



فحص القلب بالموجات فوق الصوتية لأطفال متلازمة داون

د. محمد البلتاجي¹

أستاذ مشارك في طب الأطفال و أمراض القلب للأطفال

جامعة طنطا/ مصر

الخلاصة:

إن عيوب القلب الخلقية مشكلة شائعة الانتشار في الأطفال ذوي متلازمة داون. و يلعب فحص القلب بالموجات فوق الصوتية دوراً هاماً في اكتشافات العيوب التركيبية و الوظيفية بين هؤلاء الأطفال. و يساعد فحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية على اكتشاف وجود متلازمة داون مبكراً عن طريق اكتشاف العلامات الناعمة المصاحبة لتلك المتلازمة، إلا أن دوره الرئيسي يتمثل في التحديد الدقيق لطبيعة و نوعية العيوب الخلقية بالقلب في الجنين. كما أن فحص قلب الوليد في شهره الأول بعد الولادة بالموجات فوق الصوتية يكون ضرورياً و ملزماً لإجراءه في كل حديثي الولادة ذوي متلازمة داون. كما يلزم فحص القلب بتلك الموجات الصوتية قبل إجراء التدخل الجراحي كما يفيد في المتابعة المتتالية بعد التدخل الجراحي للقلب. لذا فإن هذه الورقة العلمية تلقي الضوء على أنواع العيوب الخلقية بقلب الأطفال ذوي متلازمة داون و كيفية حدوثها و دور فحص القلب بالموجات فوق الصوتية و الدوبلر لجنين و لوليد متلازمة داون في اكتشاف تلك العيوب الخلقية و متابعتها.

المقدمة:

متلازمة داون هي متلازمة وراثية تحدث نتيجة للتكرار الثلاثي للصبغة الوراثية للكرموسوم رقم 21 و هي من أكثر أنواع اضطرابات الصبغات الوراثية (الكروموسومات) شيوعاً، حيث تحدث في حوالي شخص من بين ستمائة إلى ثمان مئة شخص. و بينما تبلغ نسبة حدوث العيوب الخلقية بالقلب ثمانية من بين ألف شخص فإنها ترتفع لتصل إلى 40-60% في أطفال متلازمة داون.

¹ البريد الإلكتروني: mbelrem@hotmail.com



كما يمثل أطفال متلازمة داون حوالي 10% من كل الأطفال المصابين بعيوب خلقية بالقلب. و تشمل تلك العيوب كل أنواع العيوب الخلقية بالقلب سواء كانت تركيبية أو وظيفية. و قد تحدث تلك التشوهات بصورة منفردة أو متعددة و عادة ما تؤدي إلى آثار كبيرة على الأطفال و أسرهم حيث قد يعاني هؤلاء الأطفال من هبوط احتقاني بالقلب و ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي و الالتهابات الرئوية مما يؤدي إلى عدم قدرة هؤلاء الأطفال على النمو بصورة مناسبة. كما تمثل هذه العيوب الخلقية السبب الأكثر شيوعاً لوفاة أطفال متلازمة داون خلال العامين الأولين من الحياة (1، 2).

و يشكل قصور الحاجز الأذيني البطني أو عيب وسادة الشغاف (AVSD) (سواء كان منفرد أو يصاحبه عيوب خلقية أخرى بالقلب) نسبة 45% من عيوب القلب الخلقية التي تحدث في أطفال متلازمة داون. كما يمثل ثقب الحاجز بين البطينين [VSD] (سواء كان منفرد أو يصاحبه عيوب خلقية أخرى بالقلب) حوالي 35% من تلك العيوب. بالإضافة لذلك فإن الثقب في وسط الجدار بين الأذنين (ASD secundum type)، و القناة الشريانية السالكة (PDA) و رباعية فالوت (TOF) يمثلون حوالي 8%، 7%، و 4% من العيوب الخلقية بقلب أطفال متلازمة داون على التوالي. بينما تشمل نسبة 1% المتبقية عدداً من العيوب الخلقية منها تضيق الأبهر (aortic coarctation)، قوس الأبهر الأيمن (right aortic arch) و نشاذ الشريان تحت الترقوة الأيمن (aberrant right subclavian artery). و عادة ما يحدث قصور الحاجز الأذيني البطني (عيب وسادة الشغاف) بصورة شديدة بين أطفال المتلازمة بينما يكون النوع الأكثر حدوثاً في ثقب الحاجز بين البطينين من النوع المدخلي (Inlet VSD) بين هؤلاء الأطفال. على النقيض هناك العديد من العيوب الخلقية التي تحدث بصورة شائعة بين الأطفال الذين لا يعانون من متلازمة داون نجدها نادرة الحدوث بين أطفال متلازمة داون مثل التوضع المغاير (heterotaxy)، أو تضيق الأبهر (aortic coarctation) أو تبديل الشرايين الرئيسية (transposition of the great arteries). و يمكن أن يشير هذا الاختلاف بين المجموعتين إلى وجود تأثير النسخة الثالثة لجين أو لجينات بالصبغة الجينية (كروموسوم) رقم 21 على مرحلة معينة من مراحل النمو (3، 4).

هذا بالإضافة إلى ازدياد نسبة حدوث استمرار ارتفاع ضغط الشريان الرئوي في الأطفال حديثي الولادة (PPHN) لمتلازمة داون حيث يكون هؤلاء الأطفال أكثر عرضة لحدوث و استمرار هذا الارتفاع في ضغط الدم الشرياني (PPHN) حتى في عدم وجود خلل تركيبى أو عضوي بالقلب. لذا وجب متابعة هؤلاء الأطفال حديثي الولادة حتى يتم رجوع معدل الضغط للوضع الطبيعي (5). و لقد لاحظ فيجيرمان و زملاؤه ارتفاع نسبة الإصابة بارتفاع ضغط الشريان الرئوي (PPHN) في الأطفال



حديثي الولادة لمتلازمة داون لتصل النسبة إلى 5.2% بالمقارنة بالمعدل المعروف بين الأطفال الطبيعيين⁽⁶⁾. كما لوحظ وجود عرض نادر بين أطفال متلازمة داون، و هو ترافق حدوث اعتلال عضلة القلب التضخمي (hypertrophic cardiomyopathy) مع وجود عيب الوسادة الشغافية (AVSD)⁽⁷⁾.

و مع أن عيب الوسادة الشغافية (AVSD) بالقناة الأذينية البطينية هو تشوه القلب الأكثر شيوعاً في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون إلا أن نوع العيب الخلقي في هؤلاء الأطفال قد يخضع و يتأثر بعوامل مختلفة. فعلى سبيل المثال درجة قرابة الأبوين قد تؤثر على نوع العيب الخلقي المصاحب لهذه المتلازمة. فلقد أوضح دكتور الجار الله و زملاؤه في دراسة عام 2009 بالمجتمع السعودي الذي يبلغ فيه معدل زواج الأقارب معدلاً عالياً، أن ثقب الحاجز بين البطينين [VSD] هو العيب الأكثر ترافقاً لهذه المتلازمة حيث تسود عيوب القلب الخلقية التي تتسم بتحويل مسار الدم من تحويلة الشمال لليمين، و ندرة نسبياً للعيوب الخلقية معقدة التركيب و تلك المصحوبة بزرقة في الدم⁽⁸⁾. و مع ذلك فلقد أوضح دكتور شهاب و زملاؤه في دراسة سابقة (عام 2007) للمجتمع اللبناني عدم ترافق الأمراض الخلقية المصاحبة لمتلازمة داون مع قرابة الوالدين، إلا أنهم وجدوا فضلاً عن ذلك أن عمر الأم فوق 32 عاماً كان أقل ترافقاً مع حدوث العيوب الخلقية في القلب لدى أطفال متلازمة داون⁽⁹⁾.

و يظهر العرق (Ethnicity) و الجنس (sex) كعوامل إضافية لها دورها في تحديد نوع و نسب الإصابة بالعيوب الخلقية بالقلب في أطفال متلازمة داون. ففي دراسة تمت بالولايات المتحدة الأمريكية بواسطة دكتور فريمان و آخرون كان عيب الوسادة الشغافية (AVSD) بالقناة الأذينية البطينية هو عيب القلب الأكثر تأثراً بنوع الجنس و العرق حيث كانت النساء ضعف عدد الرجال في الإصابة به، بينما كان الجنس الأسود يبلغ ضعف عدد المصابين من البيض و كان العرق اللاتيني هو الأقل إصابة حيث تبلغ الحالات المصابة به نصف الحالات المتضررة بالمقارنة مع البيض⁽¹⁰⁾. و لقد أظهرت دراسة في المجتمع السعودي أن ثقب الحاجز بين البطينين [VSD] كان الأكثر شيوعاً (33.3%) يليه عيب الوسادة الشغافية (AVSD) (22.8%) ثم القناة الشريانية السالكة (PDA) (14%) ثم رباعية فالوت (11%). بينما كان عيب الوسادة الشغافية هو العيب الأكثر شيوعاً في المجتمع التركي (34.2%) ثم الثقب في وسط الجدار بين الأذنين (ASD secundum type) (16.7%) يليه ثقب الحاجز بين البطينين [VSD] (16.5%)^(11, 12). من ناحية أخرى، كانت القناة الشريانية السالكة (PDA) أكثر عيوب القلب الخلقية في أطفال متلازمة داون بجواتيمالا يليها ثقب الحاجز بين البطينين (VSD) و الثقب في وسط الجدار بين الأذنين (ASD secundum type) و عيب الوسادة الشغافية (AVSD)⁽¹³⁾. من جانب آخر كانت أكثر



العيوب الخلقية شيوعاً في أطفال متلازمة داون بالمكسيك هي في وسط الجدار بين الأذنين (ASD secundum type) و ثقب الحاجز بين البطينين [VSD] و القناة الشريانية السالكة (PDA) بينما كان عيب الوسادة الشغافية (AVSD) هو أقل العيوب الخلقية شيوعاً بينهم⁽¹⁴⁾.

و لقد لوحظ في الأطفال ذوي متلازمة داون وجود احتلال في تنظيم القلب التلقائي (dysfunctional autonomic cardiac regulation) حتى في غياب عيوب خلقية بالقلب و الذي قد يتجلى أساساً في انخفاض معدل ضربات القلب (HR) عند الاستجابة للمؤثرات المنبهة بما في ذلك الاستيقاظ من النوم. و قد لوحظ هذا بصفة خاصة بين الأطفال الذين يعانون من مشاكل التنفس أثناء النوم (sleep-disordered breathing - SDB). و لقد وصف أودريسكول و آخرون اعتلال استجابة القلب و الجهاز التنفسي الحادة و السريعة و قلة الاستجابة المتعاطفة (sympathetic response) لدى أطفال متلازمة داون الذين يعانون من مشاكل التنفس أثناء النوم (SDB) بالمقارنة بالأطفال الذين يعانون من مشاكل التنفس أثناء النوم فقط⁽¹⁵⁾. و يمكن أن يعزى سبب اعتلال تلك الاستجابة إلى عدم كفاية نشاط الجهاز السمبثاوي (inadequate sympathetic activation) أو ضعف تثبيط نشاط العصب الحائر (blunted vagal withdrawal) مما يعكس اختلال في تنظيم القلب التلقائي في الأطفال ذو متلازمة داون و يزيد من مخاطر حدوث مضاعفات بالقلب و الجهاز الدوري مثل ارتفاع ضغط الشريان الرئوي. لذا فان هؤلاء الأطفال يكون لديهم استعداد أكبر لتقدم و ازدياد ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي بشكل لا ارتجاعي (Irreversible PAH). و يعزو ازدياد معدل حدوث ارتفاع ضغط الدم الرئوي في أطفال متلازمة داون إلى وجود عدة مشاكل أخرى في هؤلاء الأطفال، مثل انسداد مجرى الهواء العلوي (upper airway obstruction)، نقص أنسجة الرئة (pulmonary hypoplasia)، و أمراض الرئة التركيبية (structural lung disease)، ترقق الطبقة الوسطى للشرايين الرئوية الصغيرة، نمو شاذ بالأوعية الدموية الرئوية، نقص التهوية الحويصلية (alveolar hypoventilation)، و العدوى الرئوية المتكررة أو الارتجاع المعدي المريئي (gastro-esophageal reflux)⁽¹⁶⁾. و لقد لوحظ أن ارتفاع ضغط الشريان الرئوي قد يحدث بصورة مبكرة و بشكل أكثر عنفاً و حدة في أطفال متلازمة داون عنه في الأطفال الطبيعيين مما يزيد من معامل الخطورة المرضية نسبياً بين هؤلاء صغار السن^(17, 18).



آلية حدوث العيوب الخلقية بالقلب في الأطفال ذوي متلازمة داون:

إن تطور القلب البشري معقّد للغاية و يبدأ في وقت مبكر جداً من تطور نمو الجنين، حيث يتطور من الأسبوع الثالث و حتى الأسبوع الثامن من الحمل. حيث يبدأ التطور و النمو على شكل أنبوب بدائي و التي تبدأ في النبض في اليوم الخامس و العشرين من الحمل و ينتهي بتكوين قلب ذي أربع غرف. و هناك العديد من الخطوات التي تحدث بعد تكوين الأنبوب البدائي للقلب منها تحلق القلب (cardiac looping)، الهجرة الخلوية (cell migration)، الانتقال الخلوي (cell transition)، و تكوين الحواجز الداخلية للقلب (cardiac septation) ⁽¹⁹⁾. و يعتمد تطور القلب على عدد من العوامل و يتأثر بسلسلة من مسارات الإشارات الجزيئية (molecular signaling pathways) و الأحداث المورفولوجية الشكلية. و لقد أفترض أن اختلاف الجرعة الجينية على الصبغة الوراثية رقم 21 في أطفال متلازمة داون، و العوامل البيئية و التعديلات الجينية الغير مرتبطة بالكروموسوم 21 كلها تساهم في حدوث العيوب الخلقية بالقلب ⁽²⁰⁾.

و تحدث متلازمة داون في معظم الأحيان نتيجة لوجود نسخة إضافية ثالثة للكروموسوم البشري رقم 21 أو جزء منه (Hsa21). و هذه المجموعة الإضافية لما يقرب من 200-300 جين بشري على هذا الكروموسوم يؤدي إلى العديد من العيوب و التشوهات المرتبط حدوثها بمتلازمة داون. و نتيجة للتكرار الثلاثي لهذا الكروموسوم (triplication of Hsa21) فإن بعضاً من هذه الجينات إن لم يكن كلها تظهر زيادة واضحة في النشاط قد تبلغ مرة و نصف ضعف النشاط العادي. و لكن ليس من الضروري أن يبلغ نشاط كل الجينات هذه الزيادة المضاعفة في النشاط حيث يظهر حوالي 30% فقط من هذه الجينات الموجودة على الكروموسوم 21 بشكل ملحوظ إفراطاً في التعبير عنها. و فرط التعبير الجيني يمكن تنظيمه بواسطة تعويض الجرعة الجينية مما يعني أنّ جزء فقط من هذه الجينات سوف يظهر نشاطاً يبلغ 50% فقط من زيادة نشاط التعبير الجيني ⁽²¹⁾. و هذا الخلل الجيني الناجم عن وجود نسخة إضافية من كروموسوم 21 سوف يعطل و يفسد بشكل بالغ العديد من مسارات النمو. كما يمكن لهذا الخلل أيضاً أن يؤدي إلى التفاعل بين جينات الكروموسوم 21 و بين جينات الكروموسومات الأخرى مما قد يؤدي إلى آثار خفية نسبياً أحياناً أو إلى حدوث اضطراب على نطاق واسع على الجينات الموجودة على الكروموسومات الأخرى ⁽²²⁾. و قد تحدث هذه التأثيرات نتيجة لتعديل عوامل النسخ الجيني أو نتيجة إلى تعديل الكروماتين المنظم لإنتاج البروتينات أو الجزيئات الأخرى أو الأهداف الأخرى. و قد يؤدي هذا الخلل إلى حدوث تقلبات في مسارات معينة لنمو القلب مما يسبب حدوث عيوب القلب الخلقية ⁽²³⁾.



و هناك منطقة على كروموسوم 21 تسمى المنطقة الحرجة لمتلازمة داون و التي تقع على الذراع الطويل للكروموسوم 21 و تحتوي على عدد من الجينات التي يعتقد أنها مسؤولة عن بعض سمات متلازمة داون، إن لم يكن كلها. و تشمل هذه الجينات (جين المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 1 و التي تقع على الكروموسوم 22q11.2، جينات المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 2 و التي تقع على الكروموسوم q22.321، جينات المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 3 و التي تقع على الكروموسوم 21q22.2، جينات المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 4 و التي تقع على الكروموسوم 21q22.2، و جينات المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 5 و التي تقع على الكروموسوم 21q22.1-q22.2). و تسمى المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم 1 أيضا بالكالسي بريسين-1 (Calcipressin-1) أو Adapt78 أو MCIP1 (myocyte-enriched calcineurin- interacting protein 1) أو منظمة الكالسي نيورين-1 (regulator of calcineurin 1). و تحتوي على نحو 250 حمض أميني من التي تنتمي إلى منظومات الكالسي نيورين. و توجد في أربعة أشكال منفصلة. و تتوافر هذه المنطقة بوفرة في العضلات الهيكلية بالإضافة للمخ و القلب و يعتقد أنها تؤثر على تكوين كل من القلب و الجهاز العصبي⁽²⁴⁾. و يعتقد أيضاً أن هذه المنطقة جزءاً من منظمة نقل الاشارات بالقلب و المخ، كما أن لها دور في تكوين صمامات القلب و في منع تضخم عضلة القلب⁽²⁵⁾. لذا فإن الإفراط في نشاط المنطقة الحرجة لمتلازمة داون رقم واحد قد يساهم في التسبب بحدوث متلازمة داون خاصة فيما يتعلق بنشأة القلب و حدوث التخلف العقلي⁽²⁶⁾. و لقد استطاع الدكتور بارلو و زملاؤه من تعيين تلك المنطقة حيث تبلغ مساحتها 5.27 كيلو قاعدي و تحتوي على 82 من الجينات، بينما استطاع دكتور كوريل و زملاؤه تقليص تلك المناطق إلى 2.82 كيلو قاعدي. و يعتقد أن تلك المنطقة لها دور رئيسي في حدوث عيب وسادة الشغاف الخلقي^(27, 28).

كما أن وجود متغيرات جينية معينة أو عوامل معدلة بالإضافة إلى ثلث الكروموسوم 21 يمكن ان يزيد من القابلية لحدوث العيوب الخلقية بالقلب. من بين هذه المعدلات الجينية هو نطاق عامل نمو البشرة الغني بالسيستين (cysteine-rich with CRELD1)-like domains (Epidermal Growth Factor (EGF) و الذي تم التعرف عليه كمؤثر على الموضع الجيني الثاني المسبب لعيب الوسادة الشغافية (AVSD2 locus). و هذا النطاق مسؤول عن جزئ التصاق خلوي يظهر نشاطه أثناء تطور و نمو وسادة القلب. و لقد تم اكتشاف طفرات مغلطة (Missense mutations) في نطاق (CRELD1) في احدي المواقع الجينية خارج كروموسوم 21 و الذي يزيد من تهيئة حدوث عيوب خلقية بالقلب. و هناك أمثلة أخرى للمعدلات الجينية و التي تؤثر على نمو القلب. على سبيل المثال، تم تحديد طفرات جسدية في العمل



النسخي للشريط اللولبي الأساسي و الذي تم اكتشافه في العيوب الخلقية في أفراد متلازمة داون و لكن لم يكشف في العيوب الخلقية في الافراد ذوي الصيغة الصبغية الجينية السوية (euploid populations) (29-32).

كما ان هناك عوامل بيئية تتفاعل مع الجينوم الثلاثي حيث يمكن أن تعدل من حدوث عيوب خلقية بالقلب في أطفال متلازمة داون. فعلى سبيل المثال، إن تدخين الأم للسجائر يمكن أن يصاحبه حدوث عيوب خلقية معينة مثل عيب وسادة الشغاف و رباعية فالوت و الثقب في الجدار بين الأذنين، و لكنه لم يكن مصحوباً بحدوث ثقب في الحاجز بين البطينين (33). على النقيض من ذلك لاحظ دكتور خوري و زملاؤه وجود علاقة عكسية بين تناول الأمهات للكحول و وجود ثقب الحاجز بين البطينين في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون. كما لوحظ أن تناول الأمهات لحمض الفوليك يصاحبه تقليل خطر حدوث العيوب الخلقية بالقلب. كما لوحظ أن أطفال متلازمة داون و هم الأكثر عرضة لحدوث عيوب خلقية بالقلب يعانون من خلل غير طبيعي في الأيض لحمض الفوليك (34). و لقد لاحظ دكتور بين و زملاؤه وجود نقص في تناول حمض الفوليك للأمهات أطفال متلازمة داون الذين يعانون من عيب وسادة الشغاف و الثقب في الجدار بين الأذنين بالمقارنة بين أطفال متلازمة داون الذين لا يعانون من عيوب خلقية بالقلب أو الذين يعانون من ثقب الحاجز بين البطينين (35).

فحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية:

يوصى بفحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية اذا كان هناك احتمال بوجود متلازمة داون، مثلاً إذا لوحظ تسمك الشفافية القفوية بالجنين (fetal nuchal translucency) لتبلغ 3.5 مم أو أكثر في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، أو وجود شريان سري واحد، أو بعد فحص سابق للقلب بواسطة دراسة منظر الأربع حجرات للقلب و كانت النتيجة غير طبيعية أو غير مكتملة. و يمكن لفحص الجنين بواسطة الموجات فوق الصوتية تحديد تركيب قلب الجنين في وقت مبكر من الأسبوع العاشر إلى الثاني عشر من الحمل باستخدام مجس مهبطي عالي الدقة (high-resolution vaginal probes) بينما تستطيع الموجات فوق الصوتية العادية اكتشاف تلك العيوب بالقلب بين الأسبوع 16-18 من الحمل. إلا أن الوقت الأمثل لإجراء الفحص الاستكشافي لعيوب القلب هو ما بين الأسبوع 20-22 من الحمل حيث يمكن فحص تركيب قلب الجنين بصورة واضحة و جلية بالموجات فوق الصوتية في أكثر من 90% من الحالات. لكن يجب أن ندرك صعوبة فحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية نتيجة لعدة عوامل منها فسيولوجياً الجنين المختلفة عن الوضع العادي و بالتالي تأثر تدفق الدم خلال صمامات القلب و الثقوب بالقلب و عدم القدرة على تحديد وضعية الجنين بصورة جيدة بالإضافة إلى عدم القدرة على فحص



الجنين سريراً. هذا بالإضافة إلى صعوبة القيام بفحص الجنين المفصل خلال الشهور الثلاثة الأخيرة من الحمل نتيجة التظليل الصوتي (acoustic shadowing) و بدانة الأم و وضع الجنين الإنبطاحي⁽³⁶⁾.

و يمكن لفحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية المساهمة في الاكتشاف المبكر لمتلازمة داون باكتشاف العلامات الناعمة لمتلازمة لكن يبقى دور الفحص الرئيسي هو تحديد طبيعة العيوب الخلقية بالقلب التي قد تحدث بالجنين. و يساعد هذا التقييم كل من الوالدين و الطبيب المعالج في اتخاذ القرارات الأقرب للصواب حيث يعطينا هذا الفحص المبكر إمكانية إنهاء الحمل في حالة وجود عيوب خلقية خطيرة أو إمكانية علاجها داخل الرحم أثناء الحمل إذا كانت أقل حدة، و يمكن علاجها مثل عدم انتظام و تسارع دقات القلب فوق البطني للجنين⁽³⁷⁾. بالإضافة لذلك فيمكن لفحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية من تحديد هؤلاء الأطفال الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية المعقدة التي تحتاج لتواجد الطفل في مركز ذو مستوى رعاية عالية من الدرجة الثالثة المتقدمة و الجهاز بوحدة للعناية المركزة لحديثي الولادة بحيث يحدث انتقال سلس للمولود من الحياة من قبل إلى ما بعد الولادة، بحيث لا يعاني أو يواجه الوليد فترات نقص الأكسجين (hypoxia) أو يعاني من حموضة الدم (الحماض acidosis) و يمكن إعطاؤه العناية الفورية المطلوبة⁽³⁸⁾.

و العلامات الناعمة لمتلازمة داون هي عبارة عن أدلة بالموجات فوق الصوتية يمكن اعتبارها غير طبيعية و وجودها يزيد من خطر حدوث اختلال الصيغة الصبغية للجنين و من حدوث أمراض القلب الخلقية. إلا أن وجود هذه العلامات غير جازم حيث يمكن أن تحدث أيضاً في أجنة طبيعيين دون وجود متلازمة داون أو عيوب خلقية بالقلب. و عادة ما تكون هذه العلامات مؤقتة و عابرة و يمكن الكشف عنها بسهولة خلال الثلث الثاني من الحمل⁽³⁹⁾.

و من بين تلك العلامات الناعمة المرتبطة بمتلازمة داون وجود البؤر عالية الصدى الصوتي بالقلب (Echogenic intracardiac foci (EICF)). و يمكن أن تتواجد تلك البؤر أيضاً في متلازمة باتو (ثلاث الصبغي رقم 13). و هذه البؤر شائعة نسبياً حيث توجد في 4% من حالات الفحص فوق الصوتي للولادة، و يختلف معدل الإصابة بها باختلاف العرق حيث يصل معدل حدوثها أدناه في العرق الأسود بينما يبلغ معدل حدوثها أقصاه بين الآسيويين. و يجب أن ندرك أن هذه البؤر ليس لها أهمية إكلينيكية سريرية أو وظيفية سواء كان ذلك على المدى القصير أو طويل الأجل. لكن تظهر أهميتها من كونها علامة محتملة لشذوذ الكروموسومات⁽⁴⁰⁾. و تظهر هذه البؤر كمناطق منفصلة من الزيادة الصدى (increased echogenicity) في منطقة العضلات الحليمية (papillary muscles). و يمكن أن تتواجد هذه البؤر على شكل بؤرة



واحدة أو متعددة، و غالباً ما تتواجد بالبطين الأيسر (88 ٪ من الحالات) و لكن تتواجد بالبطين الأيمن (5 ٪ من الحالات) كما قد توجد في كلا البطينين في حوالي 7 ٪ من الحالات. و تتميز البؤر المتعددة أو شديدة الوضوح أو الموجودة بالجانب الأيمن أو بكلا البطينين بزيادة خطر حدوث اختلال الصيغة الصبغية للجنين بالمقارنة بتلك الموجود بشكل فردي بالبطين الأيسر⁽⁴¹⁾،⁽⁴²⁾. و هذه البؤر تنشأ نتيجة لتجمع أنسجة على شكل أوتاد فشلت في أن تثقب أو تفتح، و قد تحدث نتيجة لتعزيز و تسمك الأنسجة غير الطبيعية أو نتيجة لتجمع من مجموعة من الأنسجة الليفية عالية الصدى الصوتي. كما انها قد تمثل تكتلات صغيرة حقيقية داخل عضلة القلب⁽⁴³⁾. و كلما زاد حجم العضلات الحليمية بالبطين الأيسر و كلما زاد حجم الأنسجة الليفية كلما زادت القدرة على رؤية هذه البؤر داخل هذه المناطق⁽⁴⁴⁾. على أن القدرة على اكتشاف البؤر عالية الصدى يخضع للاختلافات الشخصية، فيختلف من فني تقني إلى آخر و يخضع للعديد من العوامل الأخرى، منها قدرة الجهاز على تحسين درجة وضوح و بهاء الصورة و منها خبرة التقني الفاحص و طريقة و دقة الفحص نفسها⁽⁴⁵⁾. لذا فإنه للحصول على درجة وضوح عالية مطلوبة لتصنيف درجة البؤر عالية الصدى الصوتي يجب استخدام المحس المناسب (عادة اقل من أو يساوي 5 ميغا هيرتز) مع استخدام بيئة إعدادات مناسبة للفحص. و يمكن تشخيص هذه البؤر بفحص قلب الجنين في منظر الأربع حجرات للقلب. و وضع الجنين من الأهمية بمكان حيث يمكن مشاهدة تلك البؤر بوضوح عندما يكون محس التصوير موجها نحو ذروة القلب (Cardiac apex). و تصنف درجة تلك البؤر عالية الصدى الصوتي بمقارنتها بما حولها من عظام خاصة فقرات العمود الفقري الصدري. فتكون من الدرجة الأولى إذا كانت درجة الصدى الصوتي أقل من تلك الموجودة للفقرات الصدرية حيث تختفي تلك البؤر قبل اختفاء الفقرات الصدرية عند تعديل معاملات الاعداد، و من الدرجة الثانية إذا كانت مماثلة لتلك الموجودة للفقرات الصدرية فتختفي تلك البؤر مع اختفاء الفقرات الصدرية، و من الثالثة إذا فاق صداها الصوتي درجة الصدى الصوتي للفقرات الصدرية حيث تختفي الفقرات الصدرية قبل اختفاء تلك البؤر⁽⁴⁶⁾. و ينبغي التمييز بين تلك البؤر و بين أمراض القلب الأخرى التي يمكن أن تشخص خطأ مع هذه البؤر. و تشمل هذه الحالات: الأورام داخل القلب (rhabdomyomas، مسخ المبيض، الورم الليفي، أورام وعائية)، جلطات البطين (خاصة اذا كانت ملاصقة للعضلات الحليمية في البطين الأيسر)، ضمور الصمامات، وجود هواء داخل حجرات القلب عند وفاة الجنين، تنكس النسيج المرن الليفي لبطانة الشغاف (endocardial fibroelastosis) حيث تكون متعددة و تتواجد على طول سطح الشغاف، تكلس الشرايين الطفولي مجهول المنشأ (idiopathic infantile arterial calcification)، و الالتهابات الفيروسية أو الاضطرابات الأيضية⁽⁴⁷⁾.



و وجود الشريان تحت الترقوة الأيمن في مكان شاذ (aberrant right subclavian artery) هو من بين العلامات الناعمة الأخرى التي كثيراً ما نلاحظ وجودها في أجنة متلازمة داون و عيوب الكروموسومات الأخرى. إلا أنه قد لوحظ وجود هذه العلامة الناعمة في حوالي 1-2% من الأفراد الطبيعيين (من عمر حديثي الولادة إلى سن الرشد) عند تشريح ما بعد الوفاة و تزداد نسبة حدوث هذه العلامة في حالات متلازمة داون لتبلغ نسبة تتراوح بين 9,2-37%⁽⁴⁸⁾. و بالرغم من اعتبار هذه العلامة ذات دلالة ضعيفة لمتلازمة داون، إلا أن وجودها في الثلاث أشهر الوسطى من الحمل هو دافع للقيام بفحص مفصل لعلامات ناعمة أخرى و إمكانية حدوث عيوب خلقية أخرى محتملة⁽⁴⁹⁾.

و إذا اشتبه بوجود متلازمة داون وجب فحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية فحصاً كاملاً لاكتشاف وجود عيوب خلقية تركيبية بالقلب. و يمكن تصنيف تلك العيوب الخلقية بالقلب حسب درجة اكتشافها و حسب درجة خطورتها. والعيوب الخلقية التي يمكن اكتشافها هي تلك التي يتم اكتشافها أثناء الفحص الروتيني لما قبل الولادة متضمناً منظر القلب رباعي الحجرات (four-chamber view) في الأسبوع 18 من الحمل. و تتميز هذه العيوب عادة بإحداث تضخم ملحوظ بعضلة القلب أو بعيب واضح في الوسادة البطينية الأذينية أو اختلاف واضح بين حجم البطينين أو الأذنين أو كليهما. أما تلك العيوب الخلقية التي لا يمكن اكتشافها فهي تلك التي لا يمكن لمنظر القلب رباعي الحجرات في اكتشافها و تشمل العيوب الخطيرة التي تشمل مخارج الدم من كلا البطينين. كما أن من بين تلك العيوب التي من الممكن أن لا يتم اكتشاف ثقب الحاجز بين البطينين أو ضيق الصمام الرئوي أو ضيق الصمام الأبهري أو تضيق الشريان الأبهري⁽³⁷⁾.

أما ما يتعلق بتصنيف العيوب الخلقية بالقلب بحسب شدتها و درجة الخطورة فتقسم تلك العيوب إلى عيوب معقدة و عيوب شديدة الأهمية و عيوب طفيفة. أما العيوب المعقدة فتشمل تلك العيوب التي يوجد بها رتق (atresia) أو ضمور بأحد الصمامات أو حجرات القلب و التي قد تشمل ضمور الجانب الأيسر من القلب (hypoplastic left heart) أو وجود جذع شرياني مشترك (Truncus arteriosus)، أو رتق الصمام الرئوي مع ثقب بالحاجز البطني (pulmonary atresia with ventricular septal defect) أو مخرج بطني مزدوج (a double outlet ventricle). أما عيوب القلب الخلقية شديدة الأهمية فتحدث عندما تكون حجرات القلب الأربعة ذوات حجم طبيعي أو زائد عن الطبيعي و تتواجد صمامات القلب الأربعة و لكنها تحتاج إلى تدخل مثل خلل التنسج للصمام الثلاثي الشفريات (tricuspid valve dysplasia) أو خلل ابشتين (Ebstein Anomaly)، أو عيب وسادة الشغاف الكامل و الشديد الأهمية

(complete AVSD)، أو ثقب كبير بجدار البطينين، أو عيب وسادة الشغاف الغير كامل، أو ثقب في الجدار بين الأذنين (ASD)، أو القناة الشريانية السالكة (PDA)، أو تضيق صمام الأهر الشديد، أو تضيق الصمام الرئوي الشديد، أو تضيق في الشريان الأهر، أو عيوب اتصال الأوردة الرئوية الكامل (total anomalous pulmonary venous connection)، أو رباعية فالوت. و تعتبر عيوب القلب الخلقية من النوع الطفيف عندما لا تحتاج هذه العيوب علاج أو تدخل مثل وجود ثقب صغير بين البطينين أو تضيق بسيط في الصمام الأهر أو الصمام الرئوي. وإذا كان هناك أكثر من عيب خلقي بالقلب فإن العيب الخلقي يصنف حسب العيب الأكثر شدة و خطورة. و هناك استثناءان اثنان من هذا التصنيف، فإن تنكس النسيج المرن الليفي لبطانة الشغاف (endocardial fibroelastosis) يُصنف على أنه معقد بينما تصنف عيب وسادة الشغاف الكامل (complete AVSD) على أنها شديدة الأهمية (50).

و هناك تصنيف آخر لعيوب القلب الخلقية طبقاً لخطورة و شدة العيب وضعه الدكتور شاو و زملاؤه حيث حدد خمس درجات بناءً على فحص الجنين بالموجات فوق الصوتية: قلب طبيعي، قلب ذو عيوب طفيفة، قلب ذو عيوب قلبية بسيطة، قلب ذو عيوب قلبية معتدلة، و قلب ذو عيوب قلبية معقدة. أما العيوب الطفيفة فهي تلك التي لا تحتاج لأي تدخل مثل استمرار الثقب البيضاوي بين الأذنين (persistent foramen oval) أو تضيق الشرايين الرئوية الطرفية المنعزلة (isolated peripheral pulmonary stenosis)، أو قوس الأهر ذو المظهر غير الطبيعي (abnormal looking aortic arch)، أو تقوس الأهر البسيط للجهة اليمنى، أو تعرج القناة الشريانية السالكة دون انسداد (tortuous ductus without obstruction)، أو تضخم بسيط في البطين الأيمن مع أو بدون ارتجاع في الصمام ثلاثي الشفرات (ارتجاع بسيط في أفصي درجاته). أما العيوب القلبية البسيطة فهي تلك التي تعالج تماماً بالعلاج الدوائي مثل الثقب في الجدار بين البطينين أو الأذنين أو تضيق بسيط بالشريان الأهر. أما عيوب القلب المتوسطة فهي تلك التي يمكن تصحيحها جراحياً بإجراء عمليات جراحية منخفضة المخاطر مثل رباعية فالوت و تضيق شريان الأهر و عيب وسادة الشغاف أو تبديل الشرايين الرئيسية الكامل. أما العيوب القلبية المعقدة فهي تلك التي يمكن اصلاحها بالتدخل الجراحي لكن مع مخاطر عالية من المضاعفات و تلك التي تحتاج لإجراء عملية فونتان مثل مخرج البطين الأيمن المزدوج (double outlet right ventricle (DORV)، تبديل الشرايين الرئيسية المصحوب بتضيق الصمام الرئوي، تضيق الصمام الرئوي الحرج، و الحالات الأخرى التي تحتاج لإجراء عملية فونتان مثل الرق الرئوي مع الحاجز بين البطينين سليم (pulmonary atresia with intact ventricular septum)، بطين وظيفي واحد (functional single ventricle)، و متلازمة ضمور



القلب الأيسر. و هناك تصنيف آخر طبقاً لمعامل خطورة التدخل الجراحي لكن هذا التصنيف يعيبه وجود تفاوت كبير بين المؤسسات في تصنيف معامل الخطورة كما أن هذا التصنيف يتطلب تغييراً دائماً وفقاً للتطورات المستقبلية في العلاج الجراحي (51، 52).

و للمعاينة المثلى للقلب، فمن الأفضل توجيه ذروة قلب الجنين نحو الجدار الأمامي لبطن الأم. و للحصول على صورة مثلى بالموجات الصوتية للقلب يجب استخدام تعديلات ضبط التقنية المناسبة مثل البؤرة الصوتية المناسبة و اختيار التردد المناسب و قوة الإشارة و قوة تكبير الصورة و الدقة الزمنية، و التصوير التوافقي و استخدام معاملات الدوبلر المناسبة. و للترجمة السليمة للصور التي تم الحصول عليها يجب فهم دقيق لتشريح قلب الجنين، سواءً كان ذلك لتشخيص العيوب الخلقية أو لتأكيد سلامة القلب. و تبعاً للمبادئ التوجيهية للمعهد الأمريكي للموجات فوق الصوتية في الطب فإن فحص قلب الجنين يجب أن يشمل تصوير قوس الأبهر و قوس القناة (ductal arch)، و منظر القلب رباعي الحجرات (four-chamber view)، و الوريد الأجوف السفلي، و قناة مخرج البطين الأيسر (LVOT)، و قناة مخرج البطين الأيمن (RVOT)، و منظر قلب المقطع القصير (short-axis views)، و الوريد الأجوف العلوي (53).

و بالنسبة للأجنة ذات العيوب الخلقية الشديدة فإن التشخيص الكامل يتطلب نهج مقطعي تتابعي مشابه لطرق الفحص فيما بعد الولادة (54). و الخطوة الأولى لدراسة قلب الجنين هو معرفة و تحديد موقع القلب و تحديد إذا ما كان موقعه في الوضع الصحيح (situs solitus) و ذلك بتحديد وضع حجرات القلب والأوعية الدموية الرئيسية حيث يكون الوريد الأجوف السفلي في الأمام و إلى اليمين من العمود الفقري و يكون الشريان الأبهر في الخلف و إلى اليسار من العمود الفقري في الوضع الطبيعي. و يمكن معرفة الوضع الصحيح لأعضاء البطن بوجود فقاعات هواء المعدة على اليسار و وجود الكبد على اليمين. أما إذا كان الوضع مقلوباً (situs inversus) تكون هناك صورة نمط (صورة طبق الأصل) و لكنها معكوسة (mirror image) حيث يكون الشريان الأبهر على يمين الوريد الأجوف السفلي. أما في الوضع الغامض (situs ambiguous) فيتواجد كلاً من الشريان الأبهر و الوريد الأجوف السفلي في نفس الجانب من العمود الفقري في حالة التصاوغ الأيمن (right isomerism) بينما في حالة التصاوغ الأيسر يتواجد الشريان الأبهر في خط المنتصف في حين يظهر الوريد الأجوف السفلي في مظهر متقطع (interrupted IVC) (55). و لتحديد موضع القلب و محوره فيقع القلب في الحالة الطبيعية في الجانب الأيسر من الصدر بينما تشير ذروة القلب إلى اليسار (levocardia). أما في القلب المتيمن (dextrocardia) يتواجد



القلب في الجانب الأيمن من الصدر بينما تشير ذروة القلب إلى اليمين، و بينما في القلب المتوسط (mesocardia) يقع القلب في المركز و تشير ذروته للأمام. و ينبغي التمييز بين ازاحة القلب لليمين (Dextroposition) و بين تيمن القلب (dextrocardia) حيث ان القلب يحتفظ باتجاه محوره لليساار في حالة الإزاحة لليمين نتيجة لأسباب خارج القلب مثل وجود فتق حجابي او تكيس الرئة الغدوماني (pulmonary cystic adenomatoid malformation) او الانصباب البلوري (pleural effusion) (38، 56).

و منظر القلب رباعي الحجرات هو منظر أساسي لفحص القلب. و هو فعال في مسح قلب الجنين قبل الولادة حيث يمكنه اكتشاف 43-96% من العيوب الخلقية بقلب الجنين. حيث أن لديه ميزة استخدام أضلاع الجنين كنقطة مرجعية خارجية تضمن للفاحص أنه قد أخذ المقطع التصويري في المجال المناسب. و يجب أن نرى ضلع واحد كامل حول الصدر على الأقل إذا أردنا أن نحصل على منظر القلب رباعي الحجرات السليم. على أنه يجب أن نعرف أن هذا المنظر يختلف قليلاً عن نفس المنظر فيما بعد الولادة حيث أنه أكثر أفقية نتيجة لكبر حجم الكبد النسبي في الجنين عنه في الوليد. و يمكن لهذا المنظر أن يظهر الأذنين والبطينين بالإضافة إلى الصمامات الأذينية بطينية فضلاً عن الحواجز البطينية و الأذينية (57). و تزداد فرص اكتشاف العيوب الخلقية بالقلب إذا ما تم فحص مخارج البطينين بالإضافة لمنظر القلب رباعي الحجرات و لكن هذا الفحص هو أكثر صعوبة و تحدياً من الفحص بواسطة منظر القلب رباعي الحجرات بمفرده (58). و الفحص الدقيق و الشامل لمخرجي البطين الأيسر (LVOT) والأيمن (RVOT) يزيد من حساسية اكتشاف العيوب. بدلاً عن ذلك، فإنه يمكن الحصول على مجموعة شاملة من خمسة محاور مقطعية قصيرة المحور. و يمكن رؤية مخرج البطين الأيسر عن طريق إمالة المجس بزاوية 45° من منظر القلب رباعي الحجرات متعامداً على الحاجز البطيني. و يتيح هذا المنظر رؤية الشريان الأبهر من بدايته خارجاً من مخرج البطين الأيسر مع رؤية الأوعية الدموية الرئيسية المتفرعة منه للرأس و الرقبة من الجهة الأخرى. كما يمكن الحصول على رؤية مخرج البطين الأيمن عن طريق إمالة إضافية للمجس بنفس الاتجاه مع اهتزاز لطيف للمجس من منظر مخرج البطين الأيسر. و يمكن رؤية الشريان الرئوي خارجاً من البطين الأيمن منقسماً إلى فروعه الرئيسية. و يمكن مشاهدة الشريان الرئوي الأيسر و القناة الشريانية السالكة بينما يمكن مشاهدة الشريان الأبهر الصاعد مركزياً ملفوفاً بالبطين الأيمن و الشريان الرئوي. كما يمكن أيضاً الحصول على مجموعة شاملة من خمسة محاور مقطعية قصيرة المحور عن طريق إمالة المجس من أعلى أو من أسفل بدءاً من منظر القلب رباعي الحجرات، بينما يكون الحاجز البطيني موازياً لشعاع الموجات فوق الصوتية و العمود الفقري للجنين (54). و يمكن رؤية مخرج البطين الأيمن و الشريان الرئوي في عرض المحور القصير الأكثر رأسياً أثناء مجراه حول الأبهر. و بالرغم من صغر تفريعات



الشريان الرئوي إلا أنه ما زال بالإمكان رؤيتها وتحديدها. كما يمكن تحديد القناة الشريانية السالكة و تتبعها حتى الأهر النازل (descending aorta). و مع توجيه المجس لأسفل و بصورة أكثر أفقيةً من هذا المجال يمكن ملاحظة كلا البطينين و الصمامات الأذينية بطينية (AV valves) الخاصة بهما. و تتميز هذه المناظر بقدرتها على اكتشاف عيوب القلب المخروطة الجذعية (conotruncal abnormalities) و التي يمكن بسهولة تفويت رؤيتها في المناظر الروتينية. بالرغم ن ذلك فلا يجب إجراء تشخيص بناءً على الفحص في مجال واحد.

يتميز قلب الجنين بأن البطين الأيمن و الأيسر تقريباً لهما نفس الحجم بالإضافة إلى أن قطر الشريان الرئوي أكبر من قطر شريان الأهر بحوالي 10%. و يمكن قياس حجم البطينين باستخدام مبدأ سيمبسون بالفحص ثنائي الأبعاد. و من بين القياسات الهامة نسبة البطين الأيمن إلى البطين الأيسر (RV/LV)، و سمك جدار البطين الأيسر، و قطر الأذين الأيسر، و قطر الشريان الرئوي، و قطر جذر الأهر (aortic root diameter). و يجب أن تراعي هذه القياسات عمر الجنين و الذي يمكن تحديده بقياس القطر بين جداري الجمجمة (biparietal diameter) أو عن طريق قياس طول الجنين. و تفيد مثل هذه القياسات في تشخيص ضمور البطين (الأيمن أو الأيسر) و تشخيص تضخم عضلة القلب الذي قد ينتج عن العديد من العيوب الخلقية بما فيها انصباب التامور (pericardial effusion)، أو تمدد الأوعية الدموية، أو ضعف عضلة القلب، أو أورام بالقلب. و يمكن بآلية الحركة (M-mode) أن نعرف حركة قلب الجنين، و معدل نبض القلب، و درجة تسمك الجدران، و حجم حجرات القلب، و حركة الصمامات بل و حركة عضلة القلب مما يعطينا معلومات عن سمك الجدران و معامل تقصير البطين (ventricular shortening fraction). أما دراسة وظيفة المحور الطولي للجنين فقد تلقي بعض الضوء على وظيفة الشغاف (endocardial function) و التي تفيد في الاكتشاف المبكر لتغيرات نقص التروية (ischemic changes) قبل حدوث تأثيرات واضحة من تنكس النسيج المرن الليفي لبطانة الشغاف (endocardial fibroelastosis) حيث يمكن اكتشافها بالموجات فوق الصوتية. هذا بالإضافة إلى أنَّ الدوبلر يمكنه اكتشاف تدفق الدم خلال الأوعية الدموية من خلال غرف القلب ، و هياكل الأوعية الدموية، و عيوب الحاجز (59-63).

و لقد أوضح دكتور كلور و زملاؤه أن أجنة متلازمة داون يعانون من خلل في وظائف القلب بصرف النظر عن وجود عيوب خلقية بالقلب أم لا. كما أوضح وجود دلالات لزيادة العبء على القلب سواء العبء القبلي أو العبء البعدي (increased preload and afterload) و ضعف القلب الانقباضي في الثلاث شهور الأولى من الحمل ثم بعد ذلك ضعف القلب



الانقباضي. و لقد أوضح الباحثون انخفاض شديد في سرعة تدفق الدم خلال الموجة (أ) للصمام ثلاثي الشفرت و نقص أيضاً في سرعة تدفق الدم خلال صمام الأهر في الأجنة ذوي متلازمة داون بالمقارنة بالأجنة الطبيعيين. بالإضافة لذلك أوضح هؤلاء الأطباء زيادة في نسبة أ/يه خلال الصمام ثلاثي الشفرت (TV-E/A ratio) و زيادة معامل تنبض القناة الوريدية للأوردة و نقص بذروة سرعة تدفق الدم خلال الصمام الرئوي. و علاوة على ذلك أوضح الباحثون بعض الدلائل على اعتلال وظيفة البطين الأيسر الانقباضية مثل انخفاض حجم النبضة القلبية (stroke volume) و زيادة مؤشر أداء عضلة القلب (myocardial performance index) (64).

يمكن تصوير عيب وسادة الشغاف في منظر القلب رباعي الحجرات بطريقة أسهل من تصوير ثقب بحدار الأذنين الأولي (ASD primum) لذا فإن تشخيص ثقب بحدار الأذنين الأولي يجب أن يؤخذ في الاعتبار إذا لوحظ وجود خلل في جزء من الحاجز الأذيني قرب الصمامات الأذيني بطينية (الحاجز الأولي). و انفتاح الصمامات الأذيني بطينية أثناء انقباض القلب يجعل عيب وسادة الشغاف الكامل و الكبير أكثر وضوحاً في منظر القلب رباعي الحجرات بينما أثناء انقباض القلب يمكن رؤية الحاجز الأذيني و الحاجز البطيني بوضوح سواء كان أعلى أو أسفل الصمامات الأذيني بطينية المغلقة مما يجعل تشخيص هذا العيب ممكناً في وقت مبكر من أواخر الثلث الأول من الحمل. و يمكن للدوبلر الملون (Color flow Doppler) أن يوضح اختلاط تدفق الدم في منطقة الثقب الأولي بالحاجز الأذيني و في الصمامات الأذيني بطينية ذات خلل التنسج (dysplastic AV valves) أو خلال الثقب في الحاجز البطيني. كما يمكن أن يظهر عدم وجود فصل بين مدخل الدم للبطين الأيمن و البطين الأيسر أثناء انقباض القلب، مما ينتج عنه تكوين العلامة الكلاسيكية "H". كما يمكن للدوبلر الملون اكتشاف وتقييم درجة الارتجاع في الصمامات الأذيني بطينية ذات خلل التنسج و التي قد تكون درجتها من الشدة لتكون كافية لإحداث هبوط بقلب الجنين مع حدوث استسقاء (65).

فحص القلب بالموجات فوق الصوتية القلب عبر الصدر:

بالرغم من أنه يوصى بأن يفحص الأطفال ذوي متلازمة داون بالموجات فوق الصوتية في الشهر الأول بعد الولادة إلا أن قيمة و أهمية هذا الفحص الروتيني ما زال محل جدال. و مع ذلك فإن الفحص البدني وحده لا يكفي لاكتشاف عيوب القلب و الأوعية الدموية لحديثي الولادة لمتلازمة داون. لذا يجب أن تؤخذ في الاعتبار الفوائد المحتملة للتشخيص المبكر في سياق الفحص البدني و الذي قد يساعد في تحديد الحاجة إلى فحص القلب بالموجات فوق الصوتية أثناء فترة ما بعد الولادة. و ينبغي عمل



فحص كامل بالموجات فوق الصوتية على القلب في جميع الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون قبل الشروع في إجراء أي تدخل جراحي (66، 67).

و يمكن لفحص القلب بالموجات فوق الصوتية أن يمدنا بمعلومات تشريحية و وظيفية واقعية و غير تداخلية (non-invasive) شاملة و بتكلفة منخفضة نسبياً. و يمكن للموجات فوق الصوتية الحصول على نافذة جيدة يمكن من خلالها فحص الوليد بسهولة أكثر وضوحاً و أكثر مما تكون عليه في أي مرحلة عمرية أخرى نتيجة لانخفاض التداخل الناتج عن وجود الهواء بالأنسجة الرئوية مما يؤثر على درجة اختراق الموجات فوق الصوتية لها بالإضافة إلى أنه في هذا العمر يكون القلب و الأوعية الدموية الرئيسية أقرب ما يكون للمحس. و ينبغي إجراء فحص القلب بالموجات فوق الصوتية بطريقة مرتبة و منتظمة مع اتباع المناظر التقليدية شاملة منظر يسار القص (left parasternal) و منظر ذروة القلب (apical) و منظر ما تحت الضلوع (subcostal) و منظر ما فوق القص (suprasternal) و يستكمل الفحص باستخدام الدوبلر (الدوبلر الملون (color Doppler) و الدوبلر النابض (pulsed Doppler) و الدوبلر مستمر الموجة (continuous wave Doppler)). و يمكن لفحص القلب بالموجات فوق الصوتية عبر الصدر اكتشاف العيوب الخلقية في معظم الحالات. و يمكن أيضاً أن تحدد مستوى تحويل تدفق الدم داخل القلب ودرجته و اتجاهه، و يمكن التأكد منها عن طريق حقن المحلول الملحي و الذي يعمل و كأنه صبغة تناقضية (contrast) تستطيع توضيح التحويلة. حيث يتم حقن ملل ليتر واحد من المحلول الملحي المخلوط بالدم (حيث يعطي كثافة أكبر و تأثير أكثر لفترة طويلة من تلك التي تنجم عن استخدام المحلول الملحي المحرك وحده) بسرعة كبيرة في وريد طرفي و ذلك أثناء فحص القلب بالمنظر رباعي الحجرات. و ظهور الانعكاسات الصوتية الواضحة لفقااعات الهواء الموجودة بالسائل داخل البطن الأيمن و داخل الأذين الأيسر بنفس الوقت يوثق و يؤكد وجود تحويلة لتدفق الدم من جانب الأذين الأيمن لجانب الأذين الأيسر للقلب و ذلك لأن فقاعات الهواء المحدثّة نتيجة للتحريك السريع للسائل الملحي لا تستطيع عبور الأنسجة الرئوية بالتالي تساعد على تصوير الجانب الأيمن من القلب. و إذا ما حقنّا هذا السائل الملحي في وريد يصب مباشرة في الوريد الأجوف السفلي يمكن أن يعطي نتائج أفضل (68، 69).

و يمكن للموجات فوق الصوتية تقييم وظائف القلب. على سبيل المثال يمكن تقييم وظائف القلب الانقباضية عن طريق قياس معامل القذف للبطين الأيسر (left ventricular ejection fraction) و معامل التقصير البطيني (fraction shortening) و حجم النبضة (fraction shortening) و معامل النبضة (stroke index) و مقدار خرج القلب



(cardiac output) و معامل القلب (cardiac index). أما وظائف القلب الانبساطية فيمكن تقييمها بقياس سرعة تدفق الدم خلال مدخل البطين الأيسر أو عن طريق قياس سرعة تدفق الدم خلال الصمام الميترالي (حيث تكون سرعة التدفق أثناء الجزء الأول من انبساط القلب (تسمى موجة أ) أكبر في الحالات الطبيعية من سرعة تدفق الدم أثناء الجزء الأخير من انبساط القلب (و تسمى موجة أ) و أيضاً عن طريق دراسة سرعة تدفق الدم في الأوردة الرئوية. أما قياس وظائف القلب الإجمالية فيمكن مثلاً قياس وظيفة البطين الأيسر عن طريق قياس معامل تاي (Tei index). و هذا المعامل هو المعامل الأول الذي تم استخدامه لقياس وظائف القلب الشاملة متضمنة وظائف القلب الانبساطية و الانقباضية حيث يتدهور أو يتحسن إذا تم تغيير في كلاً من وظائف القلب الانبساطية أو الانقباضية (70).

و يتميز التقييم الكمي لحجم و وظائف البطين الأيمن بصعوبته نظراً لتركيبه الهندسي المعقد و موقعه التشريحي تحت عظمة القص بالإضافة للتربق الشديد (heavy trabeculation) لحجرة البطين الأيمن مع صعوبة في تحديد طبقة الشغاف. إلا أن الفحص بالموجات فوق الصوتية ثنائية الأبعاد (و الأحداث أيضاً ثلاثية الأبعاد) يمكن بسهولة أن تمدنا بمعلومات قيمة عن حجم و وظيفة البطين الأيمن. فمثلاً توسع البطين الأيمن مقارنة بحجم البطين الأيسر هو علامة على ضعف البطين الأيمن. هذا بالإضافة إلى أن الحركة الغير طبيعية للحاجز بين البطينين و معامل الانحراف هو مؤشر و مقياس للضغط الزائد على البطين الأيمن. كما أن معامل تيه (Tei index) و الانحراف الانقباضي لحلقة الصمام ثلاثي الشفرات (tricuspid annular plane systolic excursion) كلاهما يتناسبان جيداً مع وظيفة البطين الأيمن (71).

و يمكن للموجات فوق الصوتية على القلب تقييم وجود و شدة ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي الشائع نسبياً في حديثي الولادة لمتلازمة داون عنه في حديثي الولادة دون متلازمة داون. كما يتيح لنا الدوبلر من تقييم و تقدير كلاً من ضغط الدم الانقباضي و الانبساطي للشريان الرئوي. فيمكننا تقييم ضغط الدم الانقباضي للشريان الرئوي عن طريق قياس الارتجاع بالصمام ثلاثي الشفرات حيث يمثل فارق الضغط بين البطين الأيمن و الأذين الأيمن. و يتساوى تقريباً الضغط الانقباضي للشريان الرئوي مع ضغط الدم الانقباضي في البطين الأيمن في حالة عدم وجود تضيق في مخرج تدفق الدم من البطين الأيمن (stenosis of the RV outflow tract) مما يجعلنا عادة ما نقيس ضغط الدم الانقباضي للشريان الرئوي باستخدام التقنيات التي تقيس ضغط الدم الانقباضي للبطين الأيمن (72).



بالإضافة إلى ذلك، فإن فحص القلب بالموجات فوق الصوتية هو أداة مفيدة لمتابعة الحالات و تقييم نتائج العلاج. و بالمثل، فإن له دور أبعد من ذلك حتى في حالة عدم وجود أمراض القلب الخلقية. حيث يمكن لفحص القلب بالموجات فوق الصوتية من اكتشاف وجود انصباب التامور (pericardial effusion) في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون و نقص نشاط الغدة الدرقية (hypothyroidism). و لقد تم وصف تلك الظاهرة في عدد من الحالات حيث أوضح دكتور أناه و زملاؤه على سبيل المثال وجود ارتباط مركب لتصاحب متلازمة داون مع نقص نشاط الغدة الدرقية و انصباب غشاء التامور (73).

و لقد أوضح فحص القلب بالموجات فوق الصوتية أيضاً وجود ضعف في أداء عضلة القلب أحياناً في أطفال متلازمة داون حتى في حالة غياب عيوب خلقية أو تركيبية أو هيكلية بالقلب. فلقد اثبتت عدد من الدراسات حدوث هذا الضعف في أفراد متلازمة داون. و لقد أوصت هذه الدراسات بوجوب فحص القلب بالموجات فوق الصوتية قبل السماح لأفراد متلازمة داون بالانخراط في ممارسة الرياضة أو قبل إخضاعهم لإجراء أي تدخل جراحي حتى في عدم وجود أمراض تركيبية بالقلب (74، 75).

التوصيات:

من المستحسن فحص القلب بالموجات فوق الصوتية للأطفال الذين يعانون من متلازمة داون في الحالات التالية:

1- في الشهر الأول بعد الولادة لجميع الأطفال حديثي الولادة ذو متلازمة داون.

2- قبل أي عملية جراحية في القلب.

3- للمتابعة بعد جراحة القلب.

4- التقييم التتابعي المستمر لارتفاع ضغط الدم بالشريان الرئوي.

5- قبل الخضوع لإجراء عملية جراحية رئيسية غير قلبية.

6- قبل المشاركة في ممارسة الرياضة البدنية.



الاستنتاج:

فحص القلب بالموجات فوق الصوتية يلعب دوراً هاماً في الكشف عن كل من العيوب الخلقية التركيبية أو الوظيفية في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون. و يمكن أن يساعد فحص قلب الجنين بالموجات فوق الصوتية في التعرف المبكر لمتلازمة داون عن طريق الكشف عن العلامات الناعمة لمتلازمة داون، و لكن يبقى دورها الرئيسي في تحديد طبيعة مشاكل القلب بدقة إذا ما تم الاشتباه بوجود المتلازمة في الجنين. كما أن فحص القلب بالموجات فوق الصوتية بعد الولادة يكون إلزامياً في الشهر الأول بعد الولادة لجميع حديثي الولادة ذوي متلازمة داون. كما يجب أيضاً القيام به قبل أي تدخل جراحي بالقلب و في المتابعة المستمرة بعد جراحة القلب.

المراجع:

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890–900. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01886-7. PMID: 12084585
2. Asof Salih. Congenital Heart Disease in Children with Down Syndrome: Experience of Kurdistan of Iraq. Duhok Med J. 2011;5 (2): 24-33.
3. Seale A, Shinebourne EA. Cardiac problems in Down syndrome. Current Paediatrics. 2004; 14:33–38. DOI: 10.1016/j.cupe.2003.09.005.
4. Freeman, S. B., Taft, L. F., Dooley, K. J., Allran, K., Sherman, S. L., Hassold, T. J., Khoury, M. J., Saker, D. M. Population based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet 1998;80:213–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19981116)80:3<213::AID-AJMG6>3.0.CO;2-8. PMID: 9843040
5. Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. J Perinat Med. 2004;32(2):168-70. DOI: 10.1515/JPM.2004.030 PMID: 15085894
6. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010 Oct;169(10):1195-9. doi: 10.1007/s00431-010-1200-0. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20411274
7. Benjamin W. Eidem, Carolyn Jones, Frank Cetta. Unusual Association of Hypertrophic Cardiomyopathy with Complete Atrioventricular Canal Defect and Down Syndrome. Tex Heart Inst J. 2000; 27(3): 289–291. PMID: 11093415
8. Al-Jarallah AS. Down's syndrome and the pattern of congenital heart disease in a community with high parental consanguinity. Med Sci Monit. 2009 Aug;15(8):CR409-12. PMID: 19644417



9. Chéhab G, Chokor I, Fakhouri H, Hage G, Saliba Z, El-Rassi I. Congenital heart disease, maternal age and parental consanguinity in children with Down's syndrome. *J Med Liban*. 2007 Jul-Sep;55(3):133-7. PMID: 17966733
10. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Sherman SL. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008 Mar;10(3):173-80. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181634867. PMID: 18344706
11. Abbag FI. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi Med J*. 2006 Feb;27(2):219-22. PMID: 16501680
12. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, Karaman B, Omeroglu RE, Dindar A, Aydogan U, Başaran S, Ertugrul T. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol*. 2008 Oct; 63(5):585-9. PMID: 19014001
13. Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, de Maria Garcia F, Castañeda AR. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young*. 2005 Jun; 15(3):286-90. PMID: 15865831
14. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Sep; 56(9):894-9. PMID: 14519277
15. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J, Walker AM, Nixon GM. Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with Down syndrome and sleep disordered breathing. *Sleep*. 2012 Sep 1; 35(9):1269-75. DOI: 10.5665/sleep.2084. PMID: 22942505
16. King P, Tulloh R. Management of pulmonary hypertension and Down syndrome. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011 Dec; (174):8-13. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02823.x. PMID: 22171818
17. Banjar HH. Down's syndrome and pulmonary arterial hypertension. *PVRI Review* 2009;1:213-6. DOI: 10.4103/0974-6013.57752
18. Fudge JC Jr, Li S, Jaggars J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, Welke KF, Jacobs ML, Li JS, Pasquali SK. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*. 2010 Aug; 126(2):315-22. doi: 10.1542/peds.2009-3245. PMID: 20624800.
19. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart*. 2003; 89: 806–814. DOI:10.1136/heart.89.7.806 PMID: 12807866
20. Aanhaanen WT, Moorman AF, Christoffels VM. Origin and development of the atrioventricular myocardial lineage: insight into the development of accessory pathways. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91: 565–577. DOI: 10.1002/bdra.20826. PMID: 21630423
21. Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, Rossier J, Personnaz L, Créau N, Bléhaut H, Robin S, Delabar JM, Potier M C. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down. *Am J Hum Genet*. 2007 September; 81(3): 475–491. DOI:10.1086/520000 PMID: 17701894



22. Prandini P, Deutsch S, Lyle R, Gagnebin M, Delucinge VC, Delorenzi M, Gehrig C, Descombes P, Sherman S, Dagna Bricarelli F, Baldo C, Novelli A, Dallapiccola B, Antonarakis SE. Natural gene-expression variation in Down syndrome modulates the outcome of gene—dosage imbalance. *Am J Hum Genet* 2007; 81:252-63. DOI:10.1086/519248. PMID: 17668376
23. Ripoll C, Rivals I, Yahya-Graison EA, Dauphinot L, Paly E, Mircher C, Ravel A, Grattau Y, Bléhaut H, Mégarbane A, Dembour G, de Fréminville B, Touraine R, Créau N, Potier MC, Delabar JM. Molecular Signatures of Cardiac Defects in Down Syndrome Lymphoblastoid Cell Lines Suggest Altered Ciliome and Hedgehog Pathways. *PLoS One*. 2012; 7(8): e41616. DOI: 10.1371/journal.pone.0041616. PMID: 22912673
24. Casas C, Martínez S, Pritchard MA, Fuentes JJ, Nadal M, Guimerà J, Arbonés M, Flórez J, Soriano E, Estivill X, Alcántara S. Dscr1, a novel endogenous inhibitor of calcineurin signaling, is expressed in the primitive ventricle of the heart and during neurogenesis. *Mech Dev*. 2001 Mar; 101(1-2):289-92. DOI:10.1016/S0925-4773(00)00583-9. PMID: 11231093
25. Lange AW, Molkentin JD, Yutzey KE. DSCR1 gene expression is dependent on NFATc1 during cardiac valve formation And colocalizes with anomalous organ development in trisomy 16 mice. *Dev Biol* 2004;266:346-60. DOI: 10.1016/j.ydbio. 2003. 10.036. PMID: 14738882
26. Fuentes JJ, Pritchard MA, Planas AM, Bosch A, Ferrer I, Estivill X. "A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart". *Hum. Mol. Genet*. 1996; 4 (10): 1935–44. DOI: 10.1093/hmg/4.10.1935. PMID: 8595418.
27. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM, Celle L, Spinner NB, Zackai E, Pettenati MJ, Van Riper AJ, Vekemans MJ, Mjaatvedt CH, Korenberg JR. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med*. 2001 Mar-Apr; 3(2):91-101. DOI: 10.1097/00125817-200103000-00002. PMID: 11280955.
28. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, Grubert F, Erdman C, Gao MC, Lange K, Sobel EM, Barlow GM, Aylsworth AS, Carpenter NJ, Clark RD, Cohen MY, Doran E, Falik-Zaccai T, Lewin SO, Lott IT, McGillivray BC, Moeschler JB, Pettenati MJ, Pueschel SM, Rao KW, Shaffer LG, Shohat M, Van Riper AJ, Warburton D, Weissman S, Gerstein MB, Snyder M, Korenberg JR.. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul 21;106(29):12031-6. doi: 10.1073/pnas.0813248106. PMID: 19597142.
29. Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJ, Dooley KJ, Willour VL, Sherman SL. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Nov 15;140(22):2501-5. DOI: 10.1002/ajmg.a.31494 . PMID: 17036335
30. Maslen CL. Molecular genetics of atrioventricular septal defects. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:205–210. DOI: 10.1097/00001573-200405000-00003. PMID: 15096951
31. Rupp PA, Fouad GT, Egelston CA, Reifsteck CA, Olson SB, Knosp WM, Glanville RW, Thornburg KL, Robinson SW, Maslen CL.. Identification, genomic organization and mRNA



- expression of CRELD1, the founding member of a unique family of matricellular proteins. *Gene* 2002;293:47-57. DOI: 10.1016/S0378-1119(02)00696-0 PMID: 12137942
32. Zatyka M, Priestley M, Ladusans EJ, Fryer AE, Mason J, Latif F, Maher ER. Analysis of CRELD1 as a candidate 3p25 atrioventricular septal defect locus (AVSD2). *Clin Genet* 2005; 67: 526-8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00435.x. PMID: 15857420
 33. Torfs CP, Christianson RE. Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome. *Epidemiology*. 1999 May;10(3):264-70. PMID: 10230836
 34. Khoury MJ, Erickson JD. Can maternal risk factors influence the presence of major birth defects in infants with Down syndrome? *Am J Med Genet*. 1992 Aug 1;43(6):1016-22. PMID: 1415327
 35. Bean LJH, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 October; 91(10): 885–893. DOI: 10.1002/bdra.22848. PMID: 21987466
 36. Johnson B, Simpson LL. Screening for congenital heart disease: A move toward earlier echocardiography. *Am J Perinatol*. 2007;24(8):449-456. PMID: 17992711
 37. M. Abu-Harb, J. Wyllie, E. Hey, S. Richmond, C. Wren. Antenatal diagnosis of congenital heart disease and Down's syndrome: the potential effect on the practice of paediatric cardiology. *Br Heart J*. 1995 August; 74(2): 192–198. doi: 10.1136/hrt.74.2.192. PMID: 7547001.
 38. Caserta L, Ruggeri Z, D'Emidio L, Coco C, Cignini P, Girgenti A, Mangiafico L, Giorlandino C. Two-dimensional fetal echocardiography: where we are. *J Prenat Med*. 2008 Jul;2(3):31-5. PMID: 22439025
 39. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal aneuploidy. *Lancet*; 1992;340:704–7. DOI: 014067369292240G. PMID: 1355807
 40. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:460-2. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00138.x. PMID: 11005111
 41. Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance. *Obstet Gynecol Survey*. 2000;55(3):303–11. PMID: 10804537
 42. Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD, Ingardia CJ.. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac foci: feasibility, reliability, and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(2):123–7. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00206.x. PMID: 11117080
 43. Bronshtein M, Jakobi P, Ofir C. Multiple fetal intracardiac echogenic foci: not always a benign sonographic finding. *Prenat Diagn*. 1996; 16:131-5. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199602)16:2<131::AID-PD823>3.0.CO;2-Q . PMID: 8650123



44. Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricles of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:92-94. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05020092.x. PMID: 7719874
45. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2001 Oct;20(10):1053-63. PMID: 11587012
46. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J, Michaud J, Byers S, Boutin N. Sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci in a population at low risk of aneuploidy. *J Clin Ultrasound*. 2003 Jan;31(1):31-8. DOI: 10.1002/jcu.10127. PMID: 12478650
47. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23:1130-1140 . [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90031-W](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(92)90031-W). PMID: 1398642
48. Willruth AM, Dwinger N, Ritgen J, Stressig R, Geipel A, Gembruch U, Berg C. Fetal aberrant right subclavian artery (ARSA) - a potential new soft marker in the genetic scan? *aschall Med*. 2012 Dec;33(7):E114-8. DOI: 10.1055/s-0029-1245935. PMID: 21614745
49. Paladini D, Sglavo G, Pastore G, Masucci A, D'Armiento MR, Nappi C. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Feb;39(2):191-5. DOI: 10.1002/uog.10053. PMID: 21793087
50. Abu Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994;71:3-7. DOI: 10.1136/adc.71.1.3 PMID: 8067789
51. Choi EY, Lee CH, Yoon MJ, Han ES, Hong JS, Jung YS, Choi JY. Impact of fetal diagnosis of congenital heart disease on parents. *Korean J Pediatr* 2006;49:1073-8. DOI: 10.3345/kjp.2006.49.10.1073.
52. Seulgi Cha, Gi Beom Kim, Bo Sang Kwon, Eun Jung Bae, Chung Il Noh, Hong Gook Lim, Woong Han Kim, Jeong Ryul Lee, Yong Jin Kim, Jung Yun Choi. Recent Trends in Indications of Fetal Echocardiography and Postnatal Outcomes in Fetuses Diagnosed as Congenital Heart Disease. *Korean Circ J*. 2012 December; 42(12): 839–844. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.12.839. PMID: 23323122
53. American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM). AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. Laurel, MD: AIUM; 2010. Available at: <https://www.smfm.org/attachedfiles/fetalEchoaiumsmfm.pdf>. Accessed October 25, 2010.
54. John M Simpson. Impact of fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol*. 2009 Jan-Jun; 2(1): 41–50. DOI: 10.4103/0974-2069.52806. PMID: 20300268
55. Carvalho JS, Ho SY, Shinebourne EA. Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities: A logical approach to diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:105–11. DOI: 10.1002/uog.1970. PMID: 16041685
56. Luigi Caserta, Zaira Ruggeri, Laura D'Emidio, Claudio Coco, Pietro Cignini, Alessandra Girgenti, Lucia Mangiafico, Claudio Giorlandino. Two-dimensional fetal echocardiography: where we are. *J Prenat Med*. 2008 Jul-Sep; 2(3): 31–35. PMID: 22439025



57. Silverman NH, Golbus MS. Echocardiographic techniques for assessing normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Jan;5(1 Suppl):20S-29S. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80140-6 .PMID: 3880776
58. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, Hecher K, Munoz H, Nelson T, Paladini D, Yagel S; ISUOG Fetal Echocardiography Task Force. ISUOG consensus statement: What constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:239–42. DOI: 10.1002/uog.6115. PMID: 18663769
59. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:223–233. DOI: 10.1007/s00246-003-0588-y PMID: 15360115.
60. Naderi S, McGahan JP. A primer for fetal cardiac imaging: a stepwise approach for 2-D imaging. *Ultrasound Q* 2008; 24:195–206. DOI: 10.1097/RUQ.0b013e3181862b84. PMID: 18776813
61. Allan LD, Joseph MC, Boyd EG, Campbell S, Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982;47: 573±83. DOI: 10.1136/hrt.47.6.573. PMID: 7082505
62. Stamm ER, Drose JA. The fetal heart. In: Rumack CA, Wilson SR, Charboneau WJ, eds. *Diagnostic ultrasound*, 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, 1998:1123–1159
63. Gardiner HM. Fetal echocardiography: 20 years of progress. *Heart* 2001;86 (Suppl II): ii12±ii22. DOI: 10.1136/heart.86. PMID: 11709530
64. Clur SA, Oude Rengerink K, Ottenkamp J, Bilardo CM. Cardiac function in trisomy 21 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Feb; 37(2):163-71. DOI: 10.1002/uog.8819. PMID: 20814928
65. Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart*. 2006 Dec;92(12):1879-85. DOI: 10.1136/hrt.2006.093344 PMID: 17105897
66. Ghaffar S, Lemler MS, Fixler DE, Ramaciotti C. Trisomy 21 and congenital heart disease: effect of timing of initial echocardiogram. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 Jan-Feb;44(1):39-42. DOI: 10.1177/000992280504400104 PMID: 15678229
67. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 2002 Dec 1;113(3):238-41. DOI: 10.1002/ajmg.10803. PMID: 12439890
68. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics (2001). Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011; (128):2; 393 -406. DOI: 10.1542/peds.2011-1605. PMID: 21788214
69. Fineman, JR. ; Heymann, MA. ; Morin, FC. (2001). Fetal and postnatal circulations : pulmonary and persistent pulmonary hypertension of the newborn, In : Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adult, Allen, HD, Gutgesell, HP, Clarck, EB, Driscoll, DJ. (Ed.), pp. 41-63, Lippincot Williams & Wilkins, ISBN 0-683-30742-8, Philadelphia, USA.
70. The Terminology and Diagnostic Criteria Committee of The Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Standard measurement of cardiac function indexes. *J Med Ultrasonics*. 2006 33:123–127. DOI: 10.1007/s10396-006-0100-4



71. Cho YK, Ma JS. Right ventricular failure in congenital heart disease. *Korean J Pediatr.* 2013 Mar;56(3):101-6. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.3.101. PMID: 23559970
72. Suesaowalak, M.; Cleary, JP. & Chang, AC. Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease. *World J Pediatr.* 2010 Feb; 6(1):13-31.. DOI: 10.1007/s12519-010-0002-9.
73. Anah MU, Ansa VO, Etiuma AU, Udoh EE, Ineji EO, Asindi AA. Recurrent pericardial effusion associated with hypothyroidism in Down Syndrome: a case report. *West Afr J Med.* 2011; 30(3): 210–213. PMID: 22120489.
74. Russo MG, Pacileo G, Marino B, Pisacane C, Calabrò P, Ammirati A, Calabrò R. Echocardiographic evaluation of left ventricular systolic function in the Down syndrome. *Am J Cardiol.* 1998 May 15;81(10):1215-7. PMID: 9604950
75. Al-Biltagi M, Serag AR, Hefidah MM, Mabrouk MM. Evaluation of cardiac functions with Doppler echocardiography in children with Down syndrome and anatomically normal heart. *Cardiol Young.* 2012 Apr 26:1-7. DOI: 10.1017/S1047951112000613. PMID: 22717046.