TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FETAL TİMUSUN GESTASYONEL YAŞLARA GÖRE SONOGRAFİK ÖLÇÜM NOMOGRAMLARI

Dr. Arda Ayhan HEKİMOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FETAL TİMUSUN GESTASYONEL YAŞLARA GÖRE SONOGRAFİK ÖLÇÜM NOMOGRAMLARI

Dr. Arda Ayhan HEKİMOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU

ANKARA
2022

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Fetal Timusun Gestasyonel Yaşlara Göre Sonografik Ölçüm Nomogramları" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 14.05.2020 tarihinde, i5-257-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Arda Ayhan HEKİMOĞLU
Tarih: 18.11.2022
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

turnitin

Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Arda Ayhan Heki□moğlu
Ödev başlığı:	FETAL TİMUSUN GESTASYONEL YAŞLARA GÖRE SONOGRAFİK...
Gönderi Başlığı:	FETAL TİMUSUN GESTASYONEL YAŞLARA GÖRE SONOGRAFİK...
Dosya adı:	Dr._Arda_Ayhan_HEKI_MOG_LU_T_pta_Uzmanl_k_Tezi_1.pdf
Dosya boyutu:	1.12M
Sayfa sayısı:	65
Kelime sayısı:	16,809
Karakter sayısı:	106,517
Gönderim Tarihi:	10-Kas-2022 01:45ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1950089325

FETAL TİMUSUN GESTASYONEL YAŞLARA GÖRE SONOGRAFİK ÖLÇÜM NOMOGRAMLARI

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%7	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Arda Ayhan HEKİMOĞLU	**Sınav tarihi:** **24/ 11 / 2022**
Anabilim/Bilim Dalı: Radyoloji	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:			
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi		
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1	☐ 2	☐ 3	

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☐ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Sadık BİLGİÇ
Radyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Esra ÖZKAVUKÇU
Radyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Beş yıllık uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde altı yıllık tıp eğitimim ile başlayan bu uzun yolculukta, üzerimde emeği olan ve adlarını saymakla bitiremeyeceğim değerli hocalarıma minnettarım.

Hekimlik mesleğini icra edebilmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sadık Bilgiç'e; tez sürecini sorunsuz bir şekilde geçirmemde emeği büyük olan ve tüm asistanlığım boyunca beni her zaman destekleyen tez danışmanım Prof. Dr. Esra Özkavukcu'ya; öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, kendilerinden radyolojiye ve hayat dair birçok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Umman N. Sanlıdilek'e, Prof. Dr. Serdar Akyar'a, Prof. Dr. M. İlhan Erden'e, Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya, Prof. Dr. G. Ayşe Erden'e, Prof. Dr. Ö. Suat Fitoz'a, Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz'a, Prof. Dr. Nuray Haliloğlu'na , Doç. Dr. Evren Üstüner'e, Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a, Doç. Dr. Çağlar Uzun'a, Doç. Dr. Elif Peker'e, Doç. Dr. N. Kemal Altınbaş'a, Doç. Dr. Başak Gülpınar'a, Doç. Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh'a; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana her zaman ağabey/abla sıcaklığıyla yaklaşan değerli uzman doktorlar Dr. Zehra Akkaya'ya, Dr. Melahat Kul'a, Dr. Diğdem Kuru Öz'e, Dr. Emre C. Çelebioğlu'na, Dr. Yavuz Metin'e, Dr. Sena Ünal'a, Dr. Seda Kaynak Şahap'a, Dr. Tuğba Tumer'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gelecekteki uzmanlık hayatımda eksikliklerini her zaman hissedeceğim, birlikte çalıştığım için çok şanslı olduğum, iş hayatım dışında özel hayatımda da yardım ve desteklerini gördüğüm sevgili asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm Ankara Tıp Radyoloji Anabilim Dalı teknisyen, hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emek ve katkısı olan aileme, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Melike'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN ii
ÖZGÜNLÜK RAPORU iii
KABUL ONAY iv
ÖNSÖZ v
İÇİNDEKİLER vi
SİMGELER VE KISALTMALAR viii
ŞEKİLLER DİZİNİ x
1. TÜRKÇE ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1 Ultrasonografik Görüntüleme 7
4.1.1 Ultrasonografi Fiziği 7
4.1.2 Ultrasonografi Transdüserinin Özellikleri ve Ses Üretimi 10
4.1.3 Ultrasonografide Görüntü Elde Edilmesi ve İşlenmesi 13
4.1.4 Ultrasonografide Artefaktlar 15
4.2 İkinci Trimesterde Fetüsün Detaylı US İncelemesi 18
4.2.1 Genel Değerlendirme 18
4.2.2 Fetal Biyometrik Değerlerin Ölçümleri ve Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi 20
4.2.3 İkiz Gebeliklerin Değerlendirilmesi 23
4.2.4 Anatomik Değerlendirme 23
4.2.5 Plasenta 26
4.2.6 Serviks, Uterus ve Adneksler 27

4.3 Timus Bezi 28
4.3.1 Embriyoloji 28
4.3.2 Histolojik yapısı 28
4.3.3 Timus Bezi Fonksiyonu 29
4.3.4 Timik Hipoplazi/Aplazi ve İlişkili Patolojiler 30
4.3.5 Timik Hiperplazi ve İlişkili Patolojiler 30
4.3.6 22q11.2 Delesyon Sendromu (Di George Sendromu, velokardiofasyal sendrom) 31
4.3.7 CHARGE Sendromu 31
4.3.8 Otofasiyoservikal Sendrom-2 32
4.3.9 Ultrasonografide Fetal Timus 32
5. GEREÇ VE YÖNTEM 34
5.1. İstatistiksel Analiz 37
6. BULGULAR 38
7. TARTIŞMA 41
8. SONUÇ ve ÖNERİLER 44
9. KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-Mod	**:** Amplitüd Modu
AC	**: “**Abdominal circumference”, Karın çevresi
AFI	**:** “Amniotic Fluid İndex”, Amniyotik sıvı indeksi
ALARA	**:** “As Low As Reasonably Achievable” Makul olarak gerçekleştirilebilecek ölçüde düşük
AP	**:** Anterior-posterior
APAD	**: “**Anteroposterior Abdominal Diameter”, Anteroposterior abdominal çap
AUA	**:** “Average ultrasound age”, Ortalama ultrason yaşı
B-Mod	**: “**Brightness” modu
BPD	**:** “Biparietal Diameter”, Bipariyetal çap
C	**:** Ses dalgasının hızı
CHD7	**: “**Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7”
CHARGE	**:** “Coloboma, Heart, Atresia of The Choanae, Retardation of Growth and Developmant, Genital and Urinary Anomalies and Ear Anomalies” Koloboma-Kalp Defektleri- Koanal Atrezi-Büyüme Geriliği-Genital Anomaliler-Kulak Sendromu
dB	**:** Desibel
DVP	**:** “Deepest Vertical Pocket”, En derin dikey cep
EFW	**:** “Estimated Fetal Weight”, Tahmini fetal ağırlık
FL	**:** “Femur Length”, Femur uzunluğu
FOXN1	**:** “Forkhead Box N1”
HC	**:** “Head Circumference”, Baş çevresi
Hz	**:** Hertz
ISUOG	**:** “The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology”, Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği
İUGG	**:** İntrauterin gelişme geriliği
m/sn	**:** Metre/saniye
mm	**:** Milimetre
M-mod:	**:** “Motion” Modu

MHC **:** "Major Histocompatibility Complex", Majör Histokompatibilite Kompleksi

MHz: **:** Megahertz

OFD **:** "Occipitofrontal Diameter", Oksipitofrontal çap

P **:** Doku Yoğunluğu

PAX1 **:** "Paired Box1"

SAT **:** Son Adet Tarihi

SCID **:** "Severe Combined İmmunodeficiency"**,** Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik

SPSS **:** "Statistical Package fort he Social Sciences"

T-M **:** Time Motion modu

TAD **:** "Transverse Abdominal Diameter", Transvers abdomen çapı

TBX1 **:** T-BOX 1 geni

TBX2 **:** T-BOX 2 geni

US **:** Ultrasonografi

WHO **: "**World Health Organization" Dünya Sağlık Örgütü

Z **:** Akustik Empedans

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Lineer dizilimli transdüser 12
Şekil 4.2. Konveks dizilimli transdüser 12
Şekil 4.3. Faz dizilimli transdüser 13
Şekil 5.1. Fetal US incelemesinde gri skala görüntüde, toraksın üst mediastenden geçen aksiyel planda üç damar-trakea kesitinde izlenen timusun transvers çapının ölçümü. 35
Şekil 5.2.Fetal renkli Doppler US incelemede, toraks boşluğunda, internal mammarian arterlerin gösterilmesi. 35
Şekil 5.3. Fetal renkli Doppler US incelemede, internal mammarian arterlerinin gösterilmesi ile, toraks boşluğunda, timus bezi sınırlarının tespiti (“Thy-Box” yöntemi). 36
Şekil 6.1. Cinsiyete bakılmaksızın tüm fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği. 39
Şekil 6.2. Erkek fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği. 39
Şekil 6.3. Kız fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği. 40

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: İntrauterin hayatta fetal timus bezinin hipoplazisi veya aplazisi, fetüsü ilgilendiren birçok hastalık ve sendrom ile ilişkilidir. İkinci trimesterde fetüsün detaylı ultrasonografi (US) incelemesinde rutin olmamakla birlikte fetal timus bezi sonografik olarak değerlendirilebilmektedir. Fetal timus bezinin boyut değerlendirmesi için referans olacak fetal timus bezi nomogramlarının, timus bezi hipoplazisi veya aplazisinin anlaşılması için önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Haziran 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya belirtilen tarihler arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Obstetrik Ultrasonografi ünitesine baş vuran 18-24. gebelik haftaları arasında canlı, tek fetüsü olan gebe kadınlar dahil edilmiştir. Gebelik haftaları son adet tarihleri ile uyumlu olmayan gebelerde ortalama ultrason yaşına göre (AUA) hesaplanmıştır. Hipertansiyon, diabetes mellitus vs. gibi bilinen hastalıkları olan yüksek riskli gebeler, çoğul gebelik, fetüste intrauterin gelişme geriliği (İUGG), major fetal malformasyonlar, fetal kromozomal anormallikler gibi durumları olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. US'de imaj kalitesi düşük olan (maternal obezite, fetal duruşun uygun olmadığı durumlar vs.) gebeler de çalışmaya dahil edilmemiştir. Fetüslerde ikinci trimester detaylı US incelemesi abdominal konveks prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnceleme esnasında aksiyel kesitlerde üç damar-trakea seviyesinden, timus bezi yan kenarlarını sınır alarak timus transvers çapı ölçülmüştür. İstatiksel analizde, fetal timus transvers çapları toplam popülasyonda normal dağılım varsayımına göre bağımsız örneklem T-testi ile değerlendirildi. Gestasyonel yaşlara göre oluşturulan nomogramlar ile timus transvers çapı arasındaki ilişkinin incelenmesinde normal dağılım varsayımları için Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılırken, dağılım normal olmadığında Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Timus transvers çapına etki eden bağımsız faktörlerin belirlenmesi için de Doğrusal Regresyon Analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 265 fetüs dahil edilmiştir. İncelenen toplam 265 fetüsün 128'i (%48.3) kız, 137'si (%51.7) erkekti. Fetal timus transvers çapı ortalama değerleri kız

fetüslerde 14.5±2.5 (9.5-22) mm, erkek fetüslerde 15.3 ±2.6 (10.4-23) mm olarak bulunmuştur. Fetal timus transvers çapı median değerleri kız fetüslerde 14.3 mm, erkek fetüslerde 14.9 mm olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaşlar hafta olarak hesaplanmıştır. Erkek fetüslerde ortalama timus çapı kız fetüslerin ortalama timus çapından büyük olup bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (p=0.012).

Tüm popülasyonda timus transvers çapı ve ortalama ultrason yaşı (AUA) arasındaki korelasyon istatiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.001). İki değişken arasındaki orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.645 olarak bulundu. Kız fetüsler için timus transvers çapı ve AUA arasında orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.588 olarak bulundu. Erkek fetüsler için timus transvers çapı ve AUA arasında orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.678 olarak bulundu.

İki değişken arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=-14.13+ (1.43 × gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır. Açıklayıcılık katsayısı 0.416 olarak bulunmuştur. Kız fetüslerde gestasyonel yaş ile timus transvers çapı arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=-12.2+ (1.3× gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır (şekil 7.2). Açıklayıcılık katsayısı 0.345 olarak bulunmuştur. Erkek fetüslerde gestasyonel yaş ile timus transvers çapı arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=14.9+ (1.48 × gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır. Açıklayıcılık katsayısı 0.459 olarak bulunmuştur.

Sonuç: İkinci trimester detaylı US taraması sırasında fetal timüs bezi aplazisi/hipoplazisinin tanınması için nomogramlardan yararlanılabilir. Belirlediğimiz nomogramlara göre değerlendirilerek, fetüste morbidite ve mortaliteye neden olabilecek timik hipoplazi/aplaziye eşlik edebilecek hastalık ve sendromların daha kolay tanı alabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fetal ultrasonografi, ikinci trimester, timus, Di George sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, konotrunkal anomaliler

2. ABSTRACT

Purpose: Hypoplasia or aplasia of the fetal thymus gland in intrauterine life can be associated with many diseases and syndromes that concern the fetus. In the second trimester detailed ultrasonographic evaluation, fetal thymus gland should be evaluated sonographically. We think, the fetal thymus gland nomogram, which will be a reference for the size assessment of the fetal thymus gland, is important for diagnosing thymic hypoplasia or aplasia.

Materials and Methods: This study was conducted between June 2020 and August 2021. Women with a singleton pregnancy between 18-24 weeks of gestation who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Obstetric Ultrasonography unit between the specified dates were included in the study. High-risk pregnant women with known maternal diseases such as hypertension, diabetes mellitus, etc., as well as fetuses with intrauterine growth retardation (IUGR), major malformations, or chromosomal abnormalities were excluded from the study. Pregnant women with low ultrasound image quality due to maternal obesity, or unsuitable fetal position, etc., were also not included in the study. Second trimester detailed US examinations of fetuses were performed using abdominal convex probe.

During the US examinations, transverse diameters of the thymus were measured by bordering the lateral edges of the thymus gland at the level of three vessel-trachea view on axial sections. In statistical analysis, fetal thymus transverse diameters were evaluated by independent samples T-test, assuming normal distribution in the total population. For the analysis of the relationship between nomograms created according to gestational age and thymus transverse diameter, “Pearson Correlation Coefficient” was used in the assumption of normal distribution, whereas “Spearman Correlation Coefficient” was used when the distribution was not normal. “Linear Regression Analysis” was also used to determine the independent factors affecting the thymus transverse diameter.

Results: A total of 265 fetuses were included in the study. Of the 265 fetuses examined, 128 (48.3%) were female and 137 (51.7%) were male. Mean fetal thymus transverse diameter values were found to be 14.5±2.5 (9.5-22) mm in female fetuses and 15.3 ±2.6 (10.4-23) mm in male fetuses. The median values of fetal thymus transverse diameter were found to be 14.3 mm in female, and 14.9 mm in male fetuses, respectively. Gestational ages were expressed in

weeks. The mean thymus diameter in male fetuses was found to be greater than the mean thymus diameter in female fetuses, and this difference was statistically significant (p=0.012).

The correlation between thymus transverse diameter and average ultrasound age (AUA) in the whole population was statistically significant (p<0.001). There was a moderately strong positive correlation between the two variables, and the correlation coefficient was found to be 0.645. For female fetuses, there was a moderately strong positive correlation between thymus transverse diameter and AUA, and the correlation coefficient was found to be 0.588. whereas there was a moderately strong positive correlation between thymus transverse diameter and AUA for male fetuses, and the correlation coefficient was found to be 0.678.

The regression formula examining the relationship between the two variables, regardless of gender, was calculated as "Thymus diameter=-14.13+ (1.43 × gestational weeks)". The explanatory coefficient was found to be 0.416. The regression formula examining the relationship between gestational age and thymus transverse diameter in female fetuses was calculated as "Thymus diameter=-12.2+ (1.3× gestational weeks)". The explanatory coefficient was found to be 0.345. The regression formula examining the relationship between gestational age and thymus transverse diameter in male fetuses was calculated as "Thymus diameter=14.9+ (1.48 × gestational weeks)". The explanatory coefficient was found to be 0.459.

Conclusion: During the detailed fetal ultrasonographic evaluation in the second trimester, thymus nomograms are required to determine fetal thymic aplasia/hypoplasia. We think, by referring the nomograms we have defined, diseases and syndromes associated with thymic aplasia/hypoplasia, which may cause morbidity, or even mortality in the future, can be diagnosed more likely.

Keywords: Fetal ultrasonography, second trimester, thymus, Di George syndrome, velocardiofacial syndrome, conotruncal anomalies

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Timus bezi, anterior mediastende yerleşimli, immün sistemin gelişmesi ve matürasyonunda önemli rol oynayan lenfatik bir organdır (1). İntrauterin hayatta fetal timus bezinin hipoplazisi veya aplazisi, Di George sendromu, velokardiofasiyal sendrom (Shprintzen-Goldberg sendromu), konotrunkal anomaliler ve CATCH 22 (Kardiyak anormali / anormal yüz, timik hipoplaziye ikincil T hücre bozukluğu, yarık damak, hipokalsemi) ile ilişkili kromozom 22q11.2 delesyonunda görülen bir bulgudur. Ayrıca kondrodisplazi punktata, Ellis-Van Creveld sendromu, etanol maruziyeti ve şiddetli immün yetmezlikler ile ilişkili bir belirteç de olabilir (2). Bunlarla birlikte timus bezinin hipoplazisi veya aplazisi intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, preeklampsi, koryoamniyonit hatta yenidoğan sepsisi için öngörücü bir faktör olarak görülmektedir (3). Çalışmalar timus hipoplazisinin prenatal dönemde tanınmasının bu tür tanıların konulması ve prenatal yaklaşımların yönlendirilebilmesi açısından önemli olabileceğini vurgulamaktadır. Fetal US incelemelerinde ikinci trimesterden itibaren timus bezi değerlendirilebilmektedir. Timik hipoplazinin değerlendirilmesi için gestasyonel haftalara göre normal timus büyüklüğünün bilinmesi gerekir ki bu da timus nomogramları ile sağlanabilir.

Literatürde fetal timus boyutlarının ölçümü ve timusun US görünümü ile ilişkili ilk yayın 1989 yılında Felker ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (4). Bu yayında timus ölçümleri, 14. gebelik haftasından terme kadar 340 US'nin 251'inde (%74) yapılabilmiş olup antero-superior mediastende fetüsün iki akciğeri arasında kalan "timusun ön-arka çapı"nın ölçümü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Bu konu ile ilişkili ikinci yayın ise 2002 yılında Zalel ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (5). Bu çalışmada timusun asimetrik görünüm ve pozisyonda bir organ olması nedeniyle ön-arka çap ölçümlerinin yanıltıcı olabileceğini düşünmüşler ve timus ölçümlerini 14-38. haftalar arasında 403 fetüste "timus çevresi"nin ölçümü şeklinde yapmışlardır. Cho ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve 352 fetüste gerçekleştirilmiş "timus transvers çapı" ölçümlerinin verildiği makalede, timus transvers çapı ölçümünün, posterior sınırın belirlenmesinin zor olduğu ön-arka çap ölçümünden daha kolay olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada timus transvers çap ölçümünün, fazla zaman alan timus çevresi ölçümünden çok daha kolay olduğu savunulmaktadır (2). Gamez ve arkadaşları 2010 yılında 19-38 haftalık 790 fetüsün timuslarının hem transvers hem

de çevresinin ölçümlerini yapmıştır (6). Mar Muñoz-Chápuli ve arkadaşları 2015 yılında 15-37. gestasyonel haftalar arasındaki 337 fetüste gerçekleştirdikleri çalışmalarında timusun transvers çapını, "thy-box" adını verdikleri her iki internal mammarian arterin lateral sınırlar olarak kabul edildiği görüntüde ölçmüşlerdir. Bu yöntemin avantajının hamilelik boyunca uygun ve tekrarlanabilir olması olduğunu vurgulamışlardır. Bununla birlikte aynı yayında bu yöntemin timus boyutlarının üçüncü trimesterde gerçek boyutlarından küçük ölçümüne neden olduğunu ve fetal pozisyon ile maternal obeziteye bağlı etkenlerin ölçümü olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (7). Fetal timus hipoplazisinin fetal ve postnatal dönemde prognozu etkileyebilecek birçok hastalık ve sendrom ile ilişkili olması, prenatal tanının önemini göstermektedir.

Sonuç olarak, yenidoğan ve çocuklarda günlük tıbbi uygulamalarda kullanılan çeşitli büyüme çizelgeleri gibi fetal timusun US nomogramlarının oluşturulmasının da yararlı bir referans olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın amacı, Türkiye popülasyonunda 18-24. gestasyonel haftalar arasındaki normal fetüslerin iki boyutlu US ile ölçülen transvers çaplarına ait nomogramların oluşturulmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Ultrasonografik Görüntüleme

4.1.1 Ultrasonografi Fiziği

Klinik US'yi anlamak ve optimize etmek için bilinmesi gereken bazı önemli fizik ilkeleri vardır. Bunlar frekans, yayılma hızı, darbeli US, dalgaların doku ile etkileşimi, geliş açısı ve atenüasyondur (8). Ses, bir ortam içinde değişen yüksek ve düşük basınçlı dalgalar yoluyla hareket eden mekanik enerjidir. Bir ses kaynağı, us için enerji ve dalganın yayılmasına izin veren uzunlamasına dalga salınımları üretir. Klinik US'de ses dalgaları hava, su, yumuşak dokular, kan ve kemikte iletilir (9).

Frekans, prob tarafından yayılan sesin bir saniyedeki döngü sayısını ifade eder ve hertz (Hz) olarak ifade edilir. Periyot, tam bir dalga döngüsünün meydana gelmesi için geçen süredir ve frekansla ters orantılıdır. Dalga boyu, iki bitişik dalganın tepe noktaları arasındaki mesafedir. Periyot ve dalga boyu arasındaki farkı ayırt etmek önemlidir; birincisi bir mesafe, ikincisi ise bir süredir (10). US dalgaları 20 megahertz (MHz)'den daha yüksek bir frekansta iletilir ve bu insan işitmesinin üst sınırının üzerindedir. Frekans, ses kaynağına bağlıdır ve dalgaların etkileştiği doku tarafından etkilenmez (8). Klinik US'de kullanılan frekanslar, kullanılan proba bağlı olarak 1 MHz ila 20 MHz arasında değişir. Frekans, çözünürlükle doğru orantılı olup derinlikle ters orantılıdır. Frekans artarsa, penetrasyon düşer ancak görüntünün çözünürlüğü artar (11).

Genlik veya amplitüd bir dalganın gücü veya boyutunu temsil eder. Bir dalganın en üst ve en alt noktaları arasındaki mesafenin ortalamasıdır (9). Yansıyan dalganın amplitüdü yansıtıcı ara yüzün yansıtma özelliğini belirler. Yüksek yansıtıcı ara yüzlerden yüksek yansıma, düşük ara yüzlerden düşük yansımaya ait amplitüdde ses dalgaları geri alınır. Ses dalgası yansıtma özelliği olmayan dokulardan doğrudan geçer ve hiç yansıma oluşmaz (12). US'deki güç tanımı, yayılan dalgaların dalga genliğinin karesini veya maksimum ve ortalama

değerleri arasındaki farkı ifade eder (13). Hem güç hem de genlik sonografi uzmanı tarafından kontrol edilebilir ve kazanç ayarı ile yönetilebilir. Güç, watt veya miliwatt cinsinden ölçülür, ancak US cihazında desibel (dB) veya toplam akustik güç yüzdesi ile görüntülenir (10). Yoğunluk, belirli bir alan üzerinden yansıyan ses dalgasının şiddetini ifade eder ve watt/cm2 veya miliwatt/cm2 olarak ifade edilir (10). Uzamsal tepe, yoğunluğun en yüksek olduğu konumdur ve US dalgalarının odak noktasını temsil eder.

Desibel (dB), iki ses yoğunluğunun oranının logaritmik bir ifadesidir. Desibel hesaplanırken, ses kaynağı yoğunluğunun ve en az duyulabilir yoğunluğun oranı hesaplanır. Ardından bu oranın logaritması alınır ve 10 ile çarpılır. dB ile güç arasında 3dB kuralı vardır. Örnek verilecek olursa, 3 dB kazanç iki katı güç gerektirir, 6 dB kazanç dört kat güç ve 9 dB kazanç sekiz kat güç gerektirir (9).

Yayılma hızı, dalgaların bir ortamdan geçme hızıdır. Yayılma hızı, dalgaların içinden geçtiği ortamın özelliklerine bağlıdır ve frekanstan bağımsızdır. Doku yoğunluğu arttıkça yayılma hızı azalır. Buna karşılık, doku ne kadar sert olursa, yayılma hızı o kadar yüksek olur (10).

Dokuların ses dalgasına olan direncini tanımlayan akustik empedans (Z), dokunun yoğunluğu (p) ile ses dalgası hızının (c) çarpımı ile belirlenir. Ses dalgası, akustik empedansı farklı iki doku arayüzüne ulaştığında dalganın bir kısmı iletilir, bir kısmı ise geri yansır. Buna noktasal yansıma denir. Yansıma sonucu oluşan ekonun şiddeti I= $(Z_2 - Z_1)^2$ / $(Z_2 + Z_1)^2$ formülüyle ifade edilir. Buna 'yansıma katsayısı' adı verilir. Formülden anlaşılabileceği üzere dokular arası empedans farklılığı arttıkça yansıyan eko artar, dokular arası empedanslar eşitse yansıma olmaz (12).

US'de derinlik ve çözünürlüğün elde edilmesi için, dalgalar probdan atımlar halinde, saniyede birkaç bin defa, bir milisaniye sürede yayılır. Buna 'pulsed' US adı verilir (9).

Hedef dokuya doğru ilerleyen US dalgaları, hedef dokunun yapısına bağlı olarak belirli bir hızda proba geri yansır. Proba dönen bu yansıyan ses dalgalarına eko denir ve iki ortamın farkını gösteren bir tanımdır. Ekoya dayalı olarak üretilen görüntülerdeki, yapıların ve ortamın parlaklığını tanımlamada ekojenite kavramı kullanılır. İki doku arasındaki yoğunluk farkı ne kadar fazla olursa, oluşacak eko o kadar güçlü olur (8). Daha yüksek yoğunluktaki yapılar daha fazla ses yansıtır ve daha ekojenik (beyaz) olarak kabul edilir. Böylece kemik veya dens yabancı cisimler sesi tam olarak yansıtır ve ekranda hiperekoik (parlak, beyaza

yakın tonlar) görünürken, su veya idrar gibi sıvılar proba ses yansıtmaz ve anekoik (siyah) görünür. Sesi daha az yansıtan yapılar ise hipoekoik (siyaha yakın gri tonlar) görünür (12,13). Absorpsiyon özelliği çok fazla olan dokuların arkasına ses dalgası daha az ulaştığı için bu dokuların derininde gölgelenme oluşur. Yağ dokusu ve fibröz dokular yüksek absorpsiyon özelliğinde ortamlardır. Bu dokuların derininde gölgelenme oluşur. Akustik gölgelenme artefaktını absorpsiyon dışında önemli bir nedeni daha bulunmaktadır. O da güçlü refleksiyon/yansımadır. Güçlü yansıma nedeniyle ses dalgası yansıtıcının derinine hiç ulaşamaz, bu yüzden derine ait hiçbir bilgi görüntüde bulunmaz. Bu durumun tipik örnekleri gelen ses dalgasının tümünü yansıtan taşların veya yumuşak doku-hava arayüzlerinin arkasındaki gölgelenmelerdir (12).

US dalgalarının herhangi bir yapı ile yaptığı açıya, geliş açısı denmektedir. Yapılardan yansıyan dik dalgalar tarafından görüntü oluşmaktadır (8). Dalgalar ile herhangi bir yapı arasındaki geliş açısı dik konumdan paralel konumu yaklaşırsa yansıyan dalgalar azalacaktır. Bunun sonucu olarak yapının görüntüsünün hem parlaklığı hem de çözünürlüğü azaltır. Bir yapıya açılı olarak çarpan dalgalar, yapıya ilk çarpan açıya eşit bir açıyla proba geri döner (8).

Benzer şekilde, dalgaların hızları farklı ortamlarda aynı olmadığından dalganın ortam değişimlerinde kırılma olmaktadır (8). Kırılma açısını, geliş açısı ve iki ortam arasındaki dalga yayılma hız farkı belirler. Tüm US cihazlarında dalgaların her zaman düz bir çizgide hareket edip geri döneceği varsayımı altında çalıştığı düşünüldüğünde kırılma, US'de artefaktların bir kaynağıdır (8).

US dalgaları hava ortamında iletilememektedir. Bu nedenle problar dokular ile bağlantı kurabilmeleri için jel veya su bu bağlantı ortamını sağlamaktadır. US dalgaları incelenen doku ile etkileşime girerler ve görüntü oluşumu için gerekli olan dalganın enerjisi azalır. Bu durum incelenen yapının derinliği ile doğru orantılıdır. Dalgaların penetrasyon gücü kırılma, saçılma ve absorpsiyon ile azalır (11). Dalgalar saçıldığında ve absorbe edildiğinde, titreşim enerjisi ve ısı oluşur. Dalganın enerjisinin azaldığı Tüm bu süreçlere atenüasyon denir.

Dalga atenüasyonu veya belirli bir mesafe boyunca yoğunluktaki azalma da dB cinsinden ölçülür ve başlangıçta yayılan frekansa kabaca eşit olarak her santimetre başında o miktarda azalır. Örnek olarak, 5 MHz'lik bir dalga ilk santimetrede yaklaşık 5dB'de ve sonraki santimetrede 5bB daha zayıflayacaktır. Yüzeyel görüntüleme için kullanılan dalgalar ile daha

yüksek frekanslı dalgalar, düşük frekanslı veya daha derin yapıları görüntüleme için kullanılan dalgalardan daha hızlı atenüe olurlar (10).

Kazanç (“gain”), tüm görüntü için veya kullanılan makineye bağlı olarak, farklı derinliklerdeki yapıları en iyi şekilde görselleştirmek için ayarlanabilir. Ek olarak, daha derin yapıları görünür hale getirmek için daha düşük frekanslar kullanmalıdır. Sonografi uzmanları, herhangi bir hedef yapı için yapılan US’de hem derinlik hem de çözünürlüğü dengelemek için kullandığı frekansı buna göre ayarlamalıdır.

4.1.2 Ultrasonografi Transdüserinin Özellikleri ve Ses Üretimi

Transdüserin Özellikleri

Bir enerji formunu başka tür bir enerjiye çeviren aygıtlara “transdüser” adı verilir. USG transduserleri pratikte “prob” olarak da adlandırılmakta olup elektrik enerjisini ses enerjisine; yansıyan ses dalgalarını ise elektrik enerjisine çeviren cihazlardır. Transdüserde bu çevrimi piezoelektrik materyal içeren aktif elemanlar yapar. Aktif eleman bloğunun gerisinde sönümleyici katman (damping layer) önünde ise eşleştirici katman (matching layer) yer alır. Dış kısımlarda ise akustik yalıtım ve elektriksel/mekanik izolasyonu sağlayan kaplamalar bulunur

Elektrik akımı transdüsere gönderildiğinde, aktif elemanları oluşturan piezoelektrik kristaller şekil değiştirerek titreşir ve yüksek frekanslı ses dalgaları oluşturur (ters piezoelektrik etki). Piezoelektrik materyale vücuttan yansıyan ekoların oluşturuduğu basınç değişiklikleri de kristallerde şekil değişikliğinde yol açar ve elektrik akımı oluşturur (piezoelektrik etki). Elde edilen elektrik sinyali dijital veriye çevrilerek görüntüler oluşturulur.

Modern transdüserlerde her biri elektriksel ve akustik olarak izole edilmiş, yan yana dizilmiş çok sayıda aktif eleman bulunur. Bunlar, farklı frekanslar oluşturabilecek ve geniş frekans aralığındaki ekoları saptayacak şekilde tasarlanmıştır. Bu sayede aynı transduser ile geniş frekans aralıklarında inceleme yapılabilmektedir.

Transdüserlerde aktif eleman bloğunun gerisinde sönümleyici katman bulunur. US görüntüleme genelde 2 dalga boyu uzunlukta kısa vurular (pulslar) ile yapılır. Kısa pulslar üretmek için elektrik uyarısı kesilir kesilmez aktif elemanların titreşimi durdurulmalıdır; aksi takdirde uzun pulslar ortaya çıkar. Bunu sağlayan sönümleyici katmandır. Kısa puls üretilmesi önemlidir; çünkü aksiyel çözünürlüğü belirleyen puls uzunluğudur.

Transdüserlerin uç kısmında akustik lens bulunur; görevi ses demetlerini uygun doğrultuda vücuda iletmek ve sabit fokal zonu oluşturmaktır. Transdüserin hastaya temas ettiği en uç kısma "footprint" adı verilir. Transdüserin en dışında yalıtım ve koruma amaçlı kaplama katmanları bulunur(14).

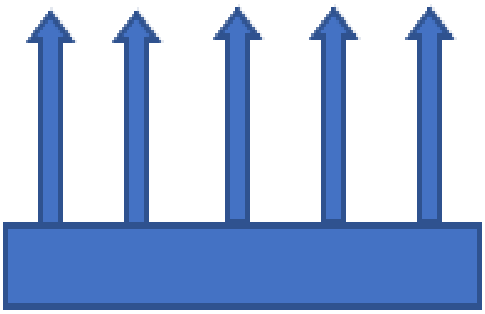
Transdüser Tipleri

a) Mekanik Transdüser

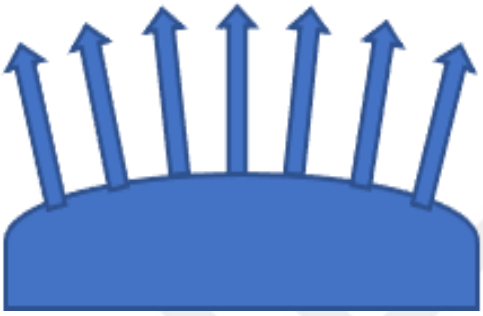
En eski ve basit transdüser tipi olup tek veya birkaç blok halinde aktif eleman bulundurur. Aktif elemanın mekanik bir motor ile farklı doğrultularda hareket ettirilmeleriyle tarama alanı süpürülür ve görüntü oluşturulur. Bu transdüserler yerini çok elemanlı transdüsere bırakmıştır(14).

b) Sekansiyel Transdüser

Birbirine elektronik olarak bağlı çok sayıda aktif eleman yan yana dizilmiştir. Bu transdüserlerde elektronik fokuslama ve elektronik yönlendirme yapılabilir. Hasta ile temas eden uç kısımları geniştir. Radyoloji pratiğinde lineer ve konveks sekansiyel transdüserler bu mekanizma ile çalışır. Lineer transdüserler (şekil 4.1) yüzeyel dokuların gösterilmesinde üstündür; ancak görüntüleme alanı dardır. Genellikle tiroid, meme veya testis gibi yüzeyel yapıların yüksek çözünürlüklü incelemesi için kullanılır. Konveks transdüserler (şekil 4.2) geniş görüntüleme alanına sahip olup abdomen gibi geniş yapıları incelemek için kullanılır. Derinlik arttıkça çözünürlük kaybı meydana gelir (14).



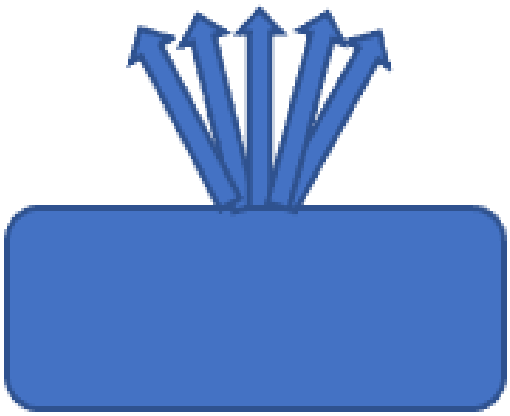
Şekil 4.1. Lineer dizilimli transdüser



Şekil 4.2. Konveks dizilimli transdüser

c) Faz Dizilimli Transdüserler

Aktif elemanlar sekansiyel transdüserlerde olduğu gibi sırayla değil, hepsi birden, çok kısa zaman farklılıklarıyla aktifleşirler (faz aktivasyon, şekil 4.3). Böylece, transdüserin merkezinden çıkmış belli bir açıda tek bir demet (tarama çizgisi) elde edilir. Hasta ile temas eden uç kısımları küçük olduğundan interkostal aralık veya fontanel açıklığı gibi dar alanlara kolayca yerleştirilebilir. Genellikle ekokardiyografi ve transfontanel incelemelerde kullanılır (14).



Şekil 4.3. Faz dizilimli transdüser

d) Endokaviter Transdüser

Çeşitli vücut boşluklarından ilerletilerek incelenecek alanın yakınından yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmek için kullanılır. İncelenecek alana uzaklık azaldığı için yüksek frekans ile kaliteli görüntü elde etmek mümkün olur. Transvajinal ve transrektal incelemelerde kullanılan transdüser tipidir (14).

4.1.3 Ultrasonografide Görüntü Elde Edilmesi ve İşlenmesi

Görüntüleme Modları

a) Amplitüd Mod (A-Mod) Görüntüleme

Tarihi önemi olan en basit US tekniğidir. Tek bir doğrultuda vücuda gönderilen ses demetinden (tek tarama çizgis) transdüsere geri yansıyan ekolar grafik şeklinde gösterilir. Bu grafikte x ekseninde derinlik, y ekseninde ise eko amplitüdü vardır. Yani A-modda yansıtıcı yapının sadece derinliği (pozisyonu) ve yansıtma şiddeti belirlenir. Günümüz radyoloji pratiğinde kullanımı yoktur (14).

b) Brightness Mod (B-Mod) Görüntüleme

Radyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan 2 boyutlu görüntüleme modudur. B (brightness=parlaklık) modunda eko amplitüdü, A-modda olduğu gibi grafik olarak değil, parlaklık olarak gösterilir. Eko amplitüdü arttıkça parlaklık artar.

Transdüserdeki aktif elemanların bir grubu uyarılır ve belirli bir doğrultuda ses demeti (tarama çizgisi) üretilir. Ses demeti gönderildikten sonra transdüser dinlenme fazına geçer. Ses demeti dokular içerisinde ilerlerken her derinlikten gelen ekolar transdüsere yansır. Puls üretimi ile eko kaydı arasındaki zaman bilindiği için yansımanın olduğu derinlik hesaplanabilir ve yansıtıcı, o tarama çizgisinin uygun derinliğine kodlanır.

Bir ses demetinden gelen tüm ekolar alındıktan sonra, sıradaki tarama çizgisini oluşturmak üzere farklı bir aktif eleman grubu ateşlenir ve başka doğrultuda ses demeti oluşturulur. Bu ateşlemeler sonucu oluşturulan tarama çizgileri, tüm görüntü alanını kapsayacak şekilde tekrar edilir; çok sayıda tarama çizgisinden gelen ekoların amplitüdleri, parlaklık moduna (B-mod) çevrilerek görüntü matriksi doldurulur.

Tüm tarama çizgilerinden gelen ekolar toplanıp işlendikten sonra belirli matrikste 2 boyutlu görüntü oluşturulur. Bu görüntüler ekranda arka arkaya gösterildiği için görüntü gerçek zamanlı (real-time) özelliktedir. Saniye başına ekranda gösterilen 2 boyutlu US görüntüsü sayısı çerçeve hızı (frame rate) olarak adlandırılır ve birimi Hertz'dir (14).

c) Motion-Mod (M-mod) Görüntüleme

M-mod (motion=hareket), aynı zamanda Time Motion (T-M) mod (zaman hareket modu) olarak bilinen tek boyutlu gösterim yöntemidir. Transdüser sabit tutularak tek bir sütun üzerinden sürekli ses demeti gönderilir ve hareketli yansıtıcıların zamana göre pozisyonu ve yansıtma şiddeti belirlenir. Yatay eksende zamanı, dikey eksende ise yansıtıcının derinliğini gösteren çizgiler elde edilir. Bu yöntemin avantajı tarama sütunu daraltıldığı için yüksek temporal çözünürlüğe sahip olmasıdır; böylece kalp gibi hareketli organlar uygun şekilde değerlendirilebilir. Genellikle ekokardiyografi pratiğinde kullanılır (14).

4.1.4 Ultrasonografide Artefaktlar

Yan Lob Artefaktı

Transdüser tarafından üretilen ana ses demetinin yan taraflarında, ana ses demetinden daha düşük şiddette ve farklı doğrultulara sahip, yan ve ızgara lob adı verilen ses dalgaları bulunur. Bunlar, yüksek yansıtıcılığa sahip bir arayüz ile karşılaşırsa, transdüsere yansıyan eko oluşturabilir. Alınan eko UG cihazı tarafından hatalı olarak ana ses demetinin görüntülendiği yere kodlanır. Bu artefakt genellikle safra kesesi lümeni, mesane, büyük damarlar gibi anekoik alanlar üzerinde ekojen odaklar olarak izlenir. Fokal zon ya da transdüser yerleşimi değiştirilerek bu artefakt önlenebilir (14).

Ses Demeti Kalınlığı Artefaktı

USG cihazı, ses demetinin tüm seyri boyunca sabit genişlikte olduğunu kabul eder. Ancak fokal zon sonrasında ses demeti genişler. Demetin genişlediği bölgedeki güçlü yansıtıcıdan kaynaklanan eko, hatalı olarak demet santralindeki bölgeye kodlanır. Bu artefakt, derin yerleşimli anekoik yapıların periferinde eko kodlamaları şeklinde izlenir. Örnek olarak mesane ya da safra kesesi lümeninde, komşu bağırsak gazlarına bağlı parlaklıkların kodlanması verilebilir. Fokal zon ayarı ve transdüser manipülasyonu ile bu artefakt giderilebilir (14).

Reverberasyon Artefaktı

Transdüsere paralel güçlü yansıtıcı arayüz varlığında, ses dalgası, transdüser ve yansıtıcı yüzey arasında, ekonun enerjisi bitene kadar birçok kez yansır. İlk yansımada yansıtıcının gerçek konumu izlenirken; sonraki yansımalarda, sesin kat ettiği mesafe nedeniyle ilkine paralel ve daha derinde çizgiler oluşur. Benzer durum, birbirine yakın ve paralel konumlu iki yansıtıcı arayüz varlığında da geçerlidir. Reverberasyon artefaktı, ilk yansıtıcı yüzeye paralel, birbirine eşit uzaklıklarda ancak gittikçe parlaklığı ve netliği azalan çizgilenmeler şeklinde

izlenir. Görüntüleme açısının değiştirilmesi, güç çıkışının ve kazanç ayarlarının azaltılması ile bu artefakt giderilebilir (14).

Kuyruklu Yıldız (Comet-Tail) Artefaktı

Reverberasyon artefaktı türüdür. Yansıtıcı yüzeyler birbirlerine çok yakın olduğu için tekrarlayan yansımalar görüntüde ayrı çizgiler olarak izlenmez. Bunun yerine; üçgen şeklinde, distal ucu atenüasyona bağlı daralmış, kuyruklu yıldıza benzetilen artefakt görülür (14).

Ring-Down Artefaktı

Kuyruklu yıldız artefaktına benzer, ancak ondan farklı bir mekanizma ile oluşur. Hava kabarcıklarının içine hapsolmuş küçük sıvı birikimi, ses enerjisi ile uyarılarak belirli bir süre titreşir. Titreşimin oluşturduğu sürekli dalga transdüsere ulaşır. Görüntüde, gaz birikimini temsil eden ekojen yansıtıcı ve arkasında ekojen çizgi ya da çizgiler izlenir (14).

Ayna Görüntüsü (Mirror Image) Artefaktı

Diyafram-akciğer arayüzü gibi, transdüsere oblik yerleşimli güçlü yansıtıcının derininde görülen bir artefakttır. Tipik örneği diyaframın yakınındaki yapıların diyaframın öteki tarafında da izlenmesi şeklindedir (14).

Ses Hızı Artefaktı

Cihaz, ses hızının sabit (1540 m/sn) olduğunu kabul eder ve ekoları buna göre uygun derinliklere yerleştirir. Ancak sesin hızı dokular arasında küçük farklılıklar gösterir. Örneğin, yağ dokusu içinde ses hızı daha düşüktür. Yağlı karaciğer içinden geçerek diyafram görüntüsünü oluşturacak ekolar, ses hızının yağ içinde daha düşük olması nedeniyle transdüsere daha geç ulaşır. Bu kesimde diyafram hattı daha derine kodlanacağından diyaframda basamaklanma şeklinde artefakt oluşur. Bu artefakta bağlı, USG ile yapılan incelemelerde ölçüm hataları meydana gelebilmektedir (14).

Kırılma (Refraksiyon) Artefaktı

Ses demeti, farklı ses iletim hızlarına sahip iki doku arasındaki geniş arayüze eğik olarak geldiğinde kırılır. Ancak USG cihazı kendisine yansıyan ekoların ses demeti doğrultusundan geldiğini varsaydığından, kırılan ses dalgasının oluşturduğu eko, olması gerektiğinden farklı yere kodlanır. Transdüser oryantasyonun değiştirilmesi ile bu artefakt giderilebilir. Kist yan duvarı derininde oluşan "kenar gölgelenmesi" artefaktının oluşumundan da kırılma sorumludur (14).

Akustik Güçlenme

Ses dalgasının atenüasyon miktarı her dokuda aynı değildir. Katı maddeler daha fazla, sıvılar ise daha az atenüasyon oluşturur. Sıvı dolu bir yapıyı geçen ses dalgaları daha az atenüe olduğunda aynı derinlikteki komşu ses dalgalarına göre daha yüksek intensiteye sahip olur. Bu nedenle sıvıların derinindeki yapılar daha parlak izlenir (akustik güçlenme). Bu bulgu, kistik ve solid lezyonların ayrımında sık olarak kullanılır, ancak çevre dokulardan daha az atenüasyona yol açan solid yapılar da akustik güçlenmeye yol açabilir (14).

Akustik Gölgelenme

Çok sık izlenen bir artefakt olup ses demetindeki enerjiyi yüksek oranda yansıtan veya soğuran yapıların derininde ortaya çıkar. Bu durumda ses demeti derindeki yapılara ulaşamadığından bu kesimlerden eko alınmaz. Ses demetindeki enerjiyi yüksek oranda soğuran kalsifikasyon, kemik veya taş gibi yapıların arkasında homojen, yani "temiz" gölgelenme oluşur. Ancak ses dalgasını yüksek oranda yansıtan hava varlığında, yansıyan ses dalgalarından oluşan sekonder siyah gölge içerisinde hafif parlaklık artışları şeklinde izlenir. Bu durumda gölge saf siyah olmayıp "kirli gölge" şeklinde ortaya çıkar (14).

Transdüser Kaynaklı Artefakt

Cihaz kaynaklı artefaktlarının en sık karşılaşılan türlerinden biri olup uygun kullanılmamış, sıklıkla düşürülmüş eski transdüserlerde ortaya çıkar. Aktif elemanlar hatalı

olduğunda görüntüde sinyalsiz sütunlar şeklinde alanlar izlenir. Bu artefakt transdüser değişimi ile giderilir (14).

4.2 İkinci Trimesterde Fetüsün Detaylı US İncelemesi

İkinci trimesterde fetüsün detaylı US incelemesi esas olarak fetal büyüme ve fetüsün anatomik olarak ayrıntılı değerlendirilmesi için yapılır. Bunun yanı sıra çoğul gebeliklerin yönetimi için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu inceleme aynı zamanda fetal büyümenin değerlendirilmesinde daha sonraki taramalar için bazal bir inceleme olarak kullanılabilir. Bu konuda deneyimli radyolog, kadın doğum uzmanı ve perinatologlar US ile klinik olarak önemli yapısal anomalilerin birçoğunu tespit edilebilmektedir (15). Ancak, merkezlerin ve uygulayıcıların anomali tespit oranları arasında önemli farklılıklar vardır. Çoğu ülkede ikinci trimester detaylı fetal US incelemesi gebelik takibinde rutin olarak yapılmaktadır. ISUOG 2022 kılavuzunda bu taramada izlenilmesi gereken standartlar önerilmektedir (16).

4.2.1 Genel Değerlendirme

Muayeneye başlamadan önce, doktor tarafından gebeye ve/veya çifte rutin US incelemenin potansiyel yararları ve sınırlılıkları konusunda bilgilendirme yapmalıdır. Rutin bir ikinci trimester fetüsün detaylı US incelemesinde kardiyak aktivite, fetüs sayısı (çoğul gebelikte koryonisite ve amniyonisite), gestasyonel yaş/fetüs boyutu, temel fetal anatomi, plasentanın görünümü ve lokalizasyonu ile amniyotik sıvı hacmi değerlendirilmelidir. Erken doğumun öngörülmesi ve önlenmesi gibi gerekli bazı durumlarda ek olarak, servikal uzunluk ölçümü de yapılır (16). Güncel öneriler, servikal uzunluk ölçümünün gebeden ek onam alınıp, uygun eğitim ve deneyime sahip bir uygulayıcı (17) tarafından transvajinal yaklaşımla yapılması gerektiği şeklindedir. Uterus ve adneksiyal kitleler (myomlar, over kistleri) görüntülendiğinde rapor edilmelidir, ancak uterus ve adneksiyal anatominin rutin değerlendirilmesi, ikinci trimester detaylı US incelemesinin bir parçası değildir. ISUOG kılavuzu tüm gebelerde, rutin gebelik takibinin bir parçası olarak ikinci trimester detaylı US incelemesini önermektedir. Birinci trimester taraması normal olan gebelerde, erken gebelik döneminde belirgin olmayan anomalileri tespit edebilmek için standart ikinci trimester detaylı

US incelemesi önerilmektedir(16). 2005'te yapılan bir maliyet-etkinlik analizi, ikinci trimester detaylı US incelemesi rutin olarak yapıldığında, daha fazla anomalinin saptandığı, böylelikle de saptanan anomali başına sağlık maliyetinin daha düştüğü sonucuna varmıştır (18). 2005'ten bu yana konjenital kalp hastalıklarının tespit oranı daha da arttığı için, bu sağlık stratejisinin daha da etkili olması muhtemeldir (19). Birinci trimester fetal US incelemesinde anormallik görülür veya şüphelenilirse hasta, ikinci trimester detaylı US incelemesi zamanı beklenmeden kısa sürede uzman değerlendirmesi ve danışmanlığı için yönlendirilmelidir.

İkinci trimester fetal detaylı US incelemede birçok fetal malformasyon ve anomali tespit edilebilmesine rağmen, bazıları en iyi ellerde en iyi sonografik ekipmanla bile gözden kaçabilir veya gebeliğin ilerleyen dönemlerinde daha sonra ortaya çıkabilir.

Rutin bir ikinci trimester US taraması genellikle gebeliğin yaklaşık 18 ila 24. haftaları arasında yapılır. İkinci trimester fetüsün detaylı US incelemesinde, gerçek zamanlı, gri skala görüntüleri göstermek için uygun çözünürlük ve penetrasyona sahip transabdominal problar (genellikle 2-9 MHz aralığı) kullanılır. US cihazında gerçek zamanlı görüntüde ölçüm için elektronik kaliperler, gerçek zamanlı görüntüyü dondurma, saklama ve görüntünün çıktısını almaya sağlayabilecek ekipman/yazılım bulunmalıdır. Ayrıca görüntüleme esnasında görüntü ayarlarını sağlayabilecek ekipman/yazılım gereklidir. Renkli Doppler US ve transvajinal probların bulunması önerilmektedir (16). Hem raporların hem de görüntülerin, sonradan gözden geçirme ve/veya iletilmesi için kolay ve hızlı bir şekilde erişilebilir olmaları, yerel yönergeler ve düzenlemelere göre arşivlenmeleri için saklanması önerilir.

Prenatal US klinik uygulamada güvenli görünmektedir. Bununla birlikte US alternatifi güvenli başka bir inceleme yöntemi öneren bağımsız olarak doğrulanmış bir çalışma olmamıştır. İncelemede ALARA ilkesi (makul olarak gerçekleştirilebilecek ölçüde düşük) (20) izlenerek, tanı bilgilerini elde etmek için gereken olası en düşük doz kullanılarak fetal maruz kalma süreleri en aza indirilmelidir.

İnceleme kılavuzlara uygun tam olarak yapılamıyorsa, anomaliler bu tür gebelerin %0.5-5'inde sonradan tespit edilebildiğinden (21,22) inceleme tekrarlanmalı veya gebe başka bir doktor tarafından incelenmesi için sevk edilmelidir.

4.2.2 Fetal Biyometrik Değerlerin Ölçümleri ve Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi

Fetüs boyutun değerlendirilmesinde biparietal çap (BPD) baş çevresi (HC) karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi sonografik parametreler rutin olarak kullanılmaktadır (23,24).

Fetüs yaşı, rutin olarak ilk trimester US incelemesinde belirlenmiş olmalıdır. Ancak fetal yaşı henüz belli değilse, ikinci trimester incelemesinde belirlenmelidir. Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan incelemede fetüs yaşı zaten belirlenmişse, sonraki incelemelerde yeniden fetüs yaşı belirlemek için kullanılmamalıdır. Baş ölçümlerinin (BPD ve HC) ve FL'nin tümü fetüs yaşının belirlenmesinde geçmişte kullanılmış olsa da, INTERGROWTH-21st adlı çalışmadan elde edilen son veriler, tek başına HC' nin veya HC ile FL'nin 14 haftadan sonra fetüs yaşını en doğru şekilde belirleyebileceği gösterilmiştir (25).

BPD ölçümünün optimal yapılması için talamus seviyesinde alınan, serebellumun izlenmediği, her iki hemisferin simetrik olarak izlendiği, falks serebrinin bir bütün olarak izlenip yalnızca kavum septum pellusidum tarafından kesintiye uğradığı, transvers kesitten ölçümü yapılır. Ölçüm kaliperlerini yerleştirme işlemi orta hatta dik olarak yapılır ve kalvaryal kemiklere dıştan dışa ile dıştan içe olarak iki farklı şekilde yerleştirilebilir. Sefalik indeks, BPD'nin oksipitofrontal çapa (OFD) oranıdır ve bu değer, fetal kafa şeklini karakterize etmek için kullanılabilir. Anormal kafa şekli (örneğin brakisefali veya dolikosefali) sendromlarla ilişkili olabilir veya oligohidramnios ile makat prezentasyonun sonucu olabilir. Anormal kafa şekli varlığında, BPD ölçümü fetal yaşla ilgili yanlış tahminlere de yol açabilir; bu durumda, HC ölçümleri daha güvenilirdir (26,27).

HC, BPD ölçümünün yapıldığı aynı transvers eksenden, kemiklerin dış tabulalarına konulan kaliperler ile elips ölçüm yaklaşımı ile yapılabilir. Alternatif bir yöntem olarak HC, BPD ve OFD ile HC = 1,62 × (BPD + OFD) formülü ile hesaplanabilir (16). Son çalışmalarda, ölçüm kaliperlerinin dıştan dışa yerleştirilmesi ile yapılan ölçümlerde standardizasyon, tekrarlanabilirlik ve kalite kontrolünün kolaylaştırdığı bulunmuştur (28)

AC ölçümü için, fetal karın transvers kesiti mümkün olduğunca dairesel olmalı ve fetal omurga tercihen saat 3 veya 9 pozisyonunda olmalıdır. Ayrıca ölçüm yapılacak transvers kesitte mide ve umblikal ven portal sinüs düzeyinde gözükmeli, böbrekler izlenmemelidir.

AC ya doğrudan cilt çizgisinin dış yüzeyine eklenen elips kaliperlerle ölçülür, ya da ön-arka karın çapı (APAD) ve enine karın çapı olmak üzere birbirine dik olarak yapılan doğrusal ölçümlerden hesaplanır (TAD). APAD' yi ölçmek için, kaliperler, arkadan (omurgayı kaplayan deri) ön karın duvarına kadar cilt sınırlarının dışına yerleştirilir. TAD' yi ölçmek için, kaliperler, karın boyunca en geniş noktada vücut cilt sınırlarının dışına yerleştirilir. AC daha sonra AC = 1.57 × (APAD + TAD) formülü ile hesaplanır (16).

Kemikleşmiş diyafizin en uzun göründüğü eksende, uç noktalarına konulan kaliperler ile FL ölçümü yapılır. Distal femoral epifiz ölçüme dahil edilmemeli ve yanlış ölçüme yol açabilecek triangüler spur artefaktına dikkat edilmelidir (16).

İkinci trimester US incelemesinde tahmini fetal ağırlık (EFW) veya AC ölçümleri ile, fetal boyut anomalileri belirlemek ve sonraki büyüme sorunlarının saptanması için temel parametre olarak kullanılabilir (29,30). Hadlock ve arkadaşları tarafından tanımlanan üç parametreli (HC, AC, FL) bir formül(30), geniş bir çalışma kohortunda (31) en iyi fetal ağırlık tahminlerini sağlamıştır.

Amniyotik sıvı miktarı subjektif olarak, 'normal' veya 'anormal' (azalmış veya artmış) olarak tanımlanabilir. Ayrıca amniyotik sıvının en derin dikey cebin (DVP) veya amniyotik sıvı indeksinin (AFI) ölçülmesiyle yarı nicel olarak da değerlendirilebilir. Amniyotik sıvının DVP'si umbilikal kordon veya fetüsün kısımları olmayan kesimin en derin dikey mesafesi olarak ölçülür. 2 cm'nin üstü, 8 cm'nin altı değerler normal kabul edilir. 2 cm'den az olması azalmış sıvı hacmi, 8 cm'den fazla olması artmış amniyotik sıvı hacmi olarak yorumlanır. AFI, göbek kordonu ve/veya fetal parçanın olmadığı dört dikey cep ölçülerek gebeliğin 18. haftasından itibaren ölçülür (32). Amniyotik sıvı hacmi ölçümü açısından AFI ve DVP'den biri diğerinden daha üstün değildir (33). Bununla birlikte, AFI'nin DVP'ye göre daha fazla gebede oligohidramniyoz tanısı koydurduğu ve böylece doğum indüksiyon oranını arttırdığı, ancak klinik sonucu iyileştirmediği görülmüştür (33,34). Çalışmalar, DVP'nin oligohidramniozu tanımlamada, AFI' nin polihidramniyos'u tanımlamada üstün olduğunu göstermiştir (35). Amniyotik sıvı ölçümü US probu annenin karnına dik olarak, sıvı cebinin üst ve alt net sınırlarının net belirlendiği alanda, umbilikal kordon ve/veya fetal yapıların olmadığı en derin mesafe ölçülerek yapılır. Umbilikal kordon net olarak seçilemediğinde renkli Doppler US kullanılabilinir.

Onaltıncı haftadan itibaren amniyon ve koryon zarları kaynaşırlar. Amniyotik katlantılar, fetal deformitelere neden olabilen amniyotik bantlardan ayırt edilmesi gereken benign bir bulgudur (36–38)

Normalde fetüsler tipik olarak nötr bir konumda olup, düzenli hareket ederler. İnceleme sırasında fetal hareketlerin geçici olarak yokluğu veya azalması bir risk faktörü olarak kabul edilmemelidir (39). Anormal pozisyonlandırma veya alışılmadık şekilde kısıtlanmış veya sürekli olarak eksik fetal hareketler, artrogripozis gibi anormal fetal durumlara işaret edebilir (40). Biyofizik profili, ikinci trimester fetüsün detaylı US incelemesinin bir parçası olarak kabul edilmez (41).

Umblikal kordonun insersiyosu vakaların yaklaşık %80'inde plasentanın santralinden, yaklaşık %12'sinde parasantral ve %5-8'inde marjinaldir (plasenta kenarına 2 cm'den kısa uzaklıkta). Velamentöz insersiyon fetüslerin yaklaşık %1'inde görülür ve umbilikal kordonun damarlarının plasenta yerine amniyotik membranın içine dağılması olarak tanımlanır(42).

Velamentöz kordon insersiyonu plasenta previa ve İUGG ile ilişkili olabilir. Marjinal veya velamentöz insersiyon görüldüğünde rapor edilmelidir; bununla birlikte, umbilikal kordonunun plasentaya insersiyonun değerlendirmesi, rutin ikinci trimester US incelemesinin bir parçası değildir (43).

Tek umbilikal arter, arterlerden birinin (en sık olarak soldaki olmak üzere) tıkanması veya atrofisi sonucu olmaktadır (44). İkiz gebeliklerde daha sık görülür., Umblikal kordonunun direkt görüntülenmesi veya renkli Doppler US ile fetal mesane çevresinde umbilikal arterlerin değerlendirilmesi ile tanısı konulabilir. Tek umbilikal arter kendi başına bir anomali oluşturmasa da konjenital anomaliler ve İUGG(45) ile ilişkilidir. Bu nedenle, ikinci trimester fetüsün detaylı US incelemesinde majör bir anomali saptanmadığında ebeveynlerde endişe yaratmamaya özen gösterilmelidir. Tek umbilikal arterin gebelik sonucu üzerindeki potansiyel etkisi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur (46,47).

"Coiling", umbilikal kordondaki umbilikal arterlerin spiral seyrini tanımlar. Bu durumun artışının veya azalmasının kanıtlanmış bir önemi yoktur ve rutin ikinci trimester incelemesinin bir parçası olarak rapor edilmez (48).

Doppler US, ikinci trimester fetüsün detaylı US incelemesinin bir parçası olarak şu anda önerilmemektedir. Düşük riskli gebelerin US incelemesinde uterin veya umbilikal arterin

Doppler US ile değerlendirmesini öneren yeterli kanıt yoktur (49). Ancak fetal kalp ile kordon damarlarının değerlendirilmesinde veya amniyotik sıvı miktarının belirlenmesinde renkli Doppler US ile görüntüleme yardımcı olabilir.

4.2.3 İkiz Gebeliklerin Değerlendirilmesi

Koryonisite mümkünse ilk trimesterde belirlenmelidir. Birinci trimester US incelemesi yapılmadığında ikinci trimester US incelemesinde iki ayrı plasenta tespit edilemiyor ve fetal cinsiyet aynı ise gebelik monokoryonik gebelik olarak kabul edilmelidir ve yüksek riskli gebelik olarak kabul edilmelidir. Ancak koryonisite, lambda işareti veya T işaretinin belirlenebildiği 14–15 haftadan önce daha iyi değerlendirilir. Ayrıca koryonisite dışında plasenta kordonunun yerleştirilmesinin görselleştirilmesi, fetüsleri ayırt edici özelliklerin belirlenmesi (cinsiyet, benzersiz belirteçler, rahimdeki konum) de gerekmektedir (50,51).

4.2.4 Anatomik Değerlendirme

Fetal kraniumun boyut, şekil, bütünlük ve kemik yoğunluğu rutin olarak değerlendirilmelidir (52). Fetal kranium normalde fokal çıkıntıları veya defektlerin olmadığı oval bir şekle sahiptir ve yalnızca dar, ekolüsen sütürler ile kesintiye uğrar. Şekil değişiklikleri (örneğin limon, çilek, yonca yaprağı) görüldüğünde raporlanmalı ve olası nedenler araştırılmalıdır (53,54)Kemik yapılarda defekt olmamalıdır. Nadir olarak beyin dokusu, frontal veya oksipital kemik defektlerinden ekstrüde olabilir. Fetal kranial kemikler normalde fetal beynin görülebildiği bir ekojeniteye sahip olup yalnızca kranyal sütürlerin geçtiği düzeylerde ekojenik gözükür. Fetal beynin alışılmışın dışında net görüntülendiği durumlarda zayıf mineralizasyon (örn. osteogenezis imperfekta, hipofosfatazya) gibi durumlardan şüphelenilmelidir (55).

Fetal beyin yapılarını değerlendirmede genellikle transventriküler ve transtalamik düzlemler olarak adlandırılan iki aksiyel düzlemde yapılır. Artefaktlar nedeniyle proba daha yakın olan proksimal hemisfer iyi değerlendirilememektedir. Posterior fossanın değerlendirilmesi için üçüncü bir aksiyel eksen, transserebellar düzlem eklenmelidir.

İnceleme esnasında lateral ventriküller (koroid pleksus dahil), kavum septi pellusidi, falks serebri, talamus, serebellum, sisterna magna değerlendirmelidir (16).

Fetal yüzün değerlendirilmesinde, yarık dudağı tespit etmek için üst dudağın koronal (ön) görünümde değerlendirilmesi (56)ve mümkünse midsagittal yüz profilinin görüntülenmesi önerilmektedir. Her iki orbitanın varlığı ve normal pozisyonu ve ayrılma durumu kontrol edilmelidir. Burun delikleri, damak, maksilla, mandibula, dil (57–59) ve kulak konumu ve boyutu gibi diğer anatomik noktalar değerlendirilebilir, ancak bunlar rutin ikinci trimester US incelemesinin bir parçası değildir (60). Üç boyutlu US, rutin incelemenin bir parçası olmamasına rağmen, fetal yüzün değerlendirilmesi için yararlı bir yöntem olabilir (61).

Fetal boyun normalde silindirik olarak görünür ve protrüzyon, kitle veya sıvı koleksiyonu izlenmez. Kistik higroma, guatr veya teratom gibi belirgin boyun kitleleri izlendiği takdirde raporlanmalıdır (62).

Toraksın şekli düzenli olmalı ve abdomene yumuşak bir geçiş yapmalıdır (63). Kostalar deforme görünümde olmadan normal eğriliğe sahip olmalıdır. Her iki akciğer homojen görünmeli ve mediastinal şift veya kitle bulgusu olmamalıdır (64). Diyafragmatik arayüz genellikle torasik ve abdominal içerik (örneğin kalp ile mide veya akciğer ile karaciğer arası) arasında hipoekoik bir çizgi olarak görülür (65,66).

Fetal kardiyak görüntüleme, doğumsal kalp hastalığının saptanması için ikinci trimester US incelemesi sırasında yapılır (67). Çerçeve hızını en üst düzeye çıkarmak için tek bir akustik odak ve nispeten dar görüş alanı ile incelemenin yapılması önerilir. Kalbin görüntüsü, US görüntüleme ekranının en az üçte biri ile yarısını doldurana kadar büyütülmelidir.

Kardiyak inceleme situs, aks ve ritmin değerlendirilmesi ile başlanmalıdır. Normal fetal kalp atış hızı 120 ila 160 atım/dakika arasındadır. Situs normal ise kalp sol göğüste (fetal midede ile aynı bölgede) yer alır. Normal bir kalp büyüklüğü fetal göğüs kafesinin üçte birinden daha büyük olmaz ve perikardiyal efüzyon yoktur. Kalp aksisi fetüsün sol tarafına doğru yaklaşık, göğüs ön duvarı ile 45 ± 20◦ (2 SD) sapar (68). Rutin kardiyak incelemede, yalnızca dört oda görüntü dışında kardiyak malformasyonları saptamak için aort ve pulmoner çıkış yolları da değerlendirmelidir. Normal olarak incelenen büyük damarların boyutları yaklaşık olarak birbirlerine eşittir ve ilgili oldukları ventriküllerden çıktıktan sonra birbirlerini çaprazlamaları gerekir. Dört oda görüntüye ek olarak kardiyak çıkış yollarının rutin olarak

değerlendirilmesi, Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül ve trunkus arteriozus kommunis gibi konotrunkal anomalilerin belirlenmesi olasılığını artırır. Üç damar ve üç damar-trakea görüntüsünün değerlendirilmesi, çıkış yolu, aortik arkus ve sistemik ven anomalilerinin saptanma sıklığını artırır (69–73).

Abdomen incelemesinde öncelikle situs belirlenmelidir (74). Fetal mide, sol tarafta normal konumunda açıkça görülebilir olmalı ve AC ölçümü için kullanılan fetal abdomen transvers kesitinin sol yarısının yaklaşık üçte birini kaplamalıdır. Midenin pozisyonunda/konumunda herhangi bir anormallik veya boyutta herhangi bir önemli sapma (inceleme esnasında kalıcı görülmeyen veya zar zor görülebilen mide, orta hattın ötesine genişleyen mide veya 'çifte kabarcık' varlığı) görülmesi durumunda gebe sevk edilmelidir. Üst fetal batında üç hipoekoik yapı tanımlanmalıdır: soldan sağa, mide, umblikal ven ve safra kesesi (safra kesesinin değerlendirilmesi tercihe bağlıdır). Bu yapılardan herhangi birisinin anormal bir konumda olması konjenital bir anomali ile ilişkili olabilir (ör. persistan sağ umbilikal ven, heterotaksi, portohepatik şant). Bağırsaklar karın içinde bulunmalıdır. Fetal umblikal kordon insersiyon bölgesi, omfalosel veya gastroşizis gibi ventral duvar defektlerinin varlığı açısından incelenmelidir. Bağırsaklarda veya çevresinde anormal sıvı koleksiyonlarının (ör. assit, enterik kistler, bariz bağırsak dilatasyonu) varlığı raporlanmalıdır. Bağırsak ekojenitesi kemiğe eşit olması halinde olgu, ekojen bağırsak olarak değerlendirilmelidir. Şüpheli bağırsak iliak krest gibi komşu kemikler ile karşılaştırılabilir ve yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için US gri skala kazancı azaltılmalıdır (75).

Fetal mesane ve her iki böbrek görüntülenmelidir. Mesane veya renal pelvis genişlemiş görünüyorsa, bir ölçüm yapılmalıdır. Renal pelvisin ≥ 7 mm olması durumunda, üçüncü trimesterde yeniden değerlendirme yapılmalıdır (76,77). Fetal mesane umblikal kordon girişi düzeyine kadar ulaşmamalıdır. 18 ve 22. haftalarda, longitudinal mesane boyutu için 95. persentil değerler sırasıyla 14 ve 23 mm'dir (78). Anormal şekilde büyümüş fetal mesane veya inceleme sırasında mesanenin görüntülenememesi üriner sistemin daha ayrıntılı değerlendirilmesini gerektirir.

Fetal omurganın değerlendirilmesi fetal pozisyona çok bağlıdır. Transvers ve sagittal görüntüler genellikle yeterli olmasına rağmen, her düzlemde fetal omurganın tam değerlendirmesi temel incelemenin bir parçası değildir. En sık görülen ciddi spinal anomali, açık spina bifida olup, genellikle serebellar deformite ve oblitere sisterna magna ile ilişkilidir

(79). Sakral agenezi dahil olmak üzere diğer spinal anomaliler da fetal omurganın değerlendirilmesi ile tanımlanabilir (26).

Her iki kol ve el ile her iki bacak ve ayağın varlığı veya yokluğu sistematik bir yaklaşım kullanılarak değerlendirilmelidir (80). Dört ekstremitedeki uzun kemiklerin varlığı, simetrisi, uzunluğu, şekli, hizası, pozisyonu ve hareketleri dikkate alınarak incelenmelidir. Rutin ikinci trimester US incelemesinin bir parçası olarak el ve ayak parmaklarını saymak gerekli değildir. Genellikle bir femurun ölçümü yeterlidir, ancak şüphe varsa, tüm uzun kemikler ölçülmeli ve ölçümler standart çizelgelerle karşılaştırılmalıdır (81). Rutin incelemede normalden sapmalar olması durumunda olası iskelet displazisi ile genetik ve genetik olmayan sendromlar açısından daha ayrıntılı bir inceleme ve uzman danışmanlığı gerekmektedir (82).

Fetal cinsiyeti belirlemek için dış genital organların karakterizasyonu, rutin ikinci trimester US incelemesinin bir parçası değildir. Ancak dış genital organların normal görünümü kontrol edilmelidir.

4.2.5 Plasenta

Plasenta yerleşimi, internal servikal os ile ilişkisi ve görünümü değerlendirilmelidir. Anormal plasenta bulgularına örnek olarak kanama, triploidide çoklu anekoik kistler (normal lakunalardan farklı olarak) ve koryoanjioma gibi plasental kitleler verilebilir. Çoğu durumda, ikinci trimester transabdominal US incelemesinde, plasenta ve internal servikal os arasındaki ilişki net bir şekilde değerlendirilebilir. Plasenta alt kenarı internal ostiuma ulaşır veya üstüne gelirse, üçüncü trimesterde bir kontrol inceleme önerilir (83–85). İnferior yerleşimli plasentanın yeniden değerlendirilmesi için kantitatif eşik değere ilişkin çok az kanıt olmasına rağmen, son çalışmalarda transvajinal US ile değerlendirmede internal ostiuma olan uzaklığına göre önerilen eşik değerler anterior ve posterior yerleşimli plasenta için sırasıyla 5 mm ve 15.5 mm'dir (86,87). Çoğu vakada erken gebelik sırasında inferior konumlu olan plasenta, gebeliğin ilerleyen zamanlarında (plasenta kenarı ile internal ostium arasındaki uterus duvarının büyümesi sonucu) normal pozisyonuna gelir. Üçüncü trimesterde yapılan kontrol US incelemede bu durum doğrulanabilir (88). Uterus cerrahisi, inferior konumlu plasenta veya plasenta previa öyküsü olan kadınlar gebelikte plasenta akreata spektrum bozuklukları için risk altındadır. Risk altında bu gebelerde US incelemesi sırasında:

plasentanın inferior komşuluğundaki hipoekoik miyometrial çizginin kaybolması; büyük ve düzensiz plasental lakünler; uterus serozası ve mesane arasındaki hiperekoik çizginin kaybolması; plasenta inferior komşuluğundaki miyometriumun azalmış kalınlığı (< 1 mm); ve plasental "bulging" bulgularına dikkat edilmelidir (89,90).

Vasa previa, fetal damarların internal servikal ostiuma 2 cm mesafede bir alan içerisinde, fetal membranlar tarafından sarılmadan, fetal membranları teğet geçmesi olarak tanımlanır. Genel toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak her 1000 gebelikte 0.5'dir. İkiz gebelik, yardımcı üreme tekniği kullanılarak gebe kalmak, inferior yerleşimli veya bilobe plasenta varlığı, aksesuar plasenta ve velamentöz kord insersiyonu vasa previa için risk faktörleridir (91). Bu tür risk faktörleri varsa, vasa previa teşhisinin fetal sağkalımı önemli ölçüde artırması ve perinatal morbiditeyi azaltması sebebiyle, vasa previa tanısına yönelik inceleme önerilir (92). Transvajinal yolla gerçekleştirilen renkli Doppler US görüntüleme ile vasa previa tanısı konulabilir (84,93,94). Transabdominal yolla yapılan incelemede plasenta previa veya kısalmış ya da açılmış serviks izlendiğinde, transvajinal yolla yapılan renkli Doppler US görüntüleme ile vasa previa varlığı kontrol edilebilir. Bununla birlikte, ikinci trimester incelemesinde velamentöz kordon insersiyosu ve/veya vasa previa için rutin taramanın yapılıp yapılmaması konusunda tartışmalar devam etmektedir ve bu konudaki kanıtlar sınırlıdır (43,84).

4.2.6 Serviks, Uterus ve Adneksler

Birkaç çalışmada, özellikle 24. gebelik haftasından önce transvajinal US ile ölçülen 25 mm'den kısa serviks uzunluğu ile erken doğum arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Serviks uzunluğu ölçümü, gebe kadından ayrı onam alınarak, uygun operatör eğitimi ve transvajinal görüntüleme ile ikinci trimester US incelemesinin bir parçası olarak gerçekleştirilebilir (17). Tekil gebeliği olan, önceden spontan erken doğum yapmamış ve 24 haftadan önce transvajinal US ile serviks uzunluğu 25 mm'den kısa ölçülen kadınlarla ilgili randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri, vajinal progesteron uygulamasının erken doğum ve neonatal morbidite riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (95–97). Yapılan maliyet-etkililik analizinin ikisinde, ikinci trimesterde US ile yapılan serviks uzunluğu ölçümünün ve kısa serviksi olan gebelerde progesteron takviyesinin, erken doğum için maliyet etkin bir tarama stratejisi gibi göründüğünü göstermiştir (98,99). Bu nedenlerle,

transvajinal US ile servikal uzunluğun ölçümü genel popülasyonda yaygın olarak tavsiye edilmektedir (100–102) Tekil gebelik, kısa serviks ve önceden spontan erken doğum yapmış kadınlara serklaj yapılması, erken doğum ve neonatal morbidite ile mortalite riskinde önemli ölçüde azaltmaktadır (103). Birkaç tıp topluluğu, bu popülasyonda 16-23. haftalarda seri olarak transvajinal yolla serviks uzunluğu ölçümünün yapılmasını önermektedir (101,102,104,105).

4.3 Timus Bezi

4.3.1 Embriyoloji

Timus bezi memelilerde 3. ve 4. faringeal poşlardan bilateral olarak gelişir. İnsan embriyosunda bu bez tamamen ektodermal kökenlidir ve başlangıçta ekto-endodermal bileşkeden köken alan brakial kleftlerden gelişen invajinasyonlar şeklinde görülür. Dokuzuncu gebelik haftasının sonuna kadar tamamen epitelyal hücrelerden oluşan bu yapı, iki silindirik hücre kitlesi halinde servikal bölgeden üst ön mediastene doğru göç eder. Bu dönemde içerisinde ilk lenfositler de belirmeye başlar. Timusta lenfositler ilk defa belirmeye başladığında, ileride lenfoid organları oluşturacak yapıların hiç birinde henüz lenfosit bulunmadığı bilinmektedir. İnsanlarda 12. gebelik haftasının sonunda timus dokusunda iyi sınırlı bir korteks ile medulla tabakası gelişmiş olup Hassal cisimcikleri belirgin hale gelmiştir. Bu dönemde periferik kanda ilk lenfositler belirmeye başlar. Dalak ve lenf nodlarının lenfoid doku haline gelmesi 16–20. gebelik haftalarından sonra gerçekleşir (106).

4.3.2 Histolojik yapısı

Timus, mediastende kalbin majör vasküler yapılarının anteriorunda yerleşen bir organdır. Timus, bir bağ dokusu olan istmus ile birbirine bağlanan iki ayrı lobdan oluşur. İnce bir bağ dokudan oluşan kapsül her iki lobu çevreler ve timusu kısmen değişken boyutlarda birbirine bağlı lobüllere ayıran bölmeler oluşturur.

Timusun bağ dokusundan oluşan kapsülü parankimi penetre ederek dokuyu lobüllere ayırır. Her bir lobül korteks ve medulla bölümlerini içerir. Kortekste yoğun bir T lenfosit popülasyonu, dağınık epitelyal retiküler hücreler ve nadir olarak da makrofajlar bulunur. Kortekste özellikle embriyonik ve prepubertal dönemlerde yoğun bir lenfosit proliferasyonu gerçekleşir, bol miktarda immatür T lenfositi bu bölgede birikir. Bunların büyük bölümü kortekste ölürken, küçük bir kısmı medullaya göç eder ve buradaki venler aracılığıyla dolaşıma katılır. Bu hücreler non-timik lenfoid yapılara göç eder ve spesifik T lenfosit bölgelerinde birikirler. Medullada bol miktarda epitelyal retiküler hücreler ve orta boyutta lenfositler bulunmaktadır. Ayrıca konsantrik yerleşimli ve yassılaşmış epitelyal retiküler hücrelerin dejenere olması, keratohyalin granülleri ve sitokeratin filamanlarıyla dolması sonucunda oluşan ve "Hassal cisimcikleri" olarak adlandırılan yapılar da karakteristik olarak bu bölgede bulunurlar (107).

4.3.3 Timus Bezi Fonksiyonu

T lenfositler timusta olgunlaşırlar. T lenfositlerin timus stromasına girmesiyle lenfosit ve epitel hücreleri arasında iki yönlü moleküler etkileşim başlar. Bu etkileşim her iki hücre grububunun hem morfolojik hem de işlevsel gelişimi için gereklidir. Bu etkileşimde moleküler sinyal iletimi delta ailesinden Notch aracılığı ile olur. IL 7/ IL reseptörleri T hücre gelişiminde etkilidirler (108).

Timusa girip kortekse yerleşen T lenfositler (timositler) farklılaşma ve seçilmeye başlarlar. T lenfositlerin %95'i kortekste apopitoza uğrar. Ortadan kaldırılan lenfositler, işe yaramayan ve organizmanın kendi antijenleriyle tepkime veren lenfositlerdir. Bu lenfositlerin ortadan kaldırılması otoimmun hastalıkların ortaya çıkmasını önler. Lobüllerin her tarafında ağ şeklinde epitel hücreleri vardır. Medullada da, özellikle korteks ve medulla birleşim yerinde parmaksı görünümlü dentritik hücreler ve makrofajlar bulunmaktadır. Epitel hücreleri, parmak görünümlü dentritik hücreler ve makrofajlar majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri içermektedir ve bu antijenler T-hücresi gelişmesi ve seçiminde önemlidir. Kemik iliğinden timusa gelen lenfositler korteksten medullaya göç ederek farklılaşıp olgunlaşırlar. Bu olgunlaşma yüzey antijenlerinin değişimi ile olmaktadır. Bu olgunlaşma sürecinde T lenfositleri yabancı antijenleri tanıma özelliği kazanmaktadır. Olgunlaşan T lenfositler ardından kana geçerler (109,110).

4.3.4 Timik Hipoplazi/Aplazi ve İlişkili Patolojiler

Fetal timusun fonksiyon ve boyutları genetik, beslenme, nöral, endokrin ve immün faktörlere bağlıdır (111). Hipoksi, maternal diyabet, preeklampsi gibi plasental implantasyon değişikliklerine neden olan faktörler ve intrauterin büyüme geriliği fetal stresi indükleyebilir, timosit tükenmesine yol açar ve sonuç olarak, timus boyutunda azalma meydana gelir(112).

Timik hipoplazi yenidoğanlarda, özellikle prematüre bebeklerde de sık görülen geçici bir durumdur. Timusta kısa süreli hipoplazi; enfeksiyonlar, çeşitli stres durumları, hamilelik, alkolizm, yetersiz beslenme ve radyasyona maruz kalma gibi birçok nedenle her yaşta ortaya çıkabilir. İnsanlarda, konjenital ve kalıcı timik hipoplazi veya aplazi ile sonuçlanan birkaç genetik bozukluk vardır. Bu genetik bozukluklar sıklıkla ciddi kombine immün yetmezliğe (SCID) yol açarlar. Mutasyonlar monogenik veya multigenik olabilir. Bu genler timik öncü yapıları, timik stromal hücre popülasyonlarını ve/veya gelişen timositleri etkiler. Stromal hücre popülasyonlarını etkilediği bilinen klinik durumlar; kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2del, ayrıca Di George sendromu olarak da adlandırılır), "Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7" (CHD7) ve "Forkhead Box N1"'deki (FOXN1) Nude/SCID otozomal resesif mutasyonlarına bağlı koloboma-kalp defektleri-koanal atrezi-büyüme geriliği-genital anomaliler-kulak (CHARGE) sendromu, "Paired Box 1" (PAX1)'deki mutasyonların yanı sıra "T-Box 1" (TBX1) (kromozom 22q11.2 lokusu içinde yer alır) ve "T-Box 2" (TBX2)'deki mutasyonlara bağlı otofasyoservikal sendromdur (113). Ayrıca, fetal timik hipoplazinin uzamış erken membran rüptürü, intrauterin büyüme geriliği, maternal preeklampsi ve Down sendromu ile ilişkisinin olduğu da belirtilmektedir (114,115).

4.3.5 Timik Hiperplazi ve İlişkili Patolojiler

Timus boyutlarında artış daha az sıklıkta olsa da dikkate alınmalıdır. Enfeksiyon, steroid tedavisi, radyoterapi veya kemoterapi, cerrahi veya yanıklar takiben fetüslerde ya da yetişkinlerde geçici hiperplazi görülebilir. Timus, genellikle 9 ay içinde eski boyutuna geri dönerse de, bazı durumlarda orjinal boyutunu %50 oranında aşabilir. Pediatrik grupta timik rebound hiperplazisi genellikle hastaneye yatış nedenidir. Gerçek hiperplazi, nadiren de olsa, tedavi edilmemiş hipertiroidizm, sarkoidoz veya kırmızı hücre aplazisi gibi hastalıkları olan olgularda görülebilir (116).

4.3.6 22q11.2 Delesyon Sendromu (Di George Sendromu, velokardiofasyal sendrom)

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2del), çeşitli ve kompleks konjenital malformasyonlarla sonuçlanan bir hastalıktır. Canlı doğumlarda sıklığı 1/4000 olarak bildirilmiştir (117). Timik hipoplazi, kardiyak çıkış yolu problemleri, hipoparatiroidizm, dismorfik yüz ve/veya diğer orta hat anomalileri bu hastalıkta görülebilen konjenital defektlerdir. 22q11.2del'li çocuklar için ek komplikasyonlar arasında gelişme geriliği, şizofreni ve otizm gibi sorunlar, malignite ve/veya otoimmün hastalıklar da yer almaktadır (118). 22q11.2del'li bireylerin %60-70'inde timik hipoplazi rapor edilmiştir (117). Nadir durumlarda, 22q11.2del'li bir hastada timik aplazi de olabilir (119). Bu tür hastalarda tedavi seçeneği arasında allojenik timik doku nakli bulunmaktadır (120).

4.3.7 CHARGE Sendromu

CHARGE sendromu, yaklaşık insidansı 1/10 000 doğum olan nadir görülen genetik bir sendromdur (121). CHARGE terimi, koloboma, kalp kusurları, koanal atrezi, gelişme geriliği, genitoüriner malformasyon ve kulak anormallikleri gibi durumların baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır. CHARGE sendromu tanısı, Blake ve arkadaşları tarafından ana hatları belirlenen (122), Verloes tarafından modifiye edilen (123) majör ve minör tanı kriterleri ile klinik olarak konulmaktadır. Ancak majör "C" kriterlerinden biri olan koloboma, koanal atrezi veya hipoplastik semisirküler kanal durumlarından biriyle başvuran her çocukta bu sendrom düşünülmelidir. Minör tanı kriterleri kalp kusurları, yarık damak ve dudak, genital anormallikler, gelişme geriliği, trakeoözefageal fistül, tipik yüz özellikleri, hipotalamo-hipofizer disfonksiyon ve rombensefalik disfonksiyondur (124). 8q12'de bulunan CHD7 (kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein), şu anda CHARGE sendromu ile ilişkili olduğu bilinen tek gendir. Tanı kriterlerini karşılayan hastaların %90-95'inde CHD7 (125,126), etkileyen bir heterozigot mutasyon veya delesyon vardır, ancak CHD7'yi bozan nadir translokasyonlar ve kromozomal yeniden düzenlemeler de tanımlanmıştır. CHARGE sendromu ile 22q11.2 delesyon sendromu arasında fenotipik bir benzerlik vardır. Her iki bozuklukta da, T hücresi olgunlaşması için hayati önem taşıyan bir yapı olan timus bezi dahil olmak üzere faringeal ark yapılarında gelişim bozukluğu görülür. Dolayısıyla CHARGE sendromunda immün yetmezlik durumları bildirilmiştir (127). CHARGE sendromu hastalarının yönetimi sendromun özelliklerine ve ciddiyetine göre değişmektedir. Ayırıcı

tanıda izole kolobom, izole koanal atrezi, izole doğuştan kalp kusurları, kedi gözü sendromu, Joubert spektrumu, Kabuki sendromu, holoprozensefali spektrumu, renal kolobom sendromu, Kallmann sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, DiGeorge sendromu bulunmaktadır (128).

4.3.8 Otofasiyoservikal Sendrom-2

Otofasiyoservikal sendrom-2 T hücre eksikliği, yüz anomalileri, çanak şeklindeki düşük kulaklar, preauriküler fistüller, işitme kaybı, brankial defektler, vertebral kusurlar, iskelet anomalileri, düşük yerleşimli klavikulalar, kanat skapula, düşük omuzlar ve hafif mental retardasyon ile karakterize nadir bir hastalıktır (129). Hastalarda değişik düzeylerde timus gelişim kusurları ile ilişkili T hücresi immün yetmezliği ve buna bağlı tekrarlayan, hatta bazen ölümcül olabilen enfeksiyonlar bildirilmiştir (130,131). Bu sendrom, kromozom 20p11 üzerindeki PAX1 genindeki homozigot mutasyondan kaynaklanır (129–132).

4.3.9 Ultrasonografide Fetal Timus

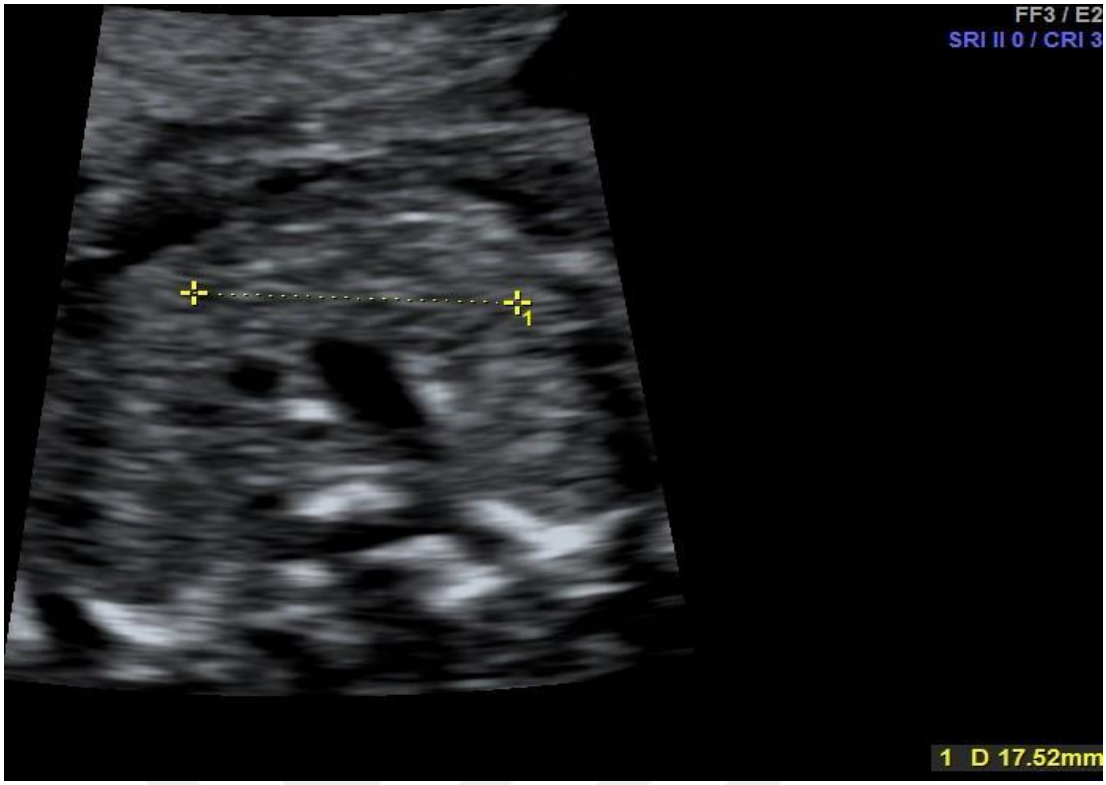
Timus bezi, doğumdan önce en büyük boyutlarına ulaşır ve standart bir akciğer grafisi ya da bilgisayarlı tomografide rahatlıkla görülebilir. Fetal timusun görünüm ve boyut nomogramları, prenatal US kullanıldığı bir kısım çalışmada tanımlanmış olsa da bu konudaki yayınların sayısı halen yetersizdir. Bu konuda ilk yayın 1989 yılında Felker ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 14. gebelik haftasından doğuma kadar değişen gebelik haftalarındaki gebelerden oluşan 340 normal obstetrik US incelemesinde fetal timus değerlendirilmiştir. Bu ilk yayında timus ölçümleri teknik açıdan 251/340 fetüste gerçekleştirilebilmiş olup mid-sternum hizasında "timusun ön-arka çapı'nın ölçümü" şeklinde yapılmıştır. Fetal akciğerler ile timik doku arası sınırların ayırt edilebildiği fetüslerde fetal timus değerlendirilebilmiştir. Timusun şekli ve ölçümleri kaydedilmiş ve timik ekojenisite akciğerlere göre hiper, izo ya da hipoekoik şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu incelemelerde timus ön-üst mediastende, fetal göğüs kafesinin transvers kesitinde, kalbin büyük damarları ile sternum arasında rölatif olarak homojen bir yapı olarak tariflenmiştir (4).

Bu konu ile ilişkili ikinci çalışma ise 2002 yılında Zalel ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Zalel ve arkadaşlarının çalışmasında timus ölçümleri 14- 38 haftalık 403 fetüste transvajinal US yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Timus, fetal toraks içerisinde sternum ile kalbin büyük damarları ve her iki fetal akciğer arasında ölçülmüştür ("üç damar-trakea görünümü" -soldan sağa sırasıyla pulmoner arter, aorta ve superior vena kava izlenirken, trakea damarların sağ-arkasında bulunur). Bu çalışmada anteroposterior çap yerine timus çevresi ölçülmüştür. Timus çevresini ölçmelerinin sebebi, timusun asimetrik şekil ve pozisyonda bir organ olması nedeniyle ön-arka çap ölçümlerinin yanıltıcı olabileceğini düşünmeleridir (5). Cho ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve 19-38. gestasyon haftalarındaki 352 fetüste gerçekleştirilen çalışmada, "timus transvers çapı" ölçümleri kullanılmış ve bu ölçümün ön-arka çap ve timus çevresi ölçümünden çok daha kolay olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca akciğerler ile timus arasında belirgin bir sınır hattı olmasının, transvers çap ölçümünü kolaylaştıran en önemli nedenlerden biri olduğunu belirtmişlerdir (2). Gamez ve arkadaşları 2010 yılında ikiz gebeleri de çalışmaya alarak 19-38. haftalık 790 fetüsün timuslarının hem transvers çap hem de çevre ölçümlerini yapmıştır (6). Bu çalışmada ayrıca 19-38. gebelik haftaları arasındaki komplike olmayan tekil ve ikiz gebeliklerde timus boyutunun benzer olduğu vurgulanmıştır. Mar Muñoz-Chápuli ve arkadaşları 2015 yılında 15-37. gestasyonel haftalar arasındaki 337 fetüste timus ön-arka ve transvers çaplarını "Thy-Box" adını verdikleri her iki internal mammarian arterlerin lateral sınırlar olarak kabul edildiği renkli Doppler görüntüsünde ölçmüşlerdir. Bu yöntemin avantajının hamilelik boyunca uygun ve tekrarlanabilir olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte aynı yayında bu yöntemin timus boyutlarının üçüncü trimesterde gerçek boyutlarından küçük ölçüme neden olduğu ve fetal pozisyonun uygun olmaması ile maternal obezitenin ölçümleri olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (7).

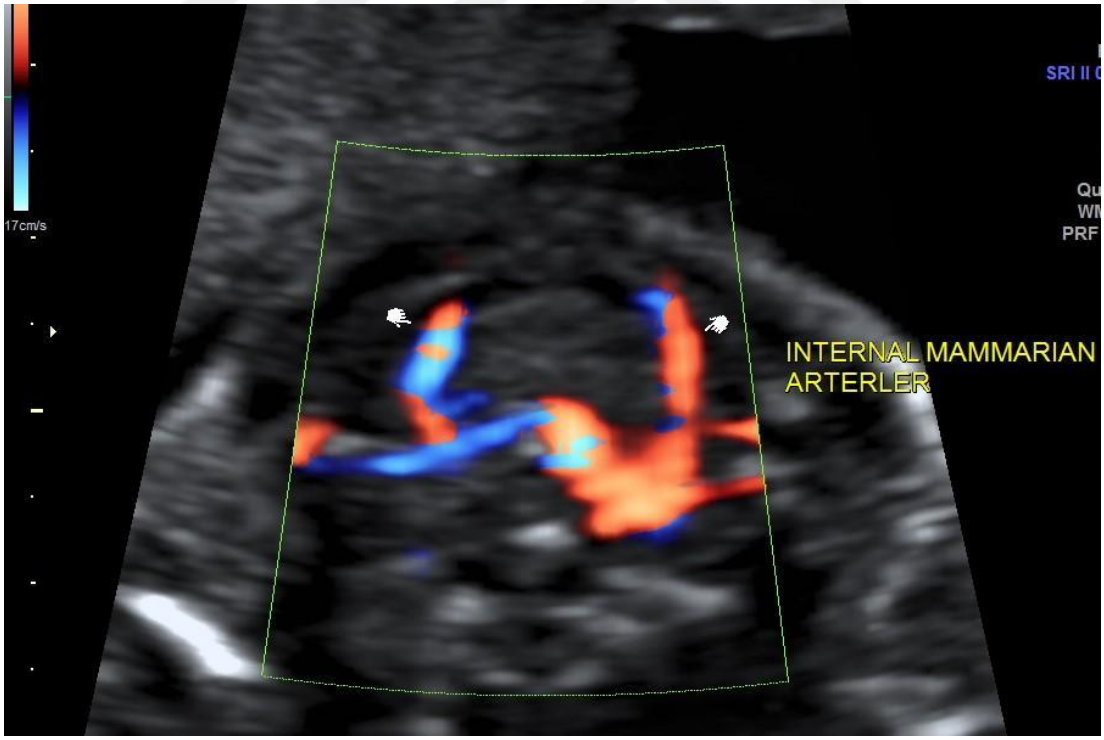
5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya belirtilen tarihler arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Obstetrik Ultrasonografi ünitesine rutin ikinci trimester detaylı US incelemesi için başvuran 18-24. gebelik haftaları arasında canlı, tek fetüsü olan gebe kadınlar dahil edilmiştir. Tüm gebelerde, gestasyonel yaş, eğer varsa ilk trimester, yoksa ikinci trimester US'si esnasında hesaplanan ortalama ultrason yaşına (AUA) göre belirlenmiştir. Preeklampsi gibi bilinen obstetrik ya da diğer sistemik hastalıkları olan yüksek riskli gebeler, çoğul gebelikler, İUGG, major fetal malformasyonlar, fetal kromozom anomalileri gibi durumları olan gebeler ve/veya fetüsler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. İnceleme Voluson E6 1-5 MHz frekans bandında çalışabilen konveks prob kullanarak transabdominal yolla gerçekleştirilmiştir. İnceleme esnasında timus transvers çapının ölçümü için, literatürde daha önce tanımlanan (2) üç damar-trakea kesiti kullanılmıştır (şekil 5.1). US'de imaj kalitesinin düşük olduğu (maternal obezite ya da fetal pozisyonun uygun olmaması vs. gibi) olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

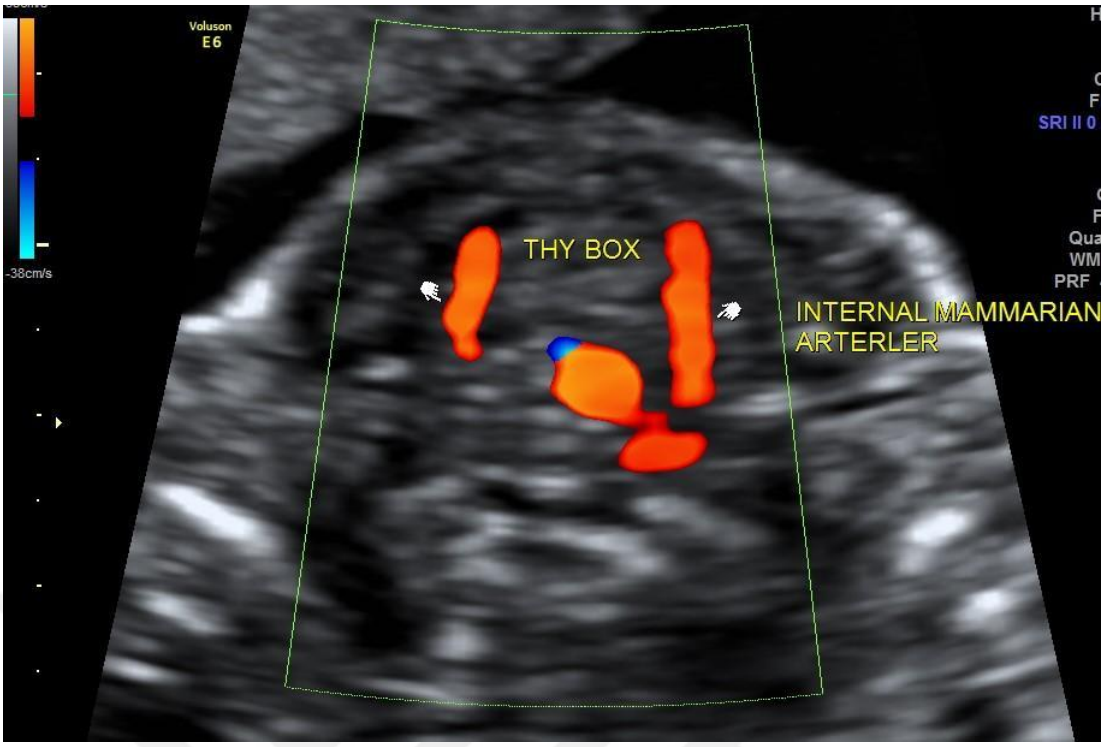
Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (i5-257-20 karar numaralı).



Şekil 5.1. Fetal US incelemesinde gri skala görüntüde, toraksın üst mediastenden geçen aksiyel planda üç damar-trakea kesitinde izlenen timusun transvers çapının ölçümü.



Şekil 5.2. Fetal renkli Doppler US incelemede, toraks boşluğunda, internal mammarian arterlerin gösterilmesi.



Şekil 5.3. Fetal renkli Doppler US incelemede, internal mammarian arterlerinin gösterilmesi ile, toraks boşluğunda, timus bezi sınırlarının tespiti (“Thy-Box” yöntemi).

5.1. İstatistiksel Analiz

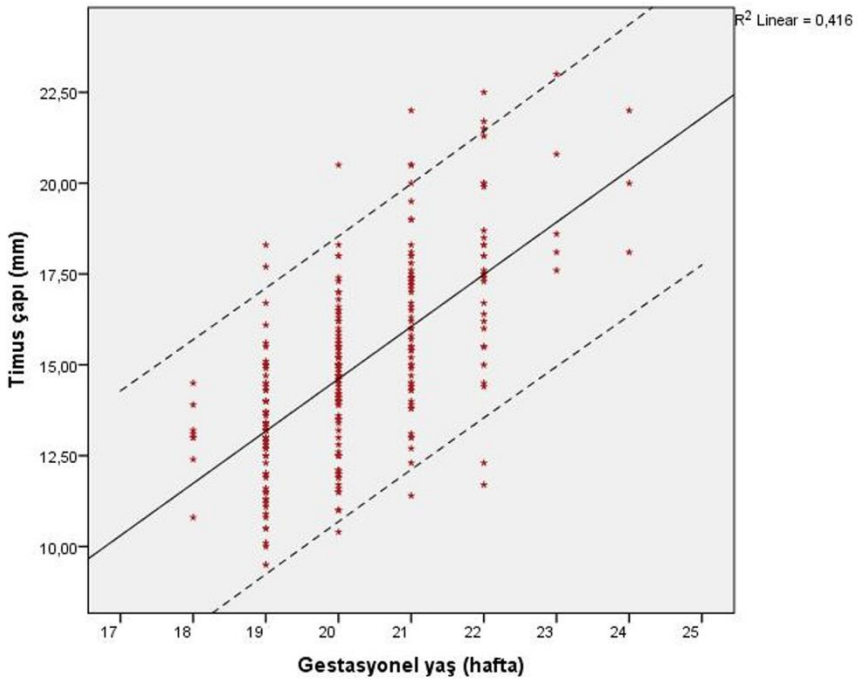
Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. US incelemesi yapılan gebelerde fetal timus transvers çapları toplam popülasyonda normal dağılım varsayımına göre bağımsız örneklem T-testi ile değerlendirildi. Gestasyonel yaşlara göre oluşturulan nomogramlar ile timus transvers çapı arasındaki ilişkinin incelenmesinde normal dağılım varsayımları karşılanıyorsa Pearson Korelasyon Katsayısı, karşılanmadığı durumlarda ise Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Timus transvers çapına etki eden bağımsız faktörlerin belirlenmesi için de Doğrusal Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilip analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 15.0, Chicago,IL.) kullanıldı.

6. BULGULAR

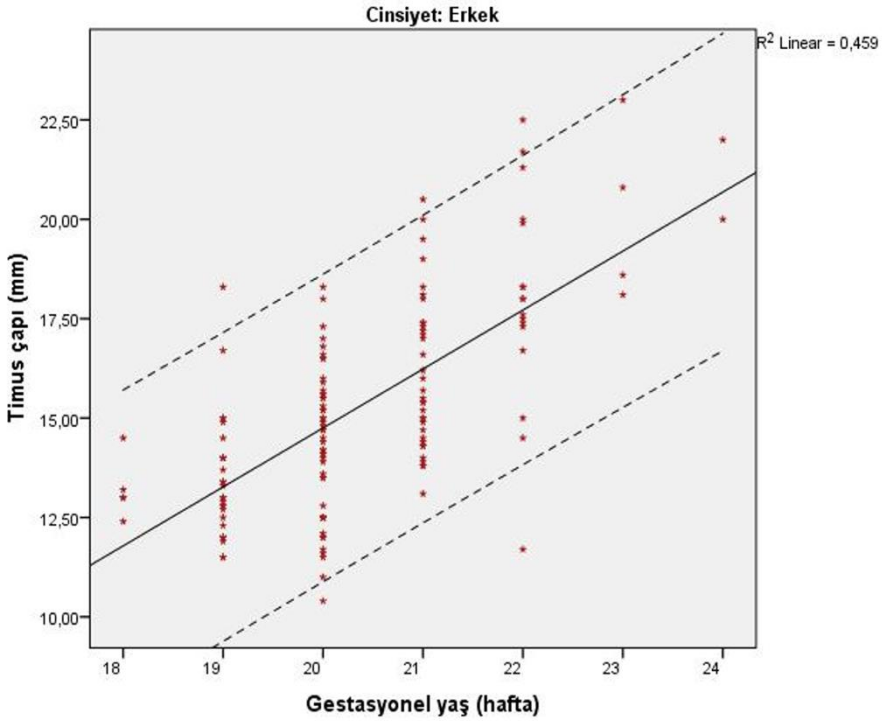
Çalışmaya toplam 265 fetüs dahil edilmiştir. İncelenen toplam 265 fetüsün 128'i (%48.3) kız, 137'si (%51.7) erkekti. Fetal timus transvers çapı ortalama değerleri kız fetüslerde 14.5±2.5 (9.5-22) mm, erkek fetüslerde 15.3 ±2.6 (10.4-23) mm olarak bulunmuştur. Fetal timus transvers çapı median değerleri kız fetüslerde 14.3 mm, erkek fetüslerde 14.9 mm olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaşlar hafta olarak hesaplanmıştır. Erkek fetüslerde ortalama timus çapı kız fetüslerin ortalama timus çapından büyük olup bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (p=0.012).

Tüm fetüsler için timus transvers çapı ve ortalama ultrason yaşı (AUA) arasındaki korelasyon istatiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.001). İki değişken arasındaki orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.645 olarak bulundu. Kız fetüsler için timus transvers çapı ve AUA arasında orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.588 olarak bulundu. Erkek fetüsler için timus transvers çapı ve AUA arasında orta derecede kuvvetli pozitif yönde korelasyon mevcut olup, ilişki katsayısı ise 0.678 olarak bulundu.

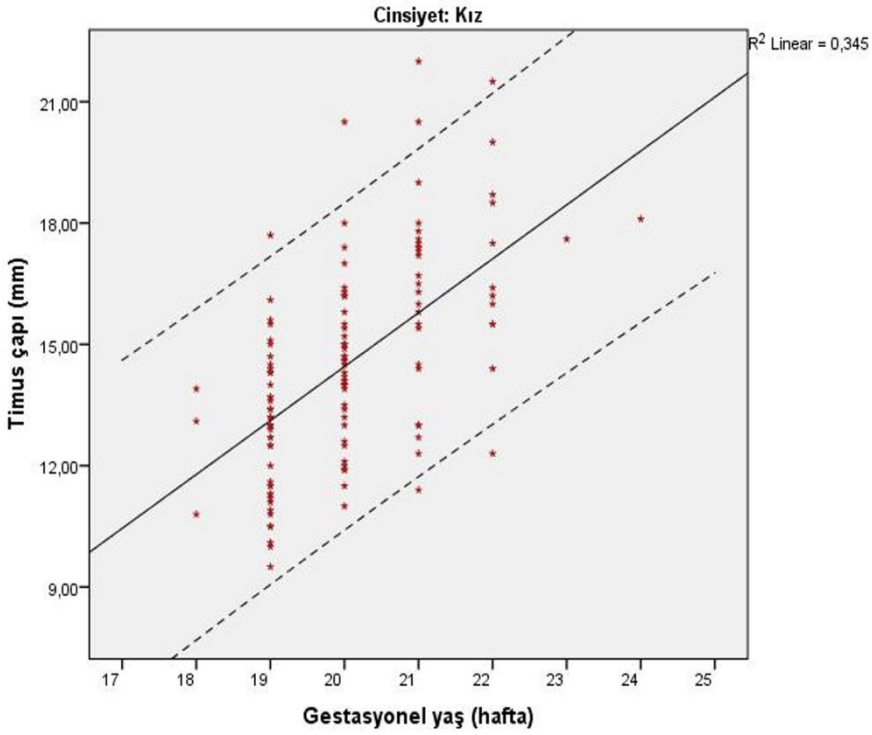
Cinsiyetten bağımsız olarak iki değişken arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=-14.13+ (1.43 × gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır (şekil 7.1). Açıklayıcılık katsayısı 0.416 olarak bulunmuştur. Kız fetüslerde gestasyonel yaş ile timus transvers çapı arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=-12.2+ (1.3× gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır (şekil 7.2). Açıklayıcılık katsayısı 0.345 olarak bulunmuştur. Erkek fetüslerde gestasyonel yaş ile timus transvers çapı arasındaki ilişkiyi inceleyen regresyon formülü "Timus çapı=14.9+ (1.48 × gebelik haftası)" şeklinde hesaplanmıştır (şekil 7.3). Açıklayıcılık katsayısı 0.459 olarak bulunmuştur.



Şekil 6.1. Cinsiyete bakılmaksızın tüm fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği.



Şekil 6.2. Erkek fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği.



Şekil 6.3. Kız fetüslerde timus transvers çapı ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon grafiği.

7. TARTIŞMA

Fetal timus boyutlarının ölçümü rutin olarak ikinci trimester fetal detaylı US incelemesinin bir parçası olmamakla birlikte oldukça basit olarak değerlendirilebilmektedir. Sağlıklı gebelerde haftalara göre normal fetal timus boyutlarının verildiği timus nomogramları, timik aplazi/hipoplazinin değerlendirilmesini sağlayabilir (2). Fetal timusun fonksiyon ve boyutları; genetik, beslenme, nöral, endokrin ve immün faktörlere bağlıdır (111). Hipoksi, maternal diyabet, preeklampsi gibi plasental implantasyon değişikliklerine neden olan faktörler ve intrauterin büyüme geriliği fetal stresi indükleyebilir, timosit kaybına yol açar ve sonuç olarak timus boyutunda azalma meydana gelir (112). Büyüme geriliği olan fetüslerde timus boyutlarının küçük saptanması, olumsuz perinatal sonuçların erken bir göstergesi olabileceğinden, klinisyenlerin bu gebelerde gerekli koruyucu önlemleri alarak bu gebeliklerin daha dikkatli yönetilmelerine olanak sağlayacaktır (133). Kardiyak veya diğer bazı anomalileri olan fetüslerde timus bezi küçük olabilir (113). Yapılan bir çalışmada konjenital kalp hastalıkları için cerrahi geçiren çocuklarda enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların daha yaygın görüldüğü bulunmuştur. Bunun nedeninin mediastinal büyük damarlar ve kalbe ulaşmak için yapılan timus rezeksiyonu olabileceği belirtilmiştir (134). Ayrıca bir kısım primer immün yetmezlik hastalığı ile timus bezi patolojileri arasında ilişkiler de vardır (135).

Timus boyutlarında artış daha nadir olmakla birlikte, dikkate alınmalıdır. Enfeksiyon, steroid tedavisi, radyoterapi ve kemoterapi, cerrahi ve yanıkları takiben fetüslerde ya da yetişkinlerde geçici hiperplazi görülebilir. Timus, genellikle 9 ay içinde eski boyutuna geri dönerse de, bazı durumlarda orjinal boyutunu %50 oranında aşabilir. Pediatrik grupta timik rebound hiperplazisi genellikle hastaneye yatış nedenidir. Gerçek hiperplazi, nadiren de olsa, tedavi edilmemiş hipertiroidizm, sarkoidoz ya da kırmızı hücre aplazisi gibi hastalıkları olan olgularda görülebilir (116).

Bu çalışmanın amacı sağlıklı gebe ve fetüslerde fetal timus bezi boyut nomogramları oluşturmaktır. Cho ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada timus transvers çapı ölçümünün, posterior sınırın belirlenmesinin zor olduğu ön-arka çap ölçümünden daha kolay

olduğu belirtilmiştir (2). Ayrıca timus transvers çapı ölçümünün ön-arka çap ve timus çevresi ölçümünden çok daha kolay olduğunu belirten farklı çalışmalar da mevcuttur (3). Ek olarak, Literatürde timus ön arka ve transvers çaplarını "Thy-Box" adı verilen, her iki internal mammarian arterleri lateral sınırlar olarak alan ölçümler de yapılmıştır. Bu çalışmada, bu ölçümün dezavantajları arasında gri skala incelemeye ek olarak Doppler US yapılmasının zorlukları belirtilmektedir. Bunlardan biri, fetal pozisyon uygunsuzluğuna ikincil vasküler yapılarda renk kodlanması olmamasıdır. Bir diğer zorluk olarak, üçüncü trimesterde timusun transvers çapının, "Thy-Box"'ın lateral sınırlarını aşması ve bunun da bezin küçük ölçülmesine neden olduğu belirtilmiştir (7).

Literatürde, hangi ölçüm metodunun daha hassas ve değerli olduğu konusu halen tartışmalıdır. Biz de bu çalışmamızda, nispeten daha kısa sürede ve kolay olarak gerçekleştirilebilen timus transvers çapı ölçümlerini kaydettik. Bu ölçümü, aksiyel kesitlerde üç damar-trakea seviyesinden, timus bezi yan kenarlarını sınır alarak gerçekleştirdik (şekil 5.1). Literatüre bakıldığında timus boyutunun değerlendirilmesinde timus transvers çap ölçümü ile timus/toraks çaplarının oranı ve timus çevresi ölçümü karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada timus boyutlarının değerlendirilmesinde, tekrarlanabilirliği ve basitliği nedeniyle timus/toraks çaplarının oranı ya da timus çevresi ölçümü yerine timus transvers çapı ölçümü önerilmektedir (136).

Otoimmün hastalık veya immün yetmezlik gelişme riski taşıyan çocukları önceden belirlemek için herhangi bir yöntem geliştirilememiştir (137). Timik boyut timik fonksiyonun göstergesi olabilir. Diemert ve ark. timus bezinin boyut artışı ile göbek kordon kanındaki düzenleyici T hücrelerinin sıklığı arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koydular. Bu sonuç gelişmekte olan fetüs ve timus bezinin bağışıklık sistemi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (138). Sağlıklı çocukların timik nomogramları sayesinde bu organın büyüklüğündeki anormallikler saptanabilir. Böylece intrauterin dönemde, çocuklarda immün yetmezlikler de saptanabilir. Özellikle Di George sendromu için karakteristik kalp bulguları olan çocuklarda, timus bezinin prenatal dönemde değerlendirilmesi sayesinde birçok primer immün yetmezlik vakası önceden saptanabilir (23). Fetal US'de kardiyak değerlendirmede fetal timus hipoplazisi veya aplazisi konjenital kalp defekti olan çocuklarda delesyon 22q11.2 (Di George sendromu) tanısı için kalp defekti alt tipinden daha değerli bir bulgu olduğu literatürde belirtilmektedir (139). Ek olarak, koryoamniyonitli fetüslerde akut strese bağlı akut timik involüsyon olabilmektedir. Timus boyut nomogramları yardımı ile timus boyutundaki

azalma fark edilebilinir (140). Bu sayede erken membran rüptürü vakalarında olduğu gibi intrauterin enfeksiyon riski taşıyan fetüslerde koryoamniyonitin erken teşhisi sağlanabilir (5).

Bizim çalışmamızda erkek fetüslerde ortalama timus çapı (15.3 mm) kız fetüslerin ortalama timus çapından (14.5 mm) daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.012$). Bunun tersine, literatüre bakıldığında yapılan bir çalışmada 24-37. gestasyonel haftalar arasındaki kız ve erkek fetüslerin timus transvers ortalama çapları arasında fark bulunmamıştır. Fetal cinsiyetin fetal timus boyutunu etkilemediği düşünülmüştür (142).

Çalışmamızda gebelik haftası ile transvers çap ölçümü arasında orta derecede kuvvetli pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Bu konudaki literatür değerlendirildiğinde 2022 yılında Baran ve arkadaşlarının ülkemizdeki sağlıklı tekil gebeliklerde fetal timus referans aralığı için yaptığı bir çalışmada timus transvers çap ölçüm değerinin gebelik haftasındaki artış ile lineer olarak arttığı belirtilmektedir (143).

Çalışmamıza sağlıklı tekil gebelikler dahil edilmiştir. Yine de geçmiş literatüre bakıldığında bir çalışmada tekil ve ikiz gebeliklerde timik transvers çapı ölçümlerinin benzer olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, 19 haftalık gebelikten itibaren ikizlerde normal ve anormal ölçümleri ayırt etmek için sağlıklı tekil gebeliklerden alınan nomogramların da kullanılabileceği belirtilmektedir (6).

Literatürde bir çalışmada, gestasyonel yaşa göre fetal timus ekojenisiteleri fetal akciğerlerin ekojenisiteleri ile karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 27 gebelik haftasından önce genellikle fetal timus ekojenitesi hiperekojen izlenip, 27. gebelik haftasından sonra nispeten hipoekoik olarak izlenmiştir (4). Subjektif bir değerlendirme olması sebebiyle çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Fetal timik hipoplazi ya da aplazi, morbiditesi ve mortalitesi yüksek birçok sendrom ve hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle fetal US sırasında referans alınabilecek, gestasyonel yaşlara göre fetal timus boyutlarını gösteren nomogramlar, bu hastalık ve sendromların erken tanınmasını sağlayarak fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından faydalı olabilir. Güncel kılavuzlarda ikinci trimester fetal detaylı US incelemesinin rutin bir parçası sayılmamakla birlikte fetal timusun detaylı Us sırasında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle Di-George sendromu gibi immünsupresyon ile seyreden sendromların tanısında fetal timus aplazisi veya hipoplazisi kardiak malformasyonların karakterizasyonundan daha önemli olabilmektedir. Uygun fetal pozisyon, yeterli ekipman varlığı ve maternal faktörlerin optimal olduğu koşullarda fetal timus oldukça kolay değerlendirilebilmektedir. Fetal timus boyutunun değerlendirilmesinde kolay ve tekrarlanabilir olan timus transvers çapı ölçümünü önermekteyiz. Çoğul gebelikler için de tekil gebeliklerdeki timus nomogramlarının referans alınabileceğini belirten kaynakların olması çalışmamızın kapsayıcılığını da artırabilir. Daha nadir olmakla birlikte bazı stres durumlarında timus boyutlarında artış görülebilmekte ya da bunun tam tersine, koryoamniyonitli fetüslerde akut strese bağlı akut timik involüsyon gelişebilmekte ve fetal timus boyutlarında azalma olabilmektedir. Gestasyonel yaşlara göre oluşturulan fetal timus nomogramları ile fetal timus boyutları değerlendirilerek erken membran rüptürü vakalarında koryoamniyonitin erken teşhisi sağlanabilir. Fetal timüs konusunda özellikle ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla, bizim çalışmamızın gebelik haftalarına göre fetal timus ölçümlerinin normal dağılımını belirleyerek, anormal fetal timusların tanısına katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

9. KAYNAKLAR

1. Nasseri F, Eftekhari F. Clinical and Radiologic Review of the Normal and Abnormal Thymus: Pearls and Pitfalls. RadioGraphics. 2010 Mar;30(2):413–28.

2. Cho JY, Min JY, Lee YH, McCrindle B, Hornberger LK, Yoo SJ. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007 Jun;29(6):634–8.

3. Zych-Krekora K, Krekora M, Słodki M, Grzesiak M, Kaczmarek P, Zeman K, et al. Nomograms of the fetal thymus for clinical practice. Archives of Medical Science. 2019 Jul 11;

4. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. Journal of Ultrasound in Medicine. 1989 Dec;8(12):669–73.

5. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: An in utero sonographic evaluation. Prenat Diagn. 2002;22(2):114–7.

6. Gamez F, de Leon-Luis J, Pintado P, Perez R, Robinson JN, Antolin E, et al. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010 Sep;36(3):302–7.

7. Muñoz-Chápuli M, Gámez F, Bravo C, Ortiz L, Pérez R, de León-Luis JA. The thy-box for sonographic assessment of the fetal thymus: Nomogram and review of the literature. Journal of Ultrasound in Medicine. 2015 May 1;34(5):853–8.

8. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. Crit Care Med. 2007 May;35(Suppl):S131–7.

9. Scott P. Grogan; Cristin A. Mount. Ultrasound Physics and Instrumentation. StatPearls; 2021.

10. Shriki J. Ultrasound Physics. Crit Care Clin. 2014 Jan;30(1):1–24.

11. Lawrence JP. Physics and instrumentation of ultrasound. Crit Care Med. 2007 Aug;35(Suppl):S314–22.

12. Secil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler. Vol. 2. 2013.

13. Lieu D. Ultrasound Physics and Instrumentation for Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2010 Oct 1;134(10):1541–56.

14. Gelal F. Radyoloji Fiziği. Gelal Fazıl, editor. Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.

15. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Apr;23(2):102–11.

16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, da Silva Costa F, et al. <scp>ISUOG</scp> Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2022 Jun 20;59(6):840–56.

17. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015 Mar;45(3):358–62.

18. Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, Wright D, Iqbal K, Penney G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. BJOG. 2005 Jul;112(7):866–74.

19. Lytzen R, Vejlstrup N, Bjerre J, Petersen OB, Leenskjold S, Dodd JK, et al. Live-Born Major Congenital Heart Disease in Denmark. JAMA Cardiol. 2018 Sep 1;3(9):829.

20. Hoskins PR MKTA (eds). The British Medical Ultrasound Society. Guidelines for the safe use of diag- nostic ultrasound equipment. In: In Diagnostic Ultrasound . 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 217–25.

21. Waller SA, O'Connell K, Carter A, Gravett MG, Dighe M, Richardson ML, et al. Incidence of Fetal Anomalies After Incomplete Anatomic Surveys Between 16 and 22 Weeks. Ultrasound Q. 2013 Dec;29(4):307–12.

22. Silvestri MT, Pettker CM, Raney JH, Xu X, Ross JS. Frequency and Importance of Incomplete Screening Fetal Anatomic Sonography in Pregnancy. Journal of Ultrasound in Medicine. 2016 Dec;35(12):2665–73.

23. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(2):298–312.

24. Salomon LJ, Alfirevic Z, da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):715–23.

25. Bricker L. Re: Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. A. T. Papageorghiou, B. Kemp, W. Stones, E. O. Ohuma, S. H. Kennedy, M. Purwar, L. J. Salomon, D. G. Altman, J. A. Noble, E. Bertino, M. G. Gravett, R. Pang, L. Cheikh Ismail, F. C. Barros, A. Lambert, Y. A. Jaffer, C. G. Victora, Z. A. Bhutta and J. Villar, for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 719-726. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(6):693.

26. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(3):476–84.

27. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. AJR Am J Roentgenol. 1981 Jul;137(1):83–5.

28. Napolitano R, Donadono V, Ohuma EO, Knight CL, Wanyonyi SZ, Kemp B, et al. Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jul;48(1):80–5.

29. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S855–68.

30. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1985 Feb 1;151(3):333–7.

31. Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(1):35–43.

32. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jun;182(6):1581–8.

33. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Magann MI, Morrison JC. The evidence for abandoning the amniotic fluid index in favor of the single deepest pocket. Am J Perinatol. 2007 Oct;24(9):549–55.

34. Kehl S, Schelkle A, Thomas A, Puhl A, Meqdad K, Tuschy B, et al. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jun;47(6):674–9.

35. Hughes DS, Magann EF, Whittington JR, Wendel MP, Sandlin AT, Ounpraseuth ST. Accuracy of the Ultrasound Estimate of the Amniotic Fluid Volume (Amniotic Fluid Index and Single Deepest Pocket) to Identify Actual Low, Normal, and High Amniotic Fluid Volumes as Determined by Quantile Regression. J Ultrasound Med. 2020 Feb;39(2):373–8.

36. Society for Maternal-Fetal Medicine, Gandhi M, Rac MWF, McKinney J. Amniotic Band Sequence. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(6):B5–6.

37. Shetty P, Menezes LT, Tauro LF, Diddigi KA. Amniotic band syndrome. Indian J Surg. 2013 Oct;75(5):401–2.

38. Pleș L, Sima RM, Moisei C, Moga MA, Dracea L. Abnormal ultrasound appearance of the amniotic membranes - diagnostic and significance: a pictorial essay. Med Ultrason. 2017 Apr 22;19(2):211–5.

39. de Vries JIP, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jun;27(6):701–11.

40. Bonilla-Musoles F, Machado LE, Osborne NG. Multiple congenital contractures (congenital multiple arthrogryposis). J Perinat Med. 2002;30(1):99–104.

41. Manning FA. Fetal biophysical profile. Obstet Gynecol Clin North Am. 1999 Dec;26(4):557–77, v.

42. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, Mangiafico L, D'Emidio L, Cignini P, et al. Ultrasonographic evaluation of placental cord insertion at different gestational ages in low-risk singleton pregnancies: a predictive algorithm. Facts Views Vis Obgyn. 2016 Mar 28;8(1):3–7.

43. Buchanan-Hughes A, Bobrowska A, Visintin C, Attilakos G, Marshall J. Velamentous cord insertion: results from a rapid review of incidence, risk factors, adverse outcomes and screening. Syst Rev. 2020;9(1):147.

44. Santillan M, Santillan D, Fleener D, Stegmann B, Zamba G, Hunter S, et al. Single umbilical artery: Does side matter? Fetal Diagn Ther. 2012;32(3):201–8.

45. Hasegawa J. Ultrasound screening of umbilical cord abnormalities and delivery management. Placenta. 2018;62:66–78.

46. Kim HJ, Kim JH, Chay DB, Park JH, Kim MA. Association of isolated single umbilical artery with perinatal outcomes: Systemic review and meta-analysis. Obstet Gynecol Sci. 2017 May;60(3):266–73.

47. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJM, Bilardo CM, Mol BWJ, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Dec;42(6):622–8.

48. Sebire NJ. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Nov;30(6):804–6.

49. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 15;(4):CD001450.

50. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Nov;38(5):530–2.

51. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2016 Feb;47(2):247–63.

52. Aubry MC, Aubry JP, Dommergues M. Sonographic prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities. Childs Nerv Syst. 2003 Aug;19(7–8):391–402.

53. Miller C, Losken HW, Towbin R, Bowen A, Mooney MP, Towbin A, et al. Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. Cleft Palate Craniofac J. 2002 Jan;39(1):73–80.

54. Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Apr;21(4):347–53.

55. Brown BS. The prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta lethalis. J Can Assoc Radiol. 1984 Mar;35(1):63–6.

56. Rotten D, Levaillant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Sep;24(4):402–11.

57. Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007 Feb;29(2):166–9.

58. Fuchs F, Grosjean F, Captier G, Faure JM. The 2D axial transverse views of the fetal face: A new technique to visualize the fetal hard palate; methodology description and feasibility. Prenat Diagn. 2017;37(13):1353–9.

59. Frisova V, Cojocaru L, Turan S. A new two-dimensional sonographic approach to the assessment of the fetal hard and soft palates. J Clin Ultrasound. 2021 Jan;49(1):8–11.

60. AIUM Practice Parameter for the Performance of Detailed Second- and Third-Trimester Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. J Ultrasound Med. 2019;38(12):3093–100.

61. Tutschek B, Blaas HGK, Abramowicz J, Baba K, Deng J, Lee W, et al. Three-dimensional ultrasound imaging of the fetal skull and face. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(1):7–16.

62. Zieliński R, Respondek-Liberska M. The role of prenatal ultrasound assessment in management of fetal cervicofacial tumors. Arch Med Sci. 2016 Aug 1;12(4):850–5.

63. Azouz EM, Teebi AS, Eydoux P, Chen MF, Fassier F. Bone dysplasias: an introduction. Can Assoc Radiol J. 1998 Apr;49(2):105–9.

64. Delacourt C, Bertille N, Salomon LJ, Benachi A, Henry E, Massardier J, et al. Prenatal natural history of congenital pulmonary malformations: MALFPULM population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Sep;54(3):381–8.

65. Blaas HGK, Eik-Nes SH. Sonographic development of the normal foetal thorax and abdomen across gestation. Prenat Diagn. 2008 Jul;28(7):568–80.

66. Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Bernard JP, Hameury F, Nihoul-Fekete C, et al. Prenatal sonographic diagnosis of congenital hiatal hernia. Prenat Diagn. 2004 Jan;24(1):26–30.

67. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Mar;41(3):348–59.

68. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. Obstetrics and gynecology. 1987 Aug;70(2):255–9.

69. Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Apr;37(4):397–403.

70. Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Oct;40(4):412–7.

71. Everwijn SMP, van Nisselrooij AEL, Rozendaal L, Clur SAB, Pajkrt E, Hruda J, et al. The effect of the introduction of the three-vessel view on the detection rate of transposition of the great arteries and tetralogy of Fallot. Prenat Diagn. 2018;38(12):951–7.

72. Bravo C, Gámez F, Pérez R, Álvarez T, de León-Luis J. Fetal Aortic Arch Anomalies: Key Sonographic Views for Their Differential Diagnosis and Clinical Implications Using the Cardiovascular System Sonographic Evaluation Protocol. J Ultrasound Med. 2016 Feb;35(2):237–51.

73. Anton T, Sklansky MS, Perez M, Pretorius DH. The Fetal 3-Vessel Views: An Illustrative Case-Based Tutorial. J Ultrasound Med. 2019 Dec;38(12):3335–47.

74. Bronshtein M, Gover A, Zimmer EZ. Sonographic definition of the fetal situs. Obstetrics and gynecology. 2002 Jun;99(6):1129–30.

75. Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. Lancet. 1996 Jan 13;347(8994):85–7.

76. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Mar;17(3):191–6.

77. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. 2014 Dec;10(6):982–98.

78. Fontanella F, Groen H, Duin LK, Suresh S, Bilardo CM. Z-scores of fetal bladder size for antenatal differential diagnosis between posterior urethral valves and urethral atresia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Dec;58(6):875–81.

79. van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. Am J Obstet Gynecol. 1990 Feb;162(2):322–7.

80. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. Radiographics. 28(4):1061–77.

81. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: limb bones. BJOG. 2002 Aug;109(8):919–29.

82. Kumar M, Thakur S, Haldar A, Anand R. Approach to the diagnosis of skeletal dysplasias: Experience at a center with limited resources. J Clin Ultrasound. 2016 Nov 12;44(9):529–39.

83. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. BJOG. 2019 Jan;126(1):e1–48.

84. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Burton GJ, Collins SL, Silver R, et al. Vasa Praevia: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27b. BJOG. 2019 Jan;126(1):e49–61.

85. Jain V, Bos H, Bujold E. Guideline No. 402: Diagnosis and Management of Placenta Previa. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(7):906-917.e1.

86. Jansen CHJR, Kleinrouweler CE, Kastelein AW, Ruiter L, van Leeuwen E, Mol BW, et al. Follow-up ultrasound in second-trimester low-positioned anterior and posterior placentae: prospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(5):725–31.

87. Jansen CHJR, Kleinrouweler CE, van Leeuwen L, Ruiter L, Limpens J, van Wely M, et al. Final outcome of a second trimester low-positioned placenta: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Sep;240:197–204.

88. Oppenheimer L, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Diagnosis and management of placenta previa. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Mar;29(3):261–6.

89. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Mar;140(3):274–80.

90. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Roos J, Morel O, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Mar;47(3):271–5.

91. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol B, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. BJOG. 2016 Jul;123(8):1278–87.

92. Zhang W, Geris S, Al-Emara N, Ramadan G, Sotiriadis A, Akolekar R. Perinatal outcome of pregnancies with prenatal diagnosis of vasa previa: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57(5):710–9.

93. Ranzini AC, Oyelese Y. How to screen for vasa previa. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021 May 3;57(5):720–5.

94. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. Obstetrics and gynecology. 2000 Apr;95(4):572–6.

95. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Jul;38(1):18–31.

96. Romero R, Conde-Agudelo A, da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161–80.

97. Conde-Agudelo A, Romero R, da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(1):10–25.

98. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):554.e1-6.

99. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Lindgren P, Svensson M, et al. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59(6):778–92.

100. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):603.e1-5.

101. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics TAC of O and G. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstetrics and gynecology. 2012 Oct;120(4):964–73.

102. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee with assistance of VB. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012 May;206(5):376–86.

103. Berghella V. Cerclage decreases preterm birth: finally the level I evidence is here. Am J Obstet Gynecol. 2011 Aug;205(2):89–90.

104. Preterm Labour and Birth. NICE Guideline. 2015.

105. Al-Hafez L, Chauhan S. A comprehensive review of guidelines on prevention of preterm birth, albeit lacking in consensus in clinical recommendations. BJOG. 2018 Oct;125(11):1370–1370.

106. Osoba D. The functions of the thymus. Can Med Assoc J . 1966;94(10):488–97.

107. L. Carlos Junkueira, José Carneiro, Robert o. Kelley. Basic Histology. . 8 th edition.

108. Chisaka O, Kameda Y. Hoxa3 regulates the proliferation and differentiation of the third pharyngeal arch mesenchyme in mice. Cell Tissue Res. 2005 Apr 16;320(1):77–89.

109. Junqueira LC CJ. Temel Histoloji (Çev. Y.Aytekin, S.Solakoğlu). . İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 273–278 p.

110. Moore KL. The Developing Human, Clinically Oriented Embriyology . 4th ed. 1988.

111. Gill J, Malin M, Sutherland J, Gray D, Hollander G, Boyd R. Thymic generation and regeneration. Immunol Rev. 2003 Oct;195:28–50.

112. Nau TG, de Murcia KO, Möllers M, Braun J, Abhari RE, Steinhard J, et al. Foetal thymus size in pregnancies after assisted reproductive technologies. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(2):329–36.

113. Bhalla P, Wysocki CA, van Oers NSC. Molecular Insights Into the Causes of Human Thymic Hypoplasia With Animal Models. Front Immunol. 2020;11:830.

114. Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2012 Oct;40(4):412–7.

115. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. Journal of Clinical Ultrasound. 2013 Jun;41(5):283–9.

116. Zych-Krekora K, Krekora M, Słodki M, Grzesiak M, Kaczmarek P, Zeman K, et al. Nomograms of the fetal thymus for clinical practice. Archives of Medical Science. 2019 Jul 11;

117. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Immunol Rev. 2019;287(1):186–201.

118. Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, Hiroi N, Butcher NJ, Vingerhoets C, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. Lancet Psychiatry. 2019 Nov;6(11):951–60.

119. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Sep;173(9):2366–72.

120. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. N Engl J Med. 1999 Oct 14;341(16):1180–9.

121. Williams G WMRD. The epidemiology and clinical features of the CHARGE association in Australian children 2000–2002. . Port Pediatr Surveill Unit Bull. 2004;5:17.

122. Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE Association: An Update and Review for the Primary Pediatrician. Clin Pediatr (Phila). 1998 Mar 2;37(3):159–73.

123. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. Am J Med Genet A. 2005 Mar 15;133A(3):306–8.

124. Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, et al. CHARGE syndrome: A review. J Paediatr Child Health. 2014 Jul;50(7):504–11.

125. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MCJ, Hofstra RMW, van Ravenswaaij-Arts CMA. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. J Med Genet. 2011 May 1;48(5):334–42.

126. Janssen N, Bergman JEH, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. Hum Mutat. 2012 Aug;33(8):1149–60.

127. Corsten-Janssen N, Saitta SC, Hoefsloot LH, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Derks R, et al. More Clinical Overlap between 22q11.2 Deletion Syndrome and CHARGE Syndrome than Often Anticipated. Mol Syndromol. 2013;

128. Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, et al. CHARGE syndrome: A review. J Paediatr Child Health. 2014 Jul;50(7):504–11.

129. Pohl E, Aykut A, Beleggia F, Karaca E, Durmaz B, Keupp K, et al. A hypofunctional PAX1 mutation causes autosomal recessively inherited otofaciocervical syndrome. Hum Genet. 2013 Nov;132(11):1311–20.

130. Yamazaki Y, Urrutia R, Franco LM, Giliani S, Zhang K, Alazami AM, et al. PAX1 is essential for development and function of the human thymus. Sci Immunol. 2020;5(44).

131. Paganini I, Sestini R, Capone GL, Putignano AL, Contini E, Giotti I, et al. A novel PAX1 null homozygous mutation in autosomal recessive otofaciocervical syndrome associated with severe combined immunodeficiency. Clin Genet. 2017 Dec;92(6):664–8.

132. Patil SJ, das Bhowmik A, Bhat V, Satidevi Vineeth V, Vasudevamurthy R, Dalal A. Autosomal recessive otofaciocervical syndrome type 2 with novel homozygous small insertion in PAX1 gene. Am J Med Genet A. 2018;176(5):1200–6.

133. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Solmaz U, Gezer NS, Ozeren M. Prognostic Value of Fetal Thymus Size in Intrauterine Growth Restriction. J Ultrasound Med. 2016 Mar;35(3):511–7.

134. Gudmundsdottir J, Söderling J, Berggren H, Óskarsdóttir S, Neovius M, Stephansson O, et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Jun;141(6):2294-2297.e8.

135. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002 Dec;20(6):546–52.

136. Pittyanont S, Luewan S, Tongsong T. Cardio-STIC Based Reference Ranges of Fetal Thymus Size in Singleton Pregnancies. J Ultrasound Med. 2017 Jun;36(6):1181–8.

137. Bach JF. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. New England Journal of Medicine. 2002 Sep 19;347(12):911–20.

138. Diemert A, Hartwig I, Pagenkemper M, Mehnert R, Hansen G, Tolosa E, et al. Fetal thymus size in human pregnancies reveals inverse association with regulatory T cell frequencies in cord blood. J Reprod Immunol. 2016 Feb;113:76–82.

139. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Dec;20(6):546–52.

140. Toti P, de Felice C, Stumpo M, Schürfeld K, di Leo L, Vatti R, et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. Hum Pathol. 2000 Sep;31(9):1121–8.

141. de Leon-Luis J, Gámez F, Pintado P, Antolin E, Pérez R, Ortiz-Quintana L, et al. Sonographic Measurements of the Thymus in Male and Female Fetuses. Journal of Ultrasound in Medicine. 2009 Jan;28(1):43–8.

142. Yılmaz Baran Ş, Doğan Durdağ G, Aydın Ş, Alkaş Yağınç D, Alemdaroğlu S, Çok T, et al. Fetal thymus reference range in healthy singleton pregnancies. Perinatal Journal. 2022 Apr 1;30(1):66–74.