarında Aloka UIP-100 ve Toshiba SSA-270A kıyaslanmıştır), kazanç ayarından, probdan, örneğin derinliğinden ve şeklinden ve duyarlılık zaman kontrolünden etkilenmediğini bildirmişlerdir (69). Buna göre kendi değerlerimizle kıyasladığımızda, kendi verilerimizin iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark çalışmalardaki yazılım farklılığından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle standart bir dokuya göre oranlama yapılamadan kıyaslama yapılamamıştır.

Karaciğer

Maeda ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada 20-29 hafta arasında 22 sağlıklı fetüsten elde edilen gri skala histogramında karaciğerin ortalama değeri 20,39

$\pm 5,44$ ve standart sapması $4,90 \pm 1,01$ çıkmıştır. Bu çalışmada ise daha yüksek değerler çıkmıştır (ortalama: $36,21 \pm 14,94$ standart sapma: $11,18 (9,01-12,37)$). Kullanılan cihazların farklı olmasının yanında (Maeda ve ark. çalışmasında Aloka SSD-2000, 3.5 MHz konveks prob kullanılmış olup) araştırmacılar ultrasonografik cihazdaki yazılımdan faydalanmışlardır. Ayrıca incelenen gebelik haftası aralığı bu çalışmadakine göre daha büyüktür. Yine de kendi çalışmalarında, gebelik haftası ilerlese de karaciğer ekojenitesinde bir değişim olmadığını ifade etmişlerdir (70).

Uterus kas tabakası

Gebe olmayan uterus kas tabakası üzerinde yapılan bir çalışmada gri ton histogram genişliği $54,2 \pm \%4,2$ olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gebe uterus kas tabakası B-mod ton ortalaması $72,05 \pm 13,04$ olarak hesaplanmıştır ve Ito ve ark. (71) tarafından bulunan değerden daha yüksektir. Bu farklılığın gebeliğin, ölçüm alan cihazın ve yöntemlerin aynı olmayışından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Fetal böbrek, barsak, ense katlantısı ve nazal kemiğin histogram çalışmalarına ait literatür verisine yaptığımız taramalarda rastlanmamıştır. Bu nedenle literatür kıyaslaması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak çalışmamızda istatistiksel fark anlamlı bulunmasa da öploid ve anöploid fetüslerin nazal kemik histogramları arasında klinik olarak anlamlı fark olabileceği tahmin edilmiştir (sırasıyla ortalama ve standart sapmaları $128,77 \pm 25,45$ ve $111,86 \pm 30,82$; $p=0,054$). Hasta sayısı artırılarak istatistiksel olarak anlamlı farkın çıkabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları

COVID-19 pandemisine bağlı olarak hastaların başvurusunda azalma çalışmaya katılan gönüllü sayısını etkilemiştir. Çalışma periyodunun bir sene sürmesi ve amniyosentez sonucu bulunan gönüllülerle çalışılması da araştırmaya dahil edilebilen gebelerin sayısını azaltmıştır. Yine buna bağlı olarak çalışmamızda seks kromozom anöploidisi olan gebeliklere yer verilememiş ve bunun hakkında inceleme yapılamamıştır.

Gebelerin supin pozisyonda uzun süre kalmasındaki zorluk (annede hipotansiyon yan etkisi nedeniyle) ve fetüsün hareketliliği çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Buna ek olarak, fetüsün maternal omurgaya (annenin omurgasına) yakın pozisyon alması durumunda aynı gün içinde gebeler yürütülerek birden fazla seferde ölçümlerin tamamlandığı gönüllüler olmuştur.

Çalışmada, görüntü analizinde yazılım kullanıldığı için, çalışmanın hata payında artış olabileceği bilinmektedir. Ancak yazılımın, uzun süren ultrasonografik görüntülemenin termal etkisinden fetüsü koruduğu ve muayene süresinin kısalmasıyla gebelerin uyumunu arttırdığı düşünülmüştür.

Elastografinin Güvenliliği

Fetal görüntülemelerde ultrasonografi kullanımının güvenliği çok önemlidir. SWE için de aynı şey geçerlidir. Ultrasonografi uygulandığı doku üzerinde ısı üretimine, basınç değişimine ya da mekanik etkilere neden olabilmektedir. Ultrasonografinin bu yan etkilerini önlemek ya da kontrol etmek için, Tİ ve Mİ kullanılmaktadır. Bu çalışmada SWE tarafından yaratılan itme kuvvetinin Mİ'si en çok 1.6'ya çıkmıştır ve FDA'nın belirlemiş olduğu üst limit olan 1,9'dan az olup Doppler görüntülemeyle benzerdir. Dahası, Mİ kavitasyon etkisini göstermektedir ve fetal görüntülemelerde göz ardı edilebilir çünkü fetal ortamda hava-sıvı arayüzü bulunmamaktadır (72, 73).

SWE tekniği dikkatlice ve belli kurallara uyarak uygulandığında, *Pulsed Doppler* ile benzer termal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (74). Bu nedenle Tİ alçak değerlerde kalmalı, hiçbir zaman 3,0'ü geçmemeli ve insonasyon süresi minimumda tutulmalıdır (40,75). Bu çalışmada SWE boyunca en yüksek Tİ 1,2'dir ve değerlendirme süresi kısa tutulmuştur. Değerlendirme uzun sürdüğünde, SWE'nin potansiyel termal hasar etkisi bulunmaktadır. Bilindiği üzere, ARFI yönteminde akustik radyasyon kuvveti impulsunun süresi ortalama 200-300 µs iken, Color Dopplerde 1 µs'dir (73). Ancak, Doppler ultrasonografi obstetrik pratiğinde sık sık kullanılmakta ve güvenli kabul edilmektedir (76). Buna ek olarak, Herman ve Harris (77), SWE tarafından oluşan geçici sıcaklık artışının hala FDA tarafından tanımlanan güvenli aralıklar arasında kalabildiğini göstermiş ve. Palmeri ve ark. (78), ARFI görüntülemelerde probun yarattığı ısı artışının klinik uygulamada 1 °C'nin altında kaldığını ve güvenli olduğunu ancak termal cevapların monitorize edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Yaptığımız çalışmada bu tavsiyelere ek olarak başka önlemler alınmıştır. Oda ısısı 21 °C'de tutulmuş, her 5 dakikalık insonasyon sonrası aralar verilmiş ve tüm görüntüleme 15 dakika içinde tamamlanmıştır.

Literatürde fetüs üzerinde SWE uygulamış birçok çalışma vardır. Doody ve ark. (79), fetal omurga üzerinde SWE uygulaması sonucu *Pulsed Dopplere* benzer

sıcaklık artışı olduğunu göstermiş, Sugitani ve ark. (80), fetal plasentaya SWE uygulandığında histolojik değişim bulgusu bulmadıkları gibi, doku nekrozu veya pıhtılaşma gibi doku hasarı da saptamamıştır. Fetal babun akciğerine in utero SWE uygulamasının, doğum zamanında ve 7 aylık takip boyunca klinik yan etki göstermediği bulunmuştur (50). Diğer bir vaka çalışması insan fetüsünün beyinde SWE uygulamış olup, SWE'yi FDA'nın kabul ettiği Mİ ve Tİ üst sınırlarına ulaşmayan güvenli bir yöntem olarak önermiş ve geleneksel Doppler yöntemiyle benzer termal ve mekanik enerji uyguladığını vurgulamıştır (81). Nallet ve ark. (82), 70 insan fetüsüne (fetal akciğer ve karaciğer dokusuna) ikinci ve üçüncü trimesterde SWE uygulamıştır. Pediatristler tarafından doğum sonrası 2. günde incelenen bu yenidoğanların hepsinin sağlıklı olduğu belirtilmiş, anormal klinik bulguya rastlanmamıştır. Mottet ve ark. (64), tarafından sürdürülen ve erken doğum tehdidi olan insan fetüslerin fetal akciğer sertliğini inceleyen bir çalışma şu anda devam etmektedir. Görüldüğü gibi, bu çalışmalar tüm dünyada yer almakta ve sürdürülmektedir.

SWE henüz obstetrik klinik uygulamalar açısından, literatürde veri ve çalışma azlığından dolayı FDA tarafından onaylanmamış olsa da; SWE'nin indeks değerleri, FDA'nın obstetrik uygulamalar için uygun görüp onayladığı Mİ ve yumuşak ya da sert doku termal indeksleriyle uyumludur (74). Elastografi yapılabilmesi için, doku sertliğini değerlendirmeye yarayan bir itme kuvvetine ihtiyaç vardır. Fetüslerde elastografi yapmanın tek yolu SWE'dir çünkü in utero fetüse dışarıdan kuvvet uygulamanın başka yolu yoktur. Bu nedenle, eğer fetüsü elastografi ile değerlendirmek ve SWE'nin kalitatif, objektif ve uygulayıcıya bağımlılığı az olan avantajlarından yararlanmak isteniyorsa, olumsuz yan etkisi olduğu saptanıncaya kadar SWE'ye şans verilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, bilindiği kadarıyla gebelikte genetik anomali taramasında yer alan dokularla birlikte, plasentayı ve uterus kas tabakasını hem elastografik hem de histogram kullanarak inceleyen ve bunu hem öploid hem de anöploid gebelikte araştıran ilk çalışmadır. Nazal kemik *shear wave* hızı ve standart sapması öploid fetüslerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuş, 19-23 haftalık öploid ve anöploid gebeliklerin fetal karaciğer, böbrek, barsak, ense katlantısı, plasenta ve maternal uterus kas tabakası *shear wave* hızlarında anlamlı fark görülmemiştir. Yine öploid ve anöploid gebeliklerin incelenen dokularında B-mod histogramları arasında fark saptanmamıştır. İleride yapılacak çalışmalarda, daha fazla gönüllü dahil edilerek, fetal nazal kemik histogram değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemi araştırılabilir. Bu çalışmanın sonucuna göre, gelecekte fetüsün nazal kemik *shear wave* hızı ölçümü ile, elastografik olarak öploid ve anöploid fetüs ayırdına katkı yapabileceği umulmaktadır. Bu konuda daha fazla gönüllü ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gabbe SG, Niebyl JR. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. Chapter 1, Placental Anatomy and Physiology; p.2-25.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe CY, JS et al. *Williams Obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill; Chapter 3, Embriogenesis, Placentation, Embriogenesis and Fetal Growth; p.124-145.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe CY, JS et al. *Williams Obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill; Chapter 14, Prenatal Diagnosis; p.253-299.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48-e69.
5. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):302-314
6. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304(6831):867-9.
7. Chen M, Leung TY, Sahota DS, Fung TY, Chan LW, Law LW, ve ark. Ultrasound screening for fetal structural abnormalities performed by trained midwives in the second trimester in a low-risk population--an appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(6):713-9.
8. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
9. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(1):22-6
10. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaidis KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1219-30.
11. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(3):218-23
12. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):22-7
13. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaidis 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;33(5):512-7.

14. Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. Chapter 32, Prenatal Diagnosis of Congenital Disorders; p.493-537.
15. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(8):1044-55.
16. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1053-63
17. ACOG Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123-e137
18. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Chapter %, Principles of clinical cytogenetics and genome analysis; p. 57–74.
19. OMIM. #190685 Down Syndrome [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 10 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.omim.org/entry/190685?search=trisomy%2021&highlight=21%20trisomy>
20. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT. An Introduction to Genetic Analysis. 7th ed. New York: W. H. Freeman; 2000. Chapter 17, Aneuploidy; p.657-668.
21. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*. 1983;249(15):2034-8.
22. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 10 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
23. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(7):820-6.
24. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):245-9
25. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, ve ark. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):3062-9.
26. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child*. 1994;71(4):343-5.
27. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA, Rosa RF. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(6):1278-83.

28. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 13 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>
29. Zagzebski, JA. Essentials of Ultrasound Physics. Toronto: Mosby; 1996. p.12
30. Shiina T. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. *J Med Ultrason*. 2013;40:309–323
31. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin*. 2014;30(1):1-24.
32. Ricci V, Soylu AR, Özçakar L. Artifacts and Artistic Facts: A Visual Simulation for Ultrasound Training. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98(6):521-525.
33. Zalud I, Rocha F. Artifacts, pitfalls and normal variants. *Donald School J. Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;6(1):1-8.
34. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US artifacts. *Radiographics*. 2009;29(4):1179-89.
35. Coltrera MD. Ultrasound physics in a nutshell. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(6):1149-59
36. Soylu AR, Kaymak B. Ultrasound Physics. Özçakar L, De Muynck M, Editörler. *Musculoskeletal Ultrasound in Physical and Rehabilitation Medicine*. Philadelphia: Edi-ermes; 2014.
37. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, Gilja OH. ve ark. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53.
38. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG. ve ark. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126-47.
39. Ang ES Jr, Gluncic V, Duque A et al. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12903–12910.
40. Sande RK, Matre K, Eide GE, Kiserud T. Ultrasound safety in early pregnancy: reduced energy setting does not compromise obstetric Doppler measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(4):438-43.
41. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Thermal (TI) and Mechanical (MI) Indices. Tutorial [Internet]. 2011 [Erişim Tarihi 5 Mayıs 2021]. Erişim adresi: http://www.efsumb.org/safety/resources/thermal_mechanical_indices_explanation.pdf
42. ECMUS. Best practice guidance for the safe use of Doppler ultrasound [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 5 Mayıs 2021]. Erişim adresi: http://www.efsumb.org/blog/wp-content/uploads/2019/06/2019-doppler_bestpractice.pdf

43. ECMUS. Elastography – safety aspects. Tutorial [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 5 Mayıs 2021]. Erişim adresi: http://www.efsumb.org/safety/resources/elastography_safety_aspects.pdf
44. WFUMB/ISUOG. WFUMB/ISUOG statement on the safe use of Doppler ultrasound during 11-14 week scans (or earlier in pregnancy). *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(3):373
45. Kollmann C, Jenderka KV, Moran CM, Draghi F, Jimenez Diaz JF, Sande R. EFSUMB Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound - (2019 revision). *Ultraschall Med*. 2020;41(4):387-389.
46. Taş S, Yılmaz S, Onur MR, Soylu AR, Altuntaş O, Korkusuz F. Patellar tendon mechanical properties change with gender, body mass index and quadriceps femoris muscle strength. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017;51(1):54-59.
47. Taş S, Onur MR, Yılmaz S, Soylu AR, Korkusuz F. Shear Wave Elastography Is a Reliable and Repeatable Method for Measuring the Elastic Modulus of the Rectus Femoris Muscle and Patellar Tendon. *J Ultrasound Med*. 2017;36(3):565-570.
48. da Silva PDA, Uscategui RAR, Santos VJC, Taira AR, Mariano RSG, Rodrigues MGK, ve ark. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to assess maternal and foetal structures in pregnant ewes. *Reprod Domest Anim*. 2019;54(3):498-505.
49. Rodrigues Simões AP, Rossi Feliciano MA, Maronezi MC, Uscategui RAR, Bartlewski PM, de Almeida VT, ve ark. Elastographic and echotextural characteristics of foetal lungs and liver during the final 5 days of intrauterine development in dogs. *Anim Reprod Sci*. 2018;197:170-176.
50. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Shear wave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(6):605-10.
51. Zheng XZ, Wu J, Tan XY. A novel approach to assessing fetal tissue stiffness using virtual touch tissue quantification. *Med Ultrason*. 2016;18(1):70-4.
52. Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K. Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy. *Placenta*. 2015;36(8):915-20.
53. Wu S, Nan R, Li Y, Cui X, Liang X, Zhao Y. Measurement of elasticity of normal placenta using the Virtual Touch quantification technique. *Ultrasonography*. 2016;35(3):253-7.
54. Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, ve ark. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(11):1464-1470
55. Fujita Y, Nakanishi TO, Sugitani M, Kato K. Placental Elasticity as a New Non-invasive Predictive Marker of Pre-eclampsia. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(1):93-97.

56. Alan B, Tunç S, Agacayak E, Bilici A. Diagnosis of pre-eclampsia and assessment of severity through examination of the placenta with acoustic radiation force impulse elastography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(1):43-6.
57. Cetin O, Karaman E, Arslan H, Akbudak I, Yıldızhan R, Kolusarı A. Acoustic radiation force impulse elastosonography of placenta in maternal red blood cell alloimmunization: a preliminary and descriptive study. *Med Ultrason.* 2017;19(1):73-78.
58. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen.* 2002;9(1):2-6.
59. Edwards C, Cavanagh E, Kumar S, Clifton V, Fontanarosa D. The use of elastography in placental research - A literature review. *Placenta.* 2020;99:78-88.
60. Yilmaz Dogru H, Albayrak E, Delibas IB, Isguder CK, Ozsoy AZ, Cakmak B, et al. Can myometrial elasticity, as determined by elastography at 18-22 weeks of gestation, predict preterm delivery? *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1686-1693.
61. Bildaci TB, Cevik H, Yilmaz B, Desteli GA. Value of in vitro acoustic radiation force impulse application on uterine adenomyosis. *J Med Ultrason.* 2018;45(3):425-430
62. Soliman AA, Wojcinski S, Degenhardt F. Ultrasonographic examination of the endometrium and myometrium using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging technology: An initial experience with a new method. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(3):235-43.
63. Abbas Y, Carnicer-Lombarte A, Gardner L, Thomas J, Brosens JJ, Moffett A, ve ark. Tissue stiffness at the human maternal-fetal interface. *Hum Reprod.* 2019;34(10):1999-2008.
64. Mottet N, Aubry S, Vidal C, Boiteux G, Metz JP, Riethmuller D, ve ark. Feasibility of 2-D ultrasound shear wave elastography of fetal lungs in case of threatened preterm labour: a study protocol. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018130.
65. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):15-8.
66. Mogra R, Schluter PJ, Ogle RF, O'Connell J, Fortus L, Hyett JA. A prospective cross-sectional study to define racial variation in fetal nasal bone length through ultrasound assessment at 18-20 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(6):528-33.
67. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional placental volume and mean grey value: Normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(3):259-62.

68. El-Feky M., Placental grading [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/articles/placental-grading>
69. Maeda K, Utsu M, Kihale PE. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: a clinical tissue characterization. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(2):225-34.
70. Maeda K, Utsu M, Yamamoto N, Serizawa M. Echogenicity of fetal lung and liver quantified by the grey-level histogram width. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25(2):201-8.
71. Ito T, Ishihara K, Deura I, Katagiri C, Maeda K. Tissue characterization of uterine myometrium using the ultrasound gray-level histogram width. *J Med Ultrason.* 2007;34(4):189-92.
72. Karaman E. Response to ‘Safety of elastography applied to the placenta: be careful with ultrasound radiation force’. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(9):1510.
73. Church CC, Miller MW. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1):331–53.
74. Issaoui M, Debost-Legrand A, Skerl K, Chauveau B, Magnin B, Delabaere A, et al. Shear wave elastography safety in fetus: a quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99(9):519–24.
75. ECMUS. Thermal (TI) and mechanical (MI) indices. [Inter- net]. 2011 [8 Sep 2022]. http://www.efsumb.org/safety/resources/thermal_mechanical_indices_explanation.pdf
76. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 52: diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2–B17.
77. Herman BA, Harris GR. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28(1):1217–24.
78. Palmeri ML, Frinkley KD, Nightingale KR. Experimental studies of the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *Ultrason Imaging.* 2004;26(2):100–14.
79. Doody C, Porter H, Duck FA, Humphrey VF. In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25(1):1289–94.
80. Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta.* 2013;34(1):1009–13.
81. Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras JP, Hervé P, et al. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: a case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(4):525–7.

82. Nallet C, Pazart L, Cochet C, Vidal C, Metz JP, Jacquet E, et al. Prenatal quantification of human foetal lung and liver elasticities between 24 and 39 weeks of gestation using 2D shear wave elastography. *Eur Radiol.* 2022;32(8):5559–67.

8. EKLER

EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İkinci Trimesterde Sağlıklı ve Kromozomal Anomalili Gebelerde Nazal Kemik, Ense Pilişi, Böbrek, Karaciğer, Barsak, Plasenta ve Uterus Kas Tabakasının B-Mod Histogram, Strain ve Shear Wave Elastogram Yöntemleri ile İncelenmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op. Dr. Gökçenaz KÜÇÜKBAŞ				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>			
		Anket çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>			
Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar		<input checked="" type="checkbox"/>				
Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma		<input type="checkbox"/>				
Hücre veya doku kültürü çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
Egzersiz gibi vücut fiziolojisi ile ilgili araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar		<input type="checkbox"/>				
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi İnsana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Diğer :		<input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

Sayfa 1/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/17-11	Tarih: 06/12/2019
	<p>Op. Dr. Gökçenaz KÜÇÜKBAŞ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "İkinci Trimesterde Sağlıklı ve Kromozomal Anomalili Gebelerde Nazal Kemik, Ense Pilişi, Böbrek, Karaciğer, Barsak, Plasenta ve Uterus Kas Tabakasının B-Mod Histogram, Strain ve Shear Wave Elastogram Yöntemleri ile İncelenmesi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.</p>	
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TÖLÜCE	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İzaza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yasin TÖLÜCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yunus Entre BEYHAN	Parazitoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÖL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Latifa POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Sayfa 2/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@vyu.edu.tr

EK-2. Tez Çalışması ile İlgili Yayın

Comparison of fetal and maternal tissue elasticity between euploid and aneuploid pregnancies by shear wave elastography

Gokce Naz Kucukbas^{1,2} and Abdullah Ruhi Soylu³

¹Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology Division, Karadenizliler Mahallesi İzmit Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, İzmit/Kocaeli, Turkey

²Perinatology Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Van Yuzuncu Yil University, Van, Turkey

³Department of Biophysics, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: B-mode ultrasonography utilized for fetal screening of common trisomies is referred to as a genetic sonogram and includes determining major abnormalities and soft markers such as hypoplastic nasal bone and increased thickness of the nuchal fold. Elastography is a novel ultrasound technique giving information about tissue stiffness used for diagnosing cancer, transplant rejection, and organ fibrosis. This study aimed to determine via shear wave elastography (SWE) whether euploid and aneuploid fetal soft marker tissues vary in stiffness.

Methods: The participants were all singleton pregnancies between 19 and 23 weeks of gestation; 35 euploid and 14 aneuploid fetus pregnancies were enrolled. Fetal bowel, kidney, liver, nasal bone, nuchal fold, placenta, and myometrium were investigated with SWE using acoustic radiation impulse force. Images were analyzed with a novel software calibrated and written by us using MATLAB. Statistical analysis was completed with the SPSS Program. Shapiro–Wilk normality distribution analysis, Student's *t*-test, and Mann–Whitney *U* methods were used.

Results: The mean shear wave speed of fetal nasal bone was significantly lower in aneuploid fetuses. There was no difference between other tissues in mean shear wave velocity.

Conclusions: Euploid and aneuploid fetuses have different elastic properties of the nasal bone and this may have a role in differentiating aneuploid fetuses noninvasively.

Key words: aneuploidy, elastography, fetal genetic sonogram, shear wave, soft markers.

INTRODUCTION

Chromosomal abnormalities are seen in 11–55 of 10 000 births and adversely affect fetal and postnatal life, causing mortality or severe morbidities.^{1,2} The most common chromosomal abnormalities are Trisomy 21, Trisomy 18, and Trisomy 13, seen in 1/700, 1/2500, and 1/5000 births, respectively.^{3–5} Prenatal

screening is established for these major abnormalities using serum markers, fetal DNA in maternal blood, and ultrasound findings. The fetal anomaly scan is performed by B-mode ultrasonography and referred to as a genetic sonogram. In addition to major abnormalities, soft markers such as hypoplastic nasal bone, hyperechogenic bowel, and increased thickness of nuchal fold, which are not a pathology itself, but seen

Received: March 2 2022.

Accepted: October 19 2022.

Correspondence: Gokce Naz Kucukbas, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department Perinatology Division, Karadenizliler Mahallesi İzmit Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, İzmit/Kocaeli, Turkey.

Email: nazkuc@gmail.com

higher in aneuploid fetuses, are investigated as well. These findings create suspicion of a chromosomal abnormality, and concerning European data, 46.7 chromosomal abnormalities per 10 000 births can be detected by ultrasound.⁶

Elastography is a relatively novel ultrasound technique different from B-mode ultrasonography as it gives information about tissue stiffness, and it is used in the diagnosis of cancer, transplant rejection, and organ fibrosis.⁷ Shear wave elastography (SWE) is a particular elastography method that sends an acoustic radiation force impulse (ARFI) to target tissues and gives quantitative information about tissue stiffness. ARFI causes stress on the target tissue, which responds with shear, and produces shear waves that are perpendicular to the ARFI. Shear wave speed is proportional to the stiffness of the tissue, can be calculated by the same ultrasound probe sending ARFI, and Young's modulus—an index of tissue elasticity—can be evaluated.⁸

This study aimed to investigate whether euploid and aneuploid fetal tissues used as soft markers vary in stiffness via SWE.

METHODS

Ethics statement

This study was presented to and approved by the Ethical Committee of Van Yuzuncu Yil University (Date: 06.12.2019—Approval No. 2019/17-11). The study participants were briefed about the study and informed consent was obtained.

Study participants

A total of 49 pregnant women between 19 and 23 weeks of gestational age referred to Van Yuzuncu Yil University Perinatology Clinic between June 2020 and 2021 were included. All participants were singleton pregnancies without maternal abdominal scar, and having body mass index less than 30 kg/m². Each participant had amniocentesis and a fetal karyotype result during their investigated pregnancy because of a suspicion of aneuploidy. According to fetal karyotypes, 35 fetuses were euploid and 14 fetuses were aneuploid.

Ultrasonographic evaluation and fetal screening test interpretation

Each fetus had a fetal anomaly scan performed by the same perinatologist. Serum aneuploidy screening test results were interpreted as high risk if the result was greater than 1/100, and as intermediate risk if the

result was between 1/100 and 1/1000. The non-invasive prenatal test indicated a diagnostic test if it mentioned aneuploidy risk when the fetal DNA fraction was higher than 4%. History of a previous aneuploid child and any genetic disorders among parents were asked. Nasal bone hypoplasia was diagnosed with gray mode ultrasound if the nasal bone length was below 2.5 mm and hyperechogenic bowel was diagnosed if it was greater than grade III. Nuchal fold thickness was increased if measured higher than or equal to 6 mm. Choroid plexus cysts were determined with the presence of cystic structure in choroid plexuses of lateral ventricles having a diameter greater than 2 mm and renal pelviectasis was diagnosed if the renal pelvis was greater than 4 mm in axial imaging.

Writing and calibrating an m-file for elastographic analysis

An m-file was written by us using MATLAB R2019b Update 3 student-licensed program and prepared for SWE image analysis (The MathWorks). This file was intended to work on an elastographic image obtained from elastography and calculate the mean shear wave of each point in the selected area (region of interest). The elastographic image included overlapped images of gray mode and shear wave speed colored map of the tissue. Once the image was opened, a cursor appeared so that the operator could select the region of interest (in Figure 1a, on the right, white frame drawn on the placenta shows the region selected by the operator). The m-file gained the color information of every point in the area selected and calculated the mean standard deviation of shear wave speed. The m-file calculations were compared with and calibrated according to shear wave results obtained from elastography. For this comparison, SWE images of forearm, leg, breast, and thyroid tissue obtained from a nonpregnant woman were used. Thus, m-file was calculating the same shear wave speed as it was on the ultrasound.⁹ Calibration was done with the ultrasound device's region of interest boxes, sized 5 × 10 mm² on the image, put on all different color codes (dark blue, blue, green, yellow, orange, and red) describing shear wave speeds beginning from 0.5 to 10 m/s. Further information can be found in the previous study.¹⁰ The m-file was coded not to calculate if any gray area (areas without shear wave speed information) was selected so they were not included in the shear wave speed calculation.

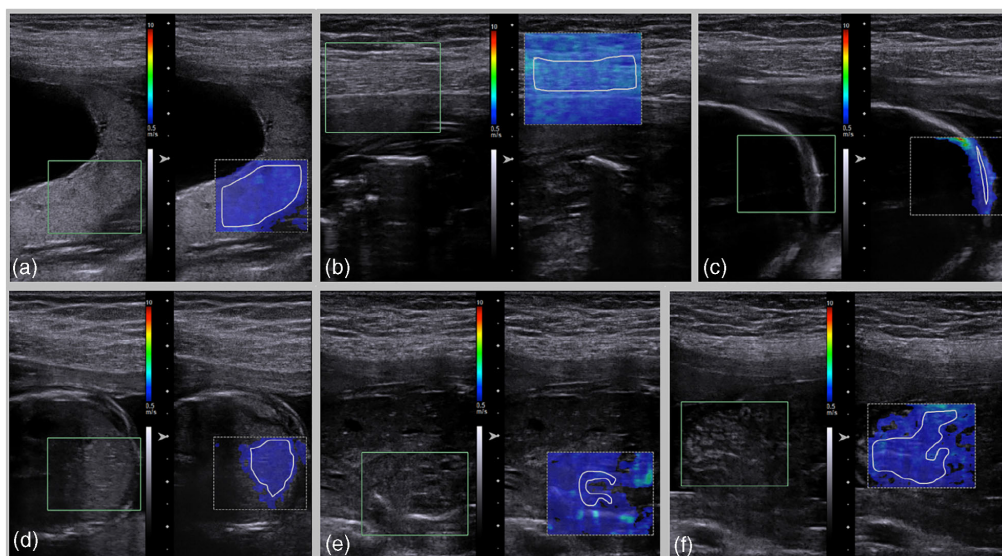


FIGURE 1 This figure shows how elastographic images were obtained and region of interest was chosen by using m-file. On the left, gray mode image of the target tissue is displayed. The green box indicates where ARFI (acoustic radiation impulse force) will be applied on the right, shear wave speed of the tissue is given in a color map according to the scale in the middle. Shear wave speed scale range is 0.5–10.0 m/s. These images were transferred to computer and opened with m-file. The white-bordered region shows the region of interest, where shear wave speed of all points belonging to that region would be taken into consideration, and mean \pm standard deviation of shear wave speeds of each point would be calculated. The tissues insonated were from a euploid fetus: (a) placenta, (b) myometrium, (c) nuchal fold, (d) liver, (e) kidney, and (f) bowel.

Elastographic examination

SWE was performed with a 9LR probe in thyroid imaging mode (4–9 MHz, Siemens ACUSON 2000 Mochida Siemens Medical). The shear wave speed scale was adjusted to 0.5–10 m/s. The room temperature was 21°C. Pregnant women were in a supine position with their heads 30° elevated. Ultrasound gel was applied abundantly to the abdominal skin. Seven different maternal and fetal tissues were examined: maternal uterine myometrium, placenta, fetal nuchal fold, nasal bone, liver, bowel, and kidney parenchyma. These tissues were first imaged in B-mode. Afterward, a 45 × 55 mm² fixed-sized box (with green frame before and white dotted frame after ARFI sent) was held on fetus including the target tissues at a depth of 1–8 cm from the skin vertically (Figure 1). After SWE, a color scale appeared according to shear wave speed of the tissue in the box. Three images were obtained from each target tissue. The order of tissue imaging was random for each pregnant woman. A break was given

every 5 min and an examination lasted 15 min. Images were saved in BMP format (Figure 1). The highest mechanic index was 1.2 on B-mode imaging and 1.6 on elastographic imaging. The highest thermal index was 0.8 on B-mode imaging and 1.2 on elastographic imaging.

Using m-file for image analysis

The images obtained in BMP format were transferred to computer (elastography was done online, but analysis was done offline). SWE images were opened and analyzed with the m-file written by us using MATLAB R2019b Update 3 student-licensed program (The MathWorks). Target tissue area in the obtained images was selected with the cursor as seen in Figures 1 and 2, and mean shear wave speed and its standard deviation were automatically calculated using the file. Three different images of the same tissue and the same fetus were processed this way. Thus three mean shear wave speeds and standard deviations from one target tissue

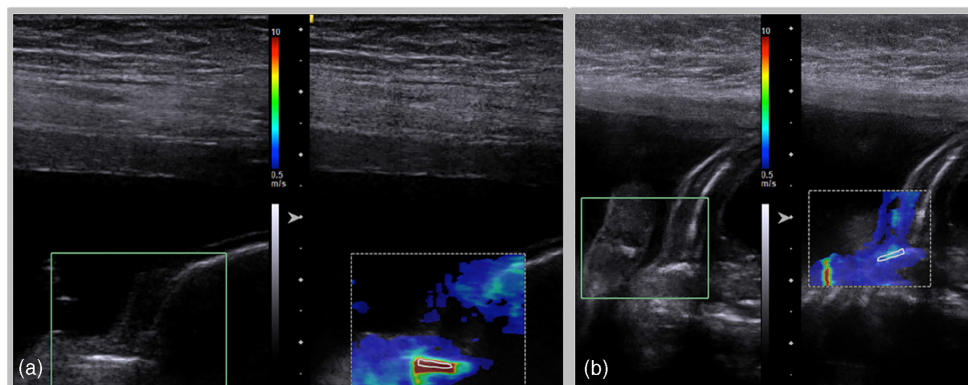


FIGURE 2 This figure shows elastographic imaging of fetal nasal bone. On the left, gray mode image of the target tissue is displayed. On the right, shear wave speed of the tissue is given in a color map according to the scale in the middle. Shear wave speed scale range is 0.5–10.0 m/s. The white-bordered region shows the region of interest, where shear wave speed of all points belonging to that region would be taken into consideration, and mean \pm standard deviation of shear wave speeds of each point would be calculated using m-file. Euploid fetal nasal bone had higher shear wave speeds (red color indicates higher shear wave speeds, whereas blue indicates lower). (a) Euploid fetus; (b) Aneuploid fetus.

of the same fetus were obtained. A final calculation of mean of these three results (mean shear wave speed and its standard deviation) were obtained before statistical analysis.

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 23.0. Distribution analysis was done by the Shapiro–Wilk method. Parametric data were compared with the Student's *t*-test and nonparametric data with Mann–Whitney *U*. $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Characteristics of participants are given in Table 1. Pregnant women with aneuploid fetuses had significantly higher maternal age, gravidity, and parity. Down syndrome was the most frequent aneuploidy (71.4%), one fetus was trisomy 13, and three fetuses were trisomy 18. Follow-up of aneuploid pregnancies, ultrasound findings, and screening test results are given in Table 2. Pregnant women in the euploid group had amniocentesis since 18 had a high or intermediate risk of aneuploidies (1/50–1/712) in serum screening tests, 15 had one or multiple

TABLE 1 Characteristics of the study participants

Characteristic	Euploid pregnancies ($n = 35$)	Aneuploid pregnancies ($n = 14$)	p
	Mean \pm SD ^a	Mean \pm SD ^a	
Maternal age (year)	27.43 \pm 6.34	36.00 \pm 6.56	<0.001*
Maternal height (cm)	162.37 \pm 5.20	164.86 \pm 4.94	0.132
Maternal weight (kg)	69.14 \pm 7.43	72.64 \pm 9.98	0.184
	Median (IQR)	Median (IQR)	p
Gravidity	2 (1–3)	4 (3–6)	0.001*
Parity	1 (0–2)	3 (1–5)	0.003*
Number of prior cesarean section	0 (0–0)	0 (0–1)	0.149
Gestational age at measurement (weeks + days)	21 + 2 (20 + 2–22 + 5)	21 + 1 (19 + 4–23 + 3)	0.999

Abbreviation: IQR, interquartile range.; ^aSD: standard deviation. and *statistically significant.

TABLE 2 Screening test results, ultrasound findings, chromosomal analysis results, and pregnancy follow-up results of aneuploid pregnancies

Chromosomal analysis result	Screening test result and ultrasound examination findings	Pregnancy follow-up
Down syndrome	Holoprosencephaly, cystic hygroma, cardiac ventricular septal defect, NF ^a = 9.4 mm, nasal bone hypoplasia	Fetal demise in third trimester
Trisomy 18	Cardiac ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, micrognathia, club foot	Termination of pregnancy
Down syndrome	Second-trimester serum screening test DS ^b risk: 1/46	Live infant
Down syndrome	Non-immune hydrops fetalis	Fetal demise in third trimester
Down syndrome	NF = 8 mm	Live infant
Down syndrome	Omphalocele, cardiac ventricular septal defect, choroid plexus cyst, polyhydramnios	Vaginal birth and neonatal death
Trisomy 18	Nasal bone hypoplasia, clenched hands, polyhydramnios, cardiac ventricular septal defect, intrauterine growth retardation	Vaginal birth and neonatal death
Trisomy 18	Holoprosencephaly, hypertelorism	Vaginal birth and neonatal death
Down syndrome	Hydrocephaly, cystic hygroma	Termination of pregnancy
Down syndrome	Cystic hygroma, Second-trimester serum screening test DS risk: 1/50	Termination of pregnancy
Down syndrome	DS risk in NIPT ^c : 1/20	Termination of pregnancy
Down syndrome	Non-immune hydrops fetalis	Termination of pregnancy
Down syndrome	Hydrocephaly, cystic hygroma, first-trimester serum screening DS risk: 1/158	Termination of pregnancy
Trisomy 13	NF = 8 mm, intrauterine growth retardation	Termination of pregnancy

^aNF: nuchal fold; ^bDS: Down syndrome. and ^cNIPT: non-invasive prenatal test.

soft markers (nasal bone hypoplasia $n = 1$, choroid plexus cyst $n = 5$, increased nuchal fold $n = 1$, intracardiac echogenic focus $n = 4$, hyperechogenic bowel $n = 5$, and renal pelviectasis $n = 2$) and 2 had a history of a prior child with Down syndrome.

Greyscale and elastographic images are shown in Figures 1 and 2. Data from image analysis using the m-file are given in Tables 3 and 4. The mean shear wave speed of nasal bone was significantly lower in aneuploid fetuses (Figure 2). The mean shear wave

TABLE 3 Comparison of nonparametric elastosonographic data between euploid and aneuploid pregnancies

Tissue	Euploid pregnancies ($n = 35$)	Aneuploid pregnancies ($n = 14$)	p
	Median (IQR) ^a	Median (IQR) ^a	
Myometrium			
Mean shear wave speed (m/s)	2.32 (2.21–2.39)	2.22 (2.15–2.33)	0.138
SD ^b of mean shear wave speed (m/s)	0.23 (0.18–0.36)	0.19 (0.11–0.40)	0.499
Nuchal fold			
Mean shear wave speed (m/s)	0.36 (0.23–0.43)	0.36 (0.19–0.51)	0.877
Nasal bone			
Mean shear wave speed (m/s)	3.98 (3.48–5.53)	2.47 (1.37–3.75)	<0.001*
Kidney			
Mean shear wave speed (m/s)	1.31 (0.88–1.60)	1.26 (0.64–1.66)	0.816
SD of mean shear wave speed (m/s)	0.36 (0.23–0.52)	0.31 (0.12–0.48)	0.129
Liver			
Mean shear wave speed (m/s)	0.65 (0.57–0.83)	0.69 (0.61–0.88)	0.458
SD of mean shear wave speed (m/s)	0.19 (0.10–0.32)	0.22 (0.11–0.29)	0.773
Bowel			
Mean shear wave speed (m/s)	0.67 (0.60–0.91)	0.98 (0.62–1.21)	0.113
SD of mean shear wave speed (m/s)	0.25 (0.13–0.42)	0.39 (0.09–0.54)	0.341

^aIQR: interquartile range.; ^bSD: standard deviation. and *statistically significant.

TABLE 4 Comparison of parametric elastosonographic data between euploid and aneuploid pregnancies

Tissue	Euploid pregnancies (<i>n</i> = 35)	Aneuploid pregnancies (<i>n</i> = 14)	<i>p</i>
	Mean ± SD ^a	Mean ± SD ^a	
Placenta			
Mean shear wave speed (m/s)	1.46 ± 0.53	1.21 ± 0.44	0.137
SD of mean shear wave speed (m/s)	0.48 ± 0.19	0.41 ± 0.14	0.203
Nuchal fold			
Mean shear wave speed (m/s)	1.51 ± 0.52	1.21 ± 0.56	0.085
Nasal bone			
SD of mean shear wave speed (m/s)	1.43 ± 0.49	0.72 ± 0.55	<0.001*

^aSD: standard deviation. and *statistically significant.

speeds of the remaining fetal and maternal tissues were not significantly different.

DISCUSSION

In the literature, research is reported on the fetomaternal elastographic evaluation of dogs, sheep, and baboons.^{11–13} A limited number of human studies include healthy pregnancies, pregnancies with hypertensive disorders, and fetal abnormalities, investigating the elasticity of the placenta, fetal lungs, liver, brain, and myocardium.^{14–20} As far as we know, our study is the first elastography research on both healthy pregnancies and pregnancies with chromosomal abnormalities including placenta, maternal myometrium, and tissues used in the genetic sonogram. Unfortunately, this study took place during the COVID-19 pandemic outbreak, where the referring number of patients was considerably decreased. Despite this situation, 49 pregnancies with amniocentesis results were included, among whom 14 had the presence of common aneuploidies, Down syndrome being the most frequent one, followed by trisomy 18 and 13, respectively.²¹

Maternal age, gravidity, and parity of women with an aneuploid fetus were higher than women carrying euploid fetuses. This is related to the increased aneuploidy risk with increasing maternal age.²² The number of gravidity and parity may increase with maternal age; therefore, it may be the reason for higher results in the aneuploidy group.

Placenta

There is much elastographic research on the placenta in normal and comorbid pregnancies. According to a review, studies using the same elastosonography device as in this study found the mean shear wave speed of healthy placenta between 0.98 and 1.07 m/s.

However, these six studies investigated the placentas of second and third trimesters.²³ Only Wu et al. showed placental mean shear wave speed in second-trimester pregnancies and the result was 0.98 m/s.¹⁶ Our study enrolled pregnancies in the second trimester, and the mean shear wave speed of both euploid and aneuploid placenta was higher than in these studies. Although euploid fetal placental shear wave speed was higher, there was no statistical significance. The differences between shear wave measurements might be caused by different characteristics affecting placental stiffness like gestational age, any comorbidities, or different ultrasound devices used in calculation.

Myometrium

Different studies have measured myometrial stiffness in the pregnant and nonpregnant uterus with strain or ARFI methods. The study of Yilmaz et al. on the pregnant myometrium investigated strain ratio and therefore a shear wave speed comparison could not be made.²⁴ The other studies were on the nonpregnant uterine myometrium. One study used ex vivo postoperative hysterectomy material, with another model of the same brand device as in our study and the myometrial mean shear wave speed was 3.22 ± 0.90 m/s.²⁵ An in vivo study with the same elastography device investigated nonpregnant myometrium with shear wave speed range up to 5.5 m/s, and the mean shear wave speed was measured as 2.82 ± 0.77.²⁶ In our study, euploid and aneuploid pregnancy uterine myometrium mean shear wave speeds were 2.32 (2.21–2.39) and 2.22 (2.15–2.33) m/s, respectively. However, there has not been any research comparing myometrial stiffness in pregnant and nonpregnant states. In this study, myometrial stiffness was lower than in the previous studies. This alteration might be caused by increasing size of uterus in pregnancy.

Liver

One study measured fetal liver shear wave speed. Zheng et al. enrolled a study with 100 fetuses measuring the shear wave speed of fetal liver at 18 weeks and 35 weeks of gestational age. The fetal liver mean shear wave speed was 0.98 ± 0.19 m/s at 18th weeks and 1.09 ± 0.24 at 35 weeks of gestation.¹⁴ In this study, the median shear wave speed was lower than their results, although the gestational age of our study population was between theirs. The difference might be caused by ultrasonographic probe used, although the ultrasound devices of both studies were the same.

When the mean shear wave speed of tissues in this study was compared, fetal nasal bone was the stiffest, and fetal nuchal fold was the softest tissue. Myometrium was the second stiffest. Placental stiffness was similar to fetal renal parenchyma, whereas fetal bowel stiffness was similar to fetal liver. This was valid for both euploid and aneuploid fetuses. Chromosomal abnormality might not affect liver, kidney, bowel, or nuchal fold stiffness but nasal bone. The only significant difference was seen in fetal nasal bone shear wave speed and its standard deviation. Hypoplastic nasal bone was seen in 0.1%–1.2% of healthy fetuses, 61% of fetuses with Down syndrome, and 3.3% with other chromosomal abnormalities.^{27,28} The lower shear wave speed of nasal bone in aneuploid fetuses might be because of the higher frequency of nasal bone hypoplasia and a softer nasal bone in aneuploid fetuses. Therefore, as hypoplastic nasal bone can also be seen in healthy fetuses, elastography can help distinguishing euploid and aneuploid fetuses with hypoplastic nasal bone. Besides, detection of nasal bone hypoplasia can be achieved not only by bone length but also stiffness.

Our study had some limitations. First, because some tissues contained fluid components, such as the renal pelvis, and some target tissues were further away from the transducer because of the instant fetal position, optimal image quality could not be reached. Second, it would be better if the number of aneuploid pregnancies was higher than the control group of the study. Because of lower referral of patients during the COVID-19 pandemic, approximately one third of participants were aneuploid. Finally, the results obtained from this study could not be compared to many previous studies because of few prior studies in the literature, and different methodologies such as strain and different elastographic devices were used. The accumulation of research in this area will help gain knowledge on the stiffness of fetal tissues and clinical use of this information.

Safety of using ultrasound in fetal imaging is very important and the same is also true for SWE. Ultrasound may lead to heat production, pressure changes, or mechanical effects on tissues examined. To control and prevent these adverse effects of ultrasonography, thermal index (TI) and mechanic index (MI) are used. In this study, the mechanical index of the push pulse generated by SWE was 1.6 at most and is less than the FDA limit of 1.9 which is similar to Doppler imaging. Furthermore, mechanic index shows the cavitation effect and can be ignored in fetal imaging because the fetal medium does not contain air–water interface.^{29,30}

The SWE technique, when applied carefully within regulatory limits, has the same thermal effect as pulsed Doppler.³¹ Therefore TI should be kept low, never exceed 3.0 and insonation time should be at minimum.^{32,33} In this study, the highest TI was 1.2 during SWE and examination lasted short. SWE may carry a potential risk of thermal damage if the examination lasts long. The acoustic push pulse duration is 200–300 μ s in ARFI method, whereas it is 1 μ s in color Doppler ultrasound. However, Doppler ultrasound is frequently used in obstetric practice and accepted as safe.^{29,34} In addition, Herman and Harris showed that any transient increase in temperature caused by SWE might still be within the safe limits determined by the Food and Drug Administration (FDA) and Palmeri et al. declared that transducer heating during ARFI imaging has been measured to be less than 1°C for current clinical implementations and is safe although thermal responses must be monitored.^{35,36} In this study, additional precautions were taken. The room temperature was kept at 21°C and breaks were given after every 5 min of insonation, where all of the examinations were completed in 15 min.

In the literature, there are various studies performed with SWE on fetuses. Doody et al. showed that temperature increase is similar to pulsed Doppler examination on fetal vertebrate, and Sugitani et al. showed neither histological change, nor damages like tissue necrosis or blood clotting was observed on placenta when SWE was applied.^{37,38} The animal studies applying SWE on fetal lung of baboons in utero, showed no clinical adverse effect of SWE on birth and seventh months of follow-up.¹³ Another case study performed SWE on human fetal brain and offers SWE as a safe technique that is well below the thermal and mechanical indexes of the Food and Drug Administration and European regulations, mentioning conventional Doppler imaging uses the same thermal and mechanical energy as SWE.³⁹ Nallet et al. performed

SWE on human fetuses in second and third trimesters of pregnancy. The pediatricians examined a total of 70 children exposed to 2D-SWE in the 2 days following birth and the infants exposed to 2D-SWE were born alive and in good health.⁴⁰ Another study is going on by Mottet et al. which will compare fetal lung stiffness in case of threatened preterm labor.⁴¹ As it can be seen, these kinds of clinical trials are emerging worldwide.

Although FDA has not yet approved SWE for obstetric clinical applications, because of the paucity of data in the literature, setting parameters of SWE comply with mechanical and thermal indexes for soft tissues and bone, which are necessary to allow an obstetric examination defined by the FDA.³¹ Elastography needs a push force to evaluate the tissue stiffness. The only way to perform elastography in fetuses is SWE because no direct compression can be applied on the fetus in utero. Therefore, we need to give a chance to SWE until no adverse effects have been proven if we aim to evaluate the fetus by elastography and benefit the advantages of SWE elastography, which is the ability to evaluate tissue stiffness qualitatively and objectively with low operator dependence.

This study was the first to our knowledge to investigate the elasticity of tissues used in a genetic sonogram, placenta, and maternal myometrium, and compare them between euploid and aneuploid pregnancies. Fetal nasal bone mean shear wave speed and its standard deviation were lower in aneuploid fetuses. There was no difference in shear wave speeds between the fetal liver, kidney, bowel, nuchal fold, placenta, and pregnancy myometrium between 19 and 23 weeks of gestation. If further studies show the difference in fetal nasal bone shear wave speed between euploid and aneuploid fetuses, elastography may be used cost-effectively in the non-invasive screening of aneuploidy in the future.

Author Contributions

All of the authors have made substantial contributions to this study in conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, writing and revising the manuscript. Authors gave final approval of the version to be published. Authors have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

Data available on request due to privacy/ethical restrictions.

References

- Xie D, Yang W, Fang J, Li H, Xiong L, Kong F, et al. Chromosomal abnormality: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies based on a provincial-wide birth defects monitoring system. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(3): 865–72.
- Witters G, Van Robays J, Willekes C, Coumans A, Peeters H, Gyselaers W, et al. Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: the 5T's. Look at the hands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011;3(1):15–21.
- Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Res.* 2019; 111(18):1420–35.
- Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994–2003. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(7):820–6.
- Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: a registry-based study in 16 European countries, 2000–2011. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12): 3062–9.
- EUROCAT. Prevalence charts and tables. [Internet]. 2021 [10 July 2021]. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):238–53.
- JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. *J Med Ultrasonics.* 2013;40:309–23.
- Taş S, Yılmaz S, Onur MR, Soylu AR, Altuntaş O, Korkusuz F. Patellar tendon mechanical properties change with gender, body mass index and quadriceps femoris muscle strength. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(1):54–9.
- Taş S, Onur MR, Yılmaz S, Soylu AR, Korkusuz F. Shear wave elastography is a reliable and repeatable method for measuring the elastic modulus of the rectus femoris muscle and patellar tendon. *J Ultrasound Med.* 2017;36(3):565–70.
- da Silva PDA, Uscategui RAR, Santos VJC, Taira AR, Mariano RSG, Rodrigues MGK, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to assess maternal and foetal structures in pregnant ewes. *Reprod Domest Anim.* 2019;54(3):498–505.
- Rodrigues Simões AP, Rossi Feliciano MA, Maronezi MC, Uscategui RAR, Bartlewski PM, de Almeida VT, et al. Elastographic and echotextural characteristics of foetal lungs

- and liver during the final 5 days of intrauterine development in dogs. *Anim Reprod Sci.* 2018;197:170–6.
13. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. ShearWave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(6):605–10.
 14. Zheng XZ, Wu J, Tan XY. A novel approach to assessing fetal tissue stiffness using virtual touch tissue quantification. *Med Ultrason.* 2016;18(1):70–4.
 15. Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K. Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy. *Placenta.* 2015;36(8):915–20.
 16. Wu S, Nan R, Li Y, Cui X, Liang X, Zhao Y. Measurement of elasticity of normal placenta using the virtual touch quantification technique. *Ultrasonography.* 2016;35(3):253–7.
 17. Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, et al. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(11):1464–70.
 18. Fujita Y, Nakanishi TO, Sugitani M, Kato K. Placental elasticity as a new non-invasive predictive marker of pre-eclampsia. *Ultrason Med Biol.* 2019;45(1):93–7.
 19. Alan B, Tunç S, Agacayak E, Bilici A. Diagnosis of pre-eclampsia and assessment of severity through examination of the placenta with acoustic radiation force impulse elastography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(1):43–6.
 20. Cetin O, Karaman E, Arslan H, Akbudak I, Yildizhan R, Kolusan A. Acoustic radiation force impulse elastosonography of placenta in maternal red blood cell alloimmunization: a preliminary and descriptive study. *Med Ultrason.* 2017;19(1):73–8.
 21. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983;249(15):2034–8.
 22. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen.* 2002;9(1):2–6.
 23. Edwards C, Cavanagh E, Kumar S, Clifton V, Fontanarosa D. The use of elastography in placental research – a literature review. *Placenta.* 2020;99:78–88.
 24. Yilmaz Dogru H, Albayrak E, Delibas I, Isguder CK, Ozsoy AZ, Cakmak B, et al. Can myometrial elasticity, as determined by elastography at 18–22 weeks of gestation, predict preterm delivery? *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1686–93.
 25. Bildaci TB, Cevik H, Yilmaz B, Desteli GA. Value of in vitro acoustic radiation force impulse application on uterine adenomyosis. *J Med Ultrason.* 2018;45(3):425–30.
 26. Soliman AA, Wojcinski S, Degenhardt F. Ultrasonographic examination of the endometrium and myometrium using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging technology: an initial experience with a new method. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(3):235–43.
 27. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrason Obstet Gynecol.* 2003;21(1):15–8.
 28. Mogra R, Schluter PJ, Ogle RF, O'Connell J, Fortus L, Hyett JA. A prospective cross-sectional study to define racial variation in fetal nasal bone length through ultrasound assessment at 18–20 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(6):528–33.
 29. Karaman E. Response to 'Safety of elastography applied to the placenta: be careful with ultrasound radiation force'. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(9):1510.
 30. Church CC, Miller MW. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1):331–53.
 31. Issaoui M, Debost-Legrand A, Skerl K, Chauveau B, Magnin B, Delabaere A, et al. Shear wave elastography safety in fetus: a quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99(9):519–24.
 32. Sande RK, Matre K, Eide GE, Kiserud T. Ultrasound safety in early pregnancy: reduced energy setting does not compromise obstetric Doppler measurements. *Ultrason Obstet Gynecol.* 2012;39(1):438–43.
 33. ECMUS. Thermal (TI) and mechanical (MI) indices. [Internet]. 2011 [8 Sep 2022]. http://www.efsumb.org/safety/resources/thermal_mechanical_indices_explanation.pdf
 34. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 52: diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2–B17.
 35. Herman BA, Harris GR. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrason Med Biol.* 2002;28(1):1217–24.
 36. Palmeri ML, Frinkley KD, Nightingale KR. Experimental studies of the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *Ultrason Imaging.* 2004;26(2):100–14.
 37. Doody C, Porter H, Duck FA, Humphrey VF. In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound. *Ultrason Med Biol.* 1999;25(1):1289–94.
 38. Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta.* 2013;34(1):1009–13.
 39. Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras JP, Hervé P, et al. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: a case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(4):525–7.
 40. Nallet C, Pazart L, Cochet C, Vidal C, Metz JP, Jacquet E, et al. Prenatal quantification of human foetal lung and liver elasticities between 24 and 39 weeks of gestation using 2D shear wave elastography. *Eur Radiol.* 2022;32(8):5559–67.
 41. Mottet N, Aubry S, Vidal C, Boiteux G, Metz JP, Riethmuller D, et al. Feasibility of 2-D ultrasound shear wave elastography of fetal lungs in case of threatened preterm labour: a study protocol. *BMJ Open.* 2017;26(12):e018130.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

Appendix S1. Elastography study data to JOGR

EK-3. Orjinallik Ekran Çıktısı

İKİNCİ TRİMESTERDE SAĞLIKLI VE KROMOZOMAL ANOMALİLİ GEBELİKLERDE FETAL NAZAL KEMİK, ENSE KATLANTISI, BÖBREK, KARACİĞER, BARSAK, PLASENTA VE MATERNAL UTERUS KAS TABAKASININ B-MOD HİSTOGRAM VE SHEAR

ORJİNALLİK RAPORU

%6	%2	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Gokce Naz Kucukbas, Abdullah Ruhi Soylu. "Comparison of fetal and maternal tissue elasticity between euploid and aneuploid pregnancies by shear wave elastography", Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2022 Yayın	%3
2	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	ekja.org İnternet Kaynağı	<%1
6	drisraelaruh.com İnternet Kaynağı	<%1

EK-4. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Gökçe Naz Küçükbaş
Ödev başlığı: İkinci Trimesterde Sağlıklı ve Kromozomal Anomalili Gebelikl...
Gönderi Başlığı: İKİNCİ TRİMESTERDE SAĞLIKLI VE KROMOZOMAL ANOMALİLİ...
Dosya adı: TEZ_TURNITIN_31032023.docx
Dosya boyutu: 4.46M
Sayfa sayısı: 49
Kelime sayısı: 10,070
Karakter sayısı: 68,191
Gönderim Tarihi: 31-Mar-2023 01:16ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2051418214

