T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN OLGULARDA METABOLİK ASİDOZU ÖNGÖRMEDE NON-STRES TEST(NST)VE DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (USG)'NİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Zühre AYTAÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN OLGULARDA METABOLİK ASİDOZU ÖNGÖRMEDE NON-STRES TEST(NST)VE DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (USG)'NİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Zühre AYTAÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Zühre AYTAÇ'a ait ''İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Olgularda Metabolik Asidozu Öngörmede Non-Stres Test (NST) Ve Doppler Ultrasonagrafi'nin (USG) Tanısal Değeri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nadi KESKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
(Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun / / Tarih ve …/ Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç.Dr.Melih VELİPAŞAOĞLU'na ,Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ'e, Dr.Öğr.Üyesi, Elçin TELLİ'ye, emeğini esirgemeyen ve herzaman sabırla bana yol gösteren, "abim" diyebileceğim kıymetli Perinatoloji Yandal Uzmanımız Op.Dr.Zafer BÜTÜN'e, Anabilim Dalındaki arkadaşlarıma, sonsuz sevgi ve sabrıyla arkamda duran hayatımdaki tüm kararlarıma saygı gösteren, sonuçları ne olursa olsun her zaman beni destekleyen, kendime güvenimi her daim tazeleyen ve bana güveni hiç eksilmeyen, biricik, minicik annem Beyhan GENÇSOY'a, hergünümü bilmecelerle doldurup okullarımı, araştırmayı bana sevdiren rahmetli anneannem Ulviye GENÇSOY'a, eğitimimde deskteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman inandığım ve doğru bildiklerimi savunmam gerektiğini bana ilke olarak öğreten başta sevgili dayılarım olmak üzere biricik aileme teşekkür ederim

ÖZET

AYTAÇ Z. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Olgularda Metabolik Asidozu Öngörmede Non-Stres Test (NST) Ve Doppler Ultrasonagrafi'nin (USG) Tanısal Değeri ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Amaç: İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) olan olgularda metabolik asidozu öngörmede non-stres test (NST) ve doppler ultrasonografinin(USG) kullanımı ve bu yöntemlerin öngördüğü perinatal sonuçlarının araştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışma Ocak 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangzi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve İUBK tanısı alan ve takibi hastanemizde yapılan 106 hastanın gözlemi ile gerçekleştirildi. Hastalar, anne karnında büyüme kısıtlılığı olan olguların doğum zamanına kadar; doppler USG, NST sonuçları, doğum sonrasında kord kanından alınan kan gazı parametreleri, yenidoğan yoğun bakımda kalış takip ve nedenleri ile değerlendirildi. **Bulgular:** İntrauterin büyüme kısıtlılığı**;** erken başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı (EB-İUBK) ve geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı (GB-İUBK) olarak ayrılmıştır. Doppler ve NST sonuçlarına göre incelenmiştir. İUBK ile takip edilen olgularda NST/Doppler USG sonuçlarına göre, preeklampsi etyolojisi, metabolik asidoz, RDS, oligohidroamnios açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. EB-İUBK ile GB-İUBK arasında da NST, yoğun bakımda kalış süresi ve oligohidroamnios açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. NST/Doppler USG sonuçlarına göre, yenidoğan yoğun bakımda kalış süreleri metabolik asidoz gelişimi, erken gestasyonel haftada doğum olması ve tahmini fetal doğum ağırlığı (EFBW) <3. persentilin altında olması ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. NST ile doppler sonuçları arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Doppler anormal olmasıyla düşük Apgar skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NST/Doppler gruplarının anormal sonuçları ile yenidoğanların entübasyon ihtiyacı ve erken sepsis gelişmesi arasıda anlamlı bir ilişki bulunmuştur. **Sonuç:** İUBK, EB ve GB olarak iki ayrı grupta değerlendirilmesi, arteriyal ve venöz doppler ultrason ve NST ile izlenmesi, hasta yönetimi, doğum zamanlaması ve perinatal morbidite-mortalite öngörülmesi açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İUBK, NST, UA doppleri, MCA doppleri, metabolik asidoz

ABSTRACT

AYTAÇ Z. Diagnostic Value of Non-Stress Test and Doppler Ultrasound in Predicting the Metabolic Acidosis in Cases with Intrauterine Growth Restriction Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, ESOGU Thesis of Specialty in Medicine, Eskişehir, 2021. Objective: To predict metabolic acidosis using non-stress test (NST) and Doppler ultrasound in intrauterine growth restriction (IUGR) cases and to examine the perinatal results based on these methods. **Material and Method:** This prospective study was carried out between January 2019 and April 2020 in 106 IUGR cases admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University. IUGR cases were analyzed using Doppler ultrasound and NST results and cord blood parameters. **Results:** IUGR was classified as early-onset (EO) and late-onset (LO) cases. Analyses were performed using Doppler and NST results. Based on NST and Doppler ultrasound results, no statistically significant difference was found between IUGR cases in terms of preeclampsia etiology, fetal metabolic acidosis, respiratory distress syndrome and oligohydramnios. Moreover, there were no statistically significant differences observed between EO-IUGR and LO-IUGR in terms of NST, hospitalization time in neonatal intensive care unit (NICU), and presence of oligohydramnios. With regard to time of hospital stay in NICU, a statistically significant relationship was relevant between NST/Doppler results, development of fetal metabolic acidosis, birth in early gestational week, and estimated fetal birth weight (EFBW) <3%. A statistically significant relationship was found between NST and Doppler ultrasound results. The association between abnormal doppler results and the presence of low Apgar scores was statistically significant. Moreover, abnormal results of NST/Doppler groups were correlated with adverse perinatal outcomes defined as early sepsis development and need for neonatal intubation. **Conclusion:** Evaluation of IUGR in two groups as EO and LO using arterial/venous ultrasound and NST would be useful in patient management, delivery planning, and predicting the perinatal morbidity and mortality.

Key Words: IUGR, NST, UA Doppler,MCA Doppler, metabolic acidosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı	3
2.2. Terminoloji	3
2.3. Normal fetal büyüme ve patofizyolojisi	4
2.4. Fetal dolaşım	6
2.5. Fetal oksijenizasyon	10
2.6. İntrauterin büyüme kısıtlılığında hipoksi	10
2.7. Plasental histopaoloji	11
2.8. Fetal distress	11
2.9. Fetal monitorizasyon: Non-stres test (NST)	13
2.9.1. Normal kardiyotokografi paternleri	13
2.9.2. Patolojik kardiyotokografi paternleri	13
2.10. İntrauterin büyüme kısıtlılığında klinik tiplendirme: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı	18
2.10.1. Erken başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı	19
2.10.2. Geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı	19
2.11. Etyoloji	21
2.11.1. Maternal hipertansif durumlar	21
2.11.2. Maternal otoimmün hastalıklar	22
2.11.3. Maternal trombofili	22

Sayfa

2.11.4. Maternal yaşam tarzı 23
2.11.5. Terapötik ajanlar 23
2.11.6. Malnütrisyon 24
2.11.7. Çevre kirliliği 24
2.11.8. Enfeksiyon hastalıkları 24
2.11.9. Fetal anöploidi 24
2.11.10. Genomik "İmprinting" ve uniparental disomi 25
2.11.11. Fetal malformasyonlar 25
2.11.12. Perinatal enfeksiyon 26
2.11.13. Preterm doğum 26
2.11.14. Çoğul gebelikler 26
2.11.15. Plasental etyoloji 27
2.12. İntrauterin büyüme kısıtlılığında perinatal mortalite ve morbidite 27
2.13. İntrauterin büyüme kısıtlılığının belirlenmesi 28
2.13.1. Gestasyonel yaşın belirlenmesi 29
2.13.2. Uterus fundus yüksekliği 29
2.13.3. Ultrasonografi 30
2.13.4. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan olgularda doppler ultrason kullanımı 30
2.13.5. Umblikal arter (UA) doppler ultrasonu 31
2.13.6. Orta serebral arter doppler ultrasonu 33
2.13.7. Duktus venozus doppler ultrasonu 34
2.14. Yenidoğan Metabolik Asidozu 36
3.GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. Çalışma grubu ve çalışma prosedürü 37
3.2. İstatistiksel yöntem ve analizler 38
4.BULGULAR 40
5.TARTIŞMA 62
6.SONUÇ 70
KAYNAKLAR 72

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Karın çevresi
ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği *(The American College of Obstetricians and Gynecology)*
AEDF	Diyastol sonu akım kaybı (*Absent End Diastolic Flow)*
AGA	Gestasyonel yaşa göre normal gelişim *(Appropriate for Gestational Age)*
APA	Antifosfolipid antikor
BPD	Biparietal çap
BPP	Biyofizik profil
CTG	Kardiyotokografi
CPR	Serebroplasental akım oranı
CRL	Baş-popo mesafesi
CS	Sezaryen
DA	Duktus arteriozus
DV	Duktus venozus
EB-İUBK	Erken başlangıçlı İntrauterin büyüme kısıtlılığı
EFM	Elektronik fetal monitorizasyon
EBFW	Tahmini fetal doğum ağırlığı
FGK	Fetal gelişim kısıtlılığı
FL	Femur uzunluğu
FO	Foramen ovale
GB-İUBK	Geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı
İUBK	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
İVC	İnferior vena kava

HC Baş çevresi

HV Hepatik ven

NST Non-Stres Test

NEK Nekrotizan enterokolit

MCA Orta serebral arter

PI Pulsatilite indeksi

PIGF Plasental büyüme faktörü

PVD Pulmoner vasküler direnç

RI Rezistans indeksi

RCOG Kraliyet Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği *(The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*

RDS Respiratuar distres sendrom

REDF Ters diyastol sonu akım *(Reverse End Diastolic Flow)*

SAT Son adet tarihi

S/A Sistolik/ atrial akım

S/D Sistolik akım/ diyastolik akım

sFlt-1 Soluble fms benzeri tirozin kinaz-1 (*Soluble fms-like tyrosine kinase-1*)

SGA Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı *(Small for gestatinal age)*

SOGC Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (*Society of Obstetricians and Gynecology of Canada)*

SSS Santral sinir sistemi

UA Umblikal arter

UPD Uniparental disomi

UtA Uterin arter

VKİ Vücut kitle indeksi

YBÜ Yoğun Bakım ünitesi

ŞEKİLLER

Sayfa

1. Fetal dolaşım şeması 9

2. Umblikal arter akım formları 32

3. MCA normal beyin koruyucu etkide akım formları 34

4. Duktus venozus sagittal kesitte umblikal ve inferior vena cava arasındaki anatomik pozisyonu 35

5. Duktus venozus dopplerinde normal ve patolojik akım formları 36

6. Hasta akış şeması 38

TABLOLAR

	Sayfa
1. Fetal kalp hızı paternlerinin tanımlamaları	14-15
2. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı intrauterin fetal büyüme kısıtlılığının *Delphi* prosedürüne göre tanımlaması	18
3. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığının *Delphi* prosedürüne göre farkları	20-21
4. Anneye ilişkin bilgilerin dağılımı	41
5. Yenidoğana ilişkin bilgilerin dağılımı	42
6. Doppler ultrason bulgularının dağılımı	43
7.Yenidoğan yoğun bakımda kalış bilgileri	45
8 NST ile yoğun bakımda kalma ilişkisinin değerlendirilmesi	46
9.NST ile kan gazı PH, laktat ve baz eksisi ilişkinin değerlendirilmesi	47
10.NST ile kan gazı PH ilişkisinin değerlendirilmesi	47
11.PH ile yoğun bakımda kalma ilişkisinin değerlendirilmesi	48
12.NST ile doppler ilişkisinin dağılımı	48
13. NST ile doppler grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	49
14. Doppler ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	50
15. Doppler ile Apgar 1.dk ve Apgar 5.dk grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	51
16. NST ve Doppler gruplarına göre bebeklerin yoğun bakımda kalma oranlarının değerlendirilmesi	52
17. NST ve Doppler sınıflaması ile entübe takip edilen yenidoğanların ilişkisinin değerlendirilmesi	53
18. NST ve Doppler sınıflaması ile sepsis ve RDS ilişkisinin değerlendirilmesi	54
19. NST ve Doppler sınıflaması ile preeklampsi ilişkisinin değerlendirilmesi	55
20.Doğum haftası ile yoğun bakımda kalma, entübe ve PH grup arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	56

Sayfa

21.EFBW persentil grupları ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 57
22.NST-Doppler gruplarına göre yoğun bakımda kalış sürelerinin değerlendirilmesi 58
23.İUBK ile NST, doppler ve yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 59
24. Oligohidroamnios ile NST, doppler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 60

GRAFİKLER

Sayfa

1. NST ile yoğun bakımda kalma ilişkisi 46
2. NST ile doppler grupları arasındaki ilişki 49
3. Doppler ile yoğun bakımda kalma arasndaki ilişkinin değerlendirilmesi 50
4. Doppler gruplarına göre Apgar 1. ve 5. dakika değerlendirilmesi 51
5. NST ve doppler gruplarına göre yoğun bakıda kalma oranlarının değerlendirilmesi 52
6. NST ve doppler grupları ile entübe edilerek takip edilen yenidoğanların ilişkinin değerlendirilmesi 53
7. NST ve doppler grupları ile sepsis ve RDS ilişkisinin değerlendirilmesi 54
8. Doğum haftası ile yoğun bakımda kalma grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 56
9. Doğum haftası ile entübe edilme grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 57
10. EFBW persentil grupları ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 58

1.GİRİŞ

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), gebeliklerin %5-7 sinde gözlenen perinatal mortalitenin yüksek olduğu önemli bir obstetrik sorundur. İntrauterin büyüme kısıtlılığı, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) aynı anlamda kullanılmaktadır. (1, 2)Terminolojisi, etyolojisi, tanı kriterleri, yönetim seçenekleri ve doğum zamanlaması ile ilgili ortak görüş eksiklikleri vardır. Öncelikli olarak fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüs ile gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı fetüs (SGA) ayrımının yapılabilmesi önemlidir. SGA biyometrik ölçümü gestasyonel haftasına göre geri kalmış ve genellikle beklenen doğum ağırlığı (EFBW) ya da ultrasonda karın çevresi (AC) %10 persentilin altında kalan fetüsler için kullanılan bir terimdir. İUBK tek bir biyometrik ölçüm ile değerlendirilememekte ve genellikle genetik olarak büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsler için kullanılan bir terimdir ve perinatal kötü sonuçlarla karakterizedir.(3-6) İUBK; intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve mortalite, kısa ve uzun dönemde nörogelişimsel gerilik, uzun dönemde kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi görülen sekellerde artış gibi birçok kötü perinatal ve neonatal sonuç ile ilişkili olması sebebiyle bu faktörlerin tanımlanması önemlidir.(7, 8)

Obstetrisyenin öncelikli amacı; risk grubundaki ve önlenebilir perinatal komplikasyonları olan gebelikleri erkenden saptamak olmalıdır. Kötü intrauterin koşullara sahip fetüsün kendi büyüme hızına ulaşamamasına yol açan gebelikler de bu yüksek riskli gruplardan birisidir. Normal büyüme hızına sahip olanlarla karşılaştırıldıklarında fetal büyüme kısıtlılığına sahip olan yenidoğanlar perinatal mortalite açısından 6-10 kat daha fazla risk altındadırlar.(9) İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin perinatal mortalite oranı 120/1000'e kadar yükselmektedir ve anomalili infantlar çıkarıldığında bu oran 80/1000 olduğu görülmüştür.(9)

İUBK olan fetüslerde neonatal morbidite riski (Respiratuar distres sendromu(RDS), nekrozitan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama(İVK), kronik akciğer hastalıkları, erken sepsis, hipotermi, hipoglisemi gibi)artmıştır.(9). Erişkin dönemde de hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve inme bunlara örnek olarak gösterilebilir.(10)

İntrauterin büyüme kısıtlılığının etyolojik faktörlerine aşina olmak, risk sahibi gebelerin belirlenmesine ve erken tanı almalarına olanak sağlayacaktır. Erken

tanı ve optimal yönetim ile minimal perinatal komplikasyon hedeflenmelidir.(11)

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde doğum zamanına karar vermek multıdisipliner yönetim gerektiren ve karmaşık bir süreçtir.(12)

Çalışmamızda intrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin prenatal yapılan non-stres test, umblikal arter, orta serebral arter, duktus venozus akım bulgularının doğum zamanlamasına katkısının ve kordon kan gazı değerleri ve sonrasında metabolik asidoza bağlı yenidoğan yoğun bakımda kalma ihtiyacı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

İntrauterin büyümr kısıtlılığı tüm gebeliklerin %5-10 etkilemektedir ve perinatal mortalitenin ikinci en sık sebebidir. Ölü doğumların yaklaşık %30 unun nedeni intrapartum asfiksi ve prematüre doğumdur.(13) Gelişmiş ülkelerde canlı doğumların %3-10 kadarı ve gelişmekte olan ülkelerde ise %15-20 kadarı düşük doğum aralıklıdır, ayrıca düşük doğum ağırlığının ölü doğumların %69.6'sından, neonatal ölümlerin ise %66.4'ünden sorumlu tutulmaktadır.(14) Preterm ölü doğumların %53'ü ve term ölü doğumların ise %26'sı büyüme kısıtlılığı olan fetüslerdir.(9)

2.2. Terminoloji

1967 yılında *Lubchenco ve ark.*(15) tarafından fetal büyüme kısıtlılığının önemi ilk kez belirtilmiştir. Doğum haftasına göre doğum kilolarının grafikleri çıkarılmış, perinatal mortalite ve morbidite oranları tanımlanmıstır (15, 16)

2020 yılında *The International Society of Ultrasound Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) tarafından düzenlenen "Fetal Gelişim Kısıtlılığı ve Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Olan Fetüslerin Tanı ve Yönetimi" kılavuzunda fetüsün biyometrik gelişimde gestasyonel haftasına göre olması gereken ağırlığın 10. persentilinin altında olması tanımlamakta ancak daha yaygın olarak bilinen tanımı ise AC değerinin ya da EFBW değerinin 10. persentilinin altında olmasını da tanım olarak kabul etmektedir. İUBK tanımlasında ise fetusun genetik olarak tanımlanan büyüme potansiyelinin altında kalması olarak tanımlamakta ve sadece tek bir biyometrik değer ile tanı konulamayacağını belirtmektedir. İki tanımın birbirinden ayrımında temel kriter ise artmış perinatal risk olarak tanımlanmaktadır. (12)

2019 yılında *The American College of Obstetricians and Gynecology* (ACOG) tarafından güncellenen "Fetal Gelişim Kısıtlılığı" kılavuzunda fetal gelişim kısıtlılığını beklenen fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. Persentilin altında olması olarak tanımlamıştır. Small for Gestational Age (SGA) ise doğum tartısı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan yenidoğanlar için tanımlanmıştır.(17)

2013 yılında *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

(RCOG) SGA fetüsler için olan kılavuzunda SGA fetüsü, beklenen fetal ağırlığın veya fetal karın çevresi (AC) ölçümünün 10. persentilin altında oluşu şeklinde tanımlamıştır.(18)

2013 yılında *Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in Intrauterine Growth Restriction* (PORTO) çalışmasında tahmini fetal doğum ağırlığı 5 persentilin altında olması ve umblikal arter pulsatil indeksinin 95 persentilin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.(10)

2013 yılında *Trail of Randomized Umblical and Fetal Flow in Europe* (TRUFFLE) çalışmasında ise abdominal çevrenin 10 persentilin altında olması ve ımblikal arter pulsatilite indeksinin 95 persentilin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.(19)

2013 yılında *Society of Obstetricians and Gynecology of Canada* (SOGC) ise intrauterin büyüme kısıtlılığı klinik kılavuzunda SGA ve İUBK olan fetüsleri tahmini fetal doğum ağırlığı 10. persentilin altında olması olarak tanımlamış; aralarındaki farkı ise İUBK olan fetüslerin patolojik bir sürece maruz kalarak kendi biyolojik büyüme potansiyeline erişemeyen; SGA olanların ise organik bir patolojinin bulunmadığı ve sadece normal biyolojik faktörlere bağlı olarak büyüme aralığının alt sınırında olanlar olarak ortaya koymuştur.(2)

İUBK üzerine bir çok çalışma yapılmış ve hem tanı hem de yönetim açısından kompleks olan bu süreç süreğenliğini korumakta ve çalışmalar devam etmektedir.

2.3 Normal Fetal Büyüme Ve Patofizyolojisi

1976-1985 arasında fetal gelişim hücre büyüme dinamiği üç faza ayrılarak incelenmiştir.(20, 21) İlk faz; gestasyonun ilk 16 haftası boyunca gerçekleşen "*hücresel hiperplazi fazı"* olarak tanımlanmış ve hücre sayısında hızlı artış ile karakterizedir. İkinci faz; hem hücre sayısında hem de boyutunda artışla seyreden ve 32. haftaya kadar devam eden *"hücresel hiperplazi ve hipertrofi fazı"* dır. 32. gestasyonel haftadan sonra olan son faz ise *"hücresel hipertrofi fazı"* dır ve hücre boyutunda hızlı artış görülür. Fetal yağ ve glikojen deposunun büyük çoğunluğu bu son fazda sağlanır. Bu üç hücre büyüme fazına karşılık gelen fetal büyüme oranları sırasıyla 15. haftada 5 g/gün, 24. haftada 15-20 g/gün ve 34. haftada 30-35 gr/gün olarak gösterilmiştir.(22)

Normal bir fetal büyüme için maternal ve fetal plasental kompartmanlar arası iyi bir gelişim gereklidir. İlk trimesterin erken dönemlerinde sitotrofoblastlardan kaynaklanan vililer, desiduayı uterusa bağlayarak plasental yapışmayı gerçekleştirir ve bu da maternal dolaşım ile intervillöz boşluk arası vasküler bağlantıyı sağlar. Böylece plasental ürünleri maternal dolaşıma ulaşır. Plasenta ve maternal komponent arası endokrin ve parakrin mesajlaşma maternal metabolizmanın substrat teminini, plasental perfüzyonun artmasını sağlar böylece plasental büyüme gerçekleşir.(9)

16. gestasyonel haftada maternal mikrovilluslar ve fetal bazal tabaka arasındaki mesafe sadece 4 mikrondur ve pasif difüzyon için direnç çok azdır. Villöz yüzey alanında genişlemeyle aktif transplasental transportun kapasite ve etkinliği artar. Spiral arterlerin ekstravillöz sitotrofoblastlar tarafından invazyonu sonucunda muskuloelastik tabakada progresif bir kayıp söz konusu olur, paralel olarak devamlı villöz vasküler dallanma fetal yüzde de gerçekleşir. Bu durum umblikal ve uterin damarlarda kan akımında belirgin direnç azalmasını sağlayarak düşük dirençli ve yüksek kapasiteli vasküler yataklar oluşmasına neden olur.(9)

Vasküler dirençteki azalma plasentadaki *anjiogenezin* iki kolu ile ilişkilendirilir. İlki, birinci trimester sonu ve ikinci trimester başında gerçekleşen ve vasküler dallanma sayısındaki artışla karakterizedir. İkincisi ise ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başında ortaya çıkar ve ek dallanma oluşmaksızın mevcut plasental vasküler ağın elongosyonu ile sonuçlanır. Bu gelişimler sonucunda termde yaklaşık 600 ml/dk maternal kardiak *output* yaklaşık 12 m^2'lik plasental değişim yüzeyine ulaşır.(9)

Aktif transport edilen başlıca besinlerden, aminoasitler protein sentezi ve kas kütlesinden esas sorumlu iken, glikoz birinci sıradaki oksidatif yakıttır. Glukoz ve daha az oranda da aminoasitler insülin-benzeri büyüme faktörleri aksını tetikleyerek longitudinal fetal büyümeyi uyarırlar. Serbest yağ asitleri ise hücre membranı akışkanlığı ve geçirgenliği için gereklidir ve tromboksanlar, prostaglandinler ve lökotrienler gibi önemli biyoaktif bileşiklerin prekürsörü olarak rol oynarlar.(9)

Plasenta ve fetüsun nihai büyüme potansiyeli genetik olarak önceden belirlenmiştir ve maternal vücut kitle indeksi ve etnik kökenle ilişkilidir. Bu genetik

büyüme potansiyeli olasılıkla diğer maternal, plasental ve fetal faktörlerle daha da modifiye olarak doğumdaki özgün fetal boyutu belirlemektedir. Birtakım olası mekanizma, maternal-plasental-fetal ünitenin kompansatuar kapasitesini etkileyerek fetüsün büyüme potansiyeline erişmesini etkileyebilmektedir.(9)

2.4. Fetal Dolaşım

Fetal dolaşım umbilikal ven (UV) ile plasentadan gelen oksijenize kanın fetüsten umbilikal arterler (UA) aracılığıyla plasentaya geri dönmesi olarak tanımlanır. Düşük Sistemin venöz direnç ve yüksek pulmoner vasküler direnç (PVD) ile karakterizedir. Fetal dolaşım sistemik ve pulmoner dolaşım arasında geçişleri sağlayan fetal şantların [foramen ovale (FO), duktus venozus (DV), duktus arteriyozus (DA)] varlığına bağımlı olup paralel niteliktedir.(23) Fetal kardıyak output yaklaşık %35 kadarı plasental dolaşıma dağılırken benzer kısmı da umblikal venöz sistem aracılığıyla kalbe geri döner.(23)(Şekil-1)

Fetal dolaşımda umblikal venöz kan oksijen saturasyonu acısından en yüksek düzeye sahiptir Umblikal venin intraabdominal kısmında sonra kanın bir kısmı karaciğere portal sinüslere, hepatik sinüsoidlere ordan da hepatik ven aracılığıyla vena cava inferiora giderken diğer kısmı da umblikal veni, vena cava inferiora bağlayan duktus venososa geçer. Duktus venozusun karaciğere verdiği direkt bir dalı yoktur. Ductus venozustan gelen kan da vena cava inferiora dökülür. Vena cava inferiorda böylece iki akım oluşur biri hızlı akımlı ve oksijen saturasyonu yüksek olan duktus venozusun kan akımı iken diğeri ise vena cava inferiorun yavaş venöz kan akımıdır. Umblikal venin pH'ı hemoglobin değeri ve oksijen saturasyonu yaklaşık olarak duktus venozus ile aynı değere sahiptir.(23)

İVC'den kalbe gelen kan (iki akımlı) sağ atriuma girer ve foramen ovalenin konumu nedeniyle sağ atriyum içerisinde daha elektif bir kan akımı sağlanır yani atrium içerisinde dağılım oluşur. Foramen ovale interatrial septumun altına doğru ve İVC girişine nerdeyse bitişik bulunur. Foramenin sefalad kenarı, septum sekundumun kısa kenarı tarafından oluşturulur ve atrial septumun sağ tarafında bulunur ve buna crista dividens denir. Crista dividens'in İVC sağ atrium içerisindeki orifis üzerindeki overriding pozisyonu nedenli ductus venozustan gelen kan foremen ovale aracılığı ile sol atrıuma geçer. Crista dividens bölmesine bağlı olarak anteriorda kalan kısım İVC getirdiği venöz kan olup sağ kan akışı sağlarken posteriorda kalan

kısım da foramen ovale aracılığı ile sol atriuma geçen ductus venozus kan akımını sağlar. İVC'nin getirdiği venöz kan ise sağ atriumdan sağ ventriküle dökülür. Bu anatomik düzenlemeye rağmen İVC'nin DV'ye bağlanmasından sonra tabiki az da olsa oksijenize kan venöz kan ile karışır ancak kesin olarak söylenebilir ki sağ atriumun oksijen saturasyonu sol atriumdan anlamlı sekilde düşüktür.(23)

Ductus venozus aracılığı ile İVC'ye bağlanan umblikal ven kan akımının büyük bir kısmı sol atriuma geçer, sol ventrikül ve ordan asendan aorta aracılığı ile dağılır ayrıca beyin ve myokardiyumu da besleyen umblikal ven kanıdır yani besinden zengin kanın sol ventrikül, myokard ve beyne yönlendirilmesini garantiye alınır. Kanın distribüsyonunun sağlandığı bu süreç *"ayrıcalıklı akım" ("preferential stream")* olarak tanımlanır.(24)

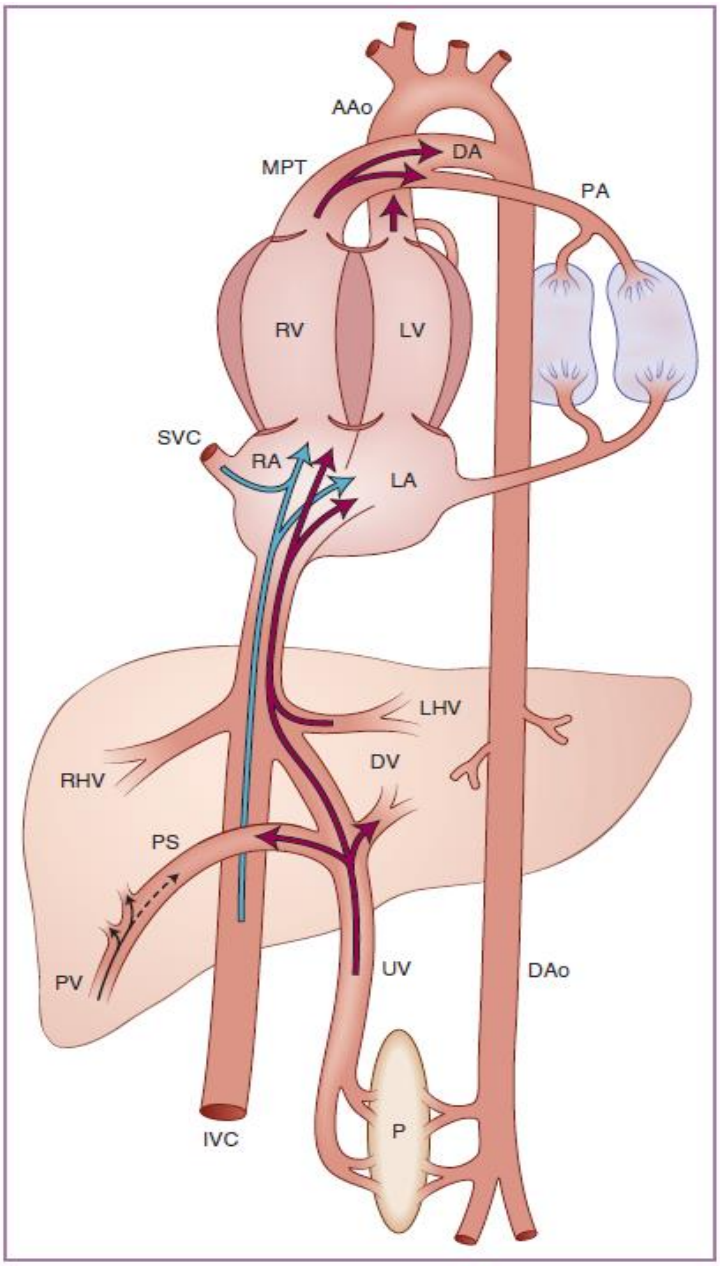
Karaciğerin sol tarafı umblikal ven kanı ile kanlanırken karaciğerin sağ tarafı daha çok düşük oksijen saturasyonlu kan ile kanlanır. Kan ayrıca superior vena cava aracılığıyla da kalbe döner.(23)

Superior vena cavadan gelen kan sağ atriuma ulaşır sağ atrial duvarın posterolateral tarafında bulunan crista interveniens SVC kanını etkili bir şekilde triküspit kapağa doğru yönlendirir. Sol ventriküler myokardiyum kanını taşıyan koroner sinüs de trikuspit kapak ile crista dividens arasından sağ atriuma açılır ve bu kanın akımı da trikuspit kapağa doğrudur. Bu anatomik düzenleme de fetal dolaşım için avantajlıdır böylece desatüre kan doğruca plasentaya yönlendirilmektedir.(23)

Fetal dönemde sağ ventrikül üstünlüğü vardır Pulmoner venöz dönüş sol atriyuma gelir ve İVC sol atriyuma giren kanı ile karışır. Toplam kalp debisinin yaklaşık %65'i alt gövdeye ve plasentaya ulaşır ve torasik İVC ile kalbe geri döner. İVC dönüşünde %40 kadarı foramen ovaleden geçip sol atriuma geri kalan %60'ı sağ ventriküle trikuspit kapak aracılığı ile geçer. Foramen ovaleyi gecen İVC kan miktarı kardiak outputun yaklaşık %27'si kadardır. Bu kan yaklaşık %8 fetal kardiyak outputu temsil eden pulmoner venler ile karışır ve sol ventrikul kardiyak outputunun %35 olmasının nedenidir. Geri kalan %65 kardiyak output sağ ventrikul tarafından sağlanmaktadır(İVC dönüş yaklaşık %40 kardiyak output sağlar; superior vena cava, koroner sinüs).(23)

Sol ventrikülden çıkan kan, asendan aorta aracılığıyla koroner arterleri ve beyni kanlandırır (Sol ventrikül SaO2: %65, PaO2: 20 mmHg). Deoksijenize kan sağ

ventriküle ve pulmoner arterlere geçer (Sağ ventrikül SaO2: %55). Fizyolojik hipoksiye bağlı pulmoner arterler vazokonstrükte ve pulmoner vasküler direnç yüksek, DA dilate ve duktal direnç düşük olduğu için sağ ventrikül debisinin yaklaşık %90'ı vücudun alt yarısını kanlandırmak için DA aracılığıyla desendan aortaya yönlenir, sadece %10- 12 kadarı akciğerlere gider (Desendan aorta SaO2: %60). Terme doğru pulmoner damar yatağı geliştikçe akciğerlere giden kan akımı artsa da bu miktar her zaman DA'ya geçen kandan az olur. Abdominal aorta dan arteria iliaca internanın dalı olan umblikal arterler ile de kan plasentaya geri döner. (23)



Şekil 1-: Fetal dolaşım şeması (23)

*PV: Portal Ven
*IVC:. Inferiorvena Cava
*UV: Umblikal Ven
*DV: Ductus Venozus
*LHV: Sol Hepatik Ven
*RHV: Sağ Hepatik Ven
*PS: Portal Sinusler
*SVC: Superior Vena Cava
*DAo: Desendan Aorta
*RA. Sağ Atrium
*LA: Sol Atrium
*RV: Sağ Ventrikül
*LV: Sol Ventrikül
*DA: Ductus Arteriozus
*MPT: Pulmoner Arterlerin Çikişi
*AAo: Asendan Aorta
*DA: Duktus Arterious
*PA: Pulmoner Arterleri

2.5. Fetal Oksijenizasyon

Gebeliğin üçüncü 3 ayında fetal kan maternal kana göre daha düşük oksijen saturasyonu ve PO_2 değerine sahiptir. Deniz seviyesindeki maternal kandaki oksijen saturasyonu %96 ve PO_2 değeri 100 mm Hg iken umblikal ven ile fetüse taşınan kandaki oksijen saturasyonu ve PO_2 değerleri sırasıyla %81 ve 35 mm Hg dır ve normal aralıktadır. Ancak fetal vasküler dolaşımın yapısına bağlı olarak karaciğer sol lob hariç diğer tüm fetal organlar umblikal venden daha düşük saturasyon ve PO_2 değerlerine sahiptir. Gebeliğin üçüncü 3 ayında fetusun oksijenizasyon miktarı doğum sonunda gelişebilecek ciddi hipoksik durumu belirleyecektir.(23)

Gebelik boyunca fetal oksijenizasyonda progresif bir düşüş söz konusudur umblikal venöz kandaki ortalama PO_2 ve oksijen saturasyonun en yüksek olduğu dönem mid gestasyonel dönemdir.(25)

2.6. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığında Hipoksi

İUBK genellikle düşük umblikal ven oksijen saturasyonu ve PO_2 değerleriyle ilişkilidir. Umblikal arter pulsatilite indeksi normalin 2 SD üzerinde ve anormal fetal kalp hızı paterni olan fetüslerde umblikal ven oksijen saturasyonu ve içeriği fetal viyabilite sınırlarına yakın bulunmaktadır(23).Umblikal damarlardaki fetal kan akımı hızı azalmasıyla, yavaşlayan akım sayesinde transplasental PO_2 dengesini kurabilme şansı daha çok artacağından, umblikal venöz PO_2 değerinde de yükselme olacaktır. (23, 26)

Umblikal ven ve arterdeki akut PO_2 düşüşü durumunda sağlıklı bir fetüs kan akımı santral sinir sistemine (SSS) ve kalbe doğru artırır ancak kalp debisi ve plasental kan akımı sabit kalma eğilimindedir. Akut fetal hipoksi halinde, kalp debisi diğer fetal organlardan SSS ve kalbe doğru yeniden dağıtılır. SSS ve kalbe yönlendirilen kan miktarı hiperbolik olarak artarken arteryel oksijen içeriği düşüş gösterir.(27) Fetal hipoksik durumda oksijenize kanın "ayrıcalıklı akım *(preferential stream)*" ile beyin, kalp, adrenal bezler ve dalak gibi vital organlara yönlendirilmesiyle kas, barsak, böbrek, karaciğer ve benzeri gibi daha az önemli organlardaki kan akımı azaltılır.(28-31) Bu süreçte maternal uterin arter (UtA), fetal umblikal arter (UA) ve orta serebral arter (MCA) ve plasental disfonksiyonun kardiyak etkilerini yansıtan prekordiyal venler (özellikle duktus venozus)

hemodinamik değişikliklere uğrarlar.(32, 33) UA kan akımında direnç artışı ve MCA akımı direncinde azalma gerçekleşir. Yeniden kan akımı düzenlenmesi yapılsa da , SSS ve kalp maksimum perfüzyon seviyelerine ulaştığında bu savunma mekanizması da sınırlanır.(34) Miyokardiyal oksijen desteği maksimum sınırına ulaştığında, miyokardiyum kalınlaşır ve santral venöz basınç artar.(35)

2.7. Plasental Histopatoloji

Anormal plasentasyon gestasyonel bozuklukların bir çoğundan sorumludur.(36) Erken başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı (EB-İUBK) olan fetüslerin plasentalarında infarktüs, koryonik villit, kronik koryoamniyonit, membran nekrozu, artmış nükleuslu eritrositler, artmış sinsisyal düğümlenme, villöz maturasyonda artış ve fetal tromboz gibi histopatolojik özellikler saptanmıştır. Yine bu plasentalarda, insan plasental mezenkimal stromal hücrelerinin *(pMSCs)* neden olduğu endotelyal diferansiyasyonunda azalma ve adiposit diferansiyasyonunda artış potansiyeli gösterilmiştir.(37) Yeterli plasentasyon ve fetal büyümenin sağlanması için Endotelyal progenitor hücrelerde *(EPCs)* gebelik boyunca önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin maternal kandaki seviyesi normal bir gebelikte progresif olarak yükselir; erken gebelikte saptanabilir düzeye ulaşır ancak üçüncü trimesterde daha çok yükselir. İUBK ile komplike olmuş gebeliklerde EPC artışı düzgün olmaz ve bozulmuş olarak saptanır.(38)

Fetoplasental vasküler sistem ve rezistansı yalnızca otonomik unsurlar tarafından değil aynı zamanda lokal fetoplasental endotelyal hücreler tarafınca sentezlenen hümoral mediyatörler tarafınca da regüle edilir. İUBK gebeliklerinde bu mediyatörlerin üretimi vazokonstrüksiyona neden olacak şekilde bozulur. Bununla birlikte bu gebeliklerin plasentaları, damarların terminal fonksiyonel koryonik villilerin içerisine anormal dallanma, incelme ve elongasyon göstermesiyle normal plasental morfolojiden yapısal olarak farklılaşmıştır ve bu da fetoplasental vasküler rezistansta artışa yol açmaktadır.(39) Bu kısır döngüdeki hızlı gelişme fetal gelişim kısıtlılığındaki morbidite şiddeti ve mortaliteyi belirler.

2.8.Fetal Distres

Fetal solunumun anne karnı içerisinde plasenta aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir. Plasenta içerisinde meydana gelen kan akımındaki aksaklıklar, bozulmalar fetusun oksijen ve besin maddelerinin yetersizliğine neden olmakta ve

sonuçta fetusun ihtiyacı olan maddeler taşınamaz ve bunların kullanımıyla ortaya çıkan metabolik artıklar annenin dolaşım sistemine transfer edilemez.(40, 41) Azalmakta olan oksijen seviyesinde enerji oluşturmak zorlaşır ve bunun sonucunda karaciğerde glikojen yıkımı ve anaerobik yolla yağ yıkımı artar, sonuçta meydana gelen prüvik asit ve laktik asit gibi metabolik artıklar birikerek metabolik asidoz gelişir. Bu metabolik asidoz ve hipoksi arttıkça fetüs üzerinde oluşturdukları değişiklikler 'fetal distres' olarak adlandırılır. Bir araştırmaya gore fetal distres, kan akışının ilk olarak hayati organlara yonlendirilmesini sağlayan, fizyolojik bir yanıt ortaya cıkaran fetal asfiksidir.(42) Fetal distres kronik süreçte intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) na ve ilerledikçe fetal asidoz, oligohidramnios, mekonyum aspirasyonu, düşük Apgarlı doğum gibi ciddi sonuçlara yol açar. Plasental kan akımının bozulması, yetersiz plasentasyon, annede kronik veya gebeliğe bağlı hipertansiyona nedeniyle olabilir. Akut olarak kordon sarkması veya basısı, kordon dolanması gibi plasentadan bebeğe giden kan akımının bozulması da fetal distrese neden olabilir.

Annenin kan dolaşımının plasental dolaşımdan kısmen veya tamamen kopmasını tanımlayan ablasyo plasenta da akut veya kronik distres nedenleri arasındadır. Fetüsdaki eritrosit miktarının yetersizliği fetüsun oksijenizasyonunda sorun yaratabilir, bu sebeple fetal anemi de fetal distrese yol açar.

Fetal asfiksiye bağlı gelişen fetal distresin neden olduğu mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi icin once bu durum tanımlanmalıdır. Bu konuyla ilgili calışmalar ozellikle iki kritere odaklanmaktadır. Bunlarin ilki fetal kalp atımı (FKA) izlemidir. Bu yöntem fetal mortalitede azalma sağlanabilmiştir ancak morbidite azalmasına neden olduğuna dair bir çalışma bulunmamaktadır. Fetal kan gazı analizi ile metabolik asidoz değerlendirilmesi de başka bir yöntemdir. Fetal asfiksi durumunda baz açığı -12mmol/lt veya pH 7.12'den daha düşük olmalıdır.(43) pH ve laktat değerleri, normal ve asfiktik yenidoğanlar arasında ayırt edici gücü en iyi olan parametrelerdir.(44) *Suidan ve Young'a*(45) göre umblikal arter laktat değeri doğum sırasında 3.70 mmol/L'ye eşit ya da daha yüksek olursa, bunun spesifite ve sensitivitesi ancak düşük Apgar skoru ya da arteryel pH<7.20 değerleri kadar olabilmektedir.

2.9.Fetal Monitorizasyon: Non-Stres Test (NST)

Sık kullanılan non invaziv bir fetal değerlendirme yöntemidir. 20 dakikalık periyotlar halinde hasta sol yan pozisyonda yatarken yapılır. Fetal kalp atımları gözlenir ve takodinamometreyle uterin kontraksiyonlar yazdırılır ve kaydedilir. En az 15 saniye süreyle en az 15 atımlık artış olması akselerasyon olarak tanımlanır. 20 dakika içerisinde iki akselerasyon gözlenmesi fetusun iyilik halinde olduğunu ve asidemik olmadığını düşündürür. 20 dakika içerisinde sonuçlanamayan NST 40 dakikaya uzatılır ve yine sonuçlanamazsa non-reaktif NST olarak kabul edilir.

2.9.1.Normal Kardiyotokografi Paternleri

• Bazal fetal kalp hızı 110-160 vuru/dakika aralığında olması,

• 20 dakika içerisinde 2 veya daha fazla akselerasyon (15 saniye süreyle en az 15 atımlık artış) olması,

• Bazal variabilite 5-15 vuru/dakika olması,

• Deselerasyon yokluğudur.

2.9.2.Patolojik Kardiyotokografi Paternleri

• Taşikardi

•30dk boyunca kontraksiyonların yarısından fazlasında geç deselerasyon görülmesi

• 30dk'dan daha uzun süre ile variabilite azalmasının saptanması (<5 vuru/dk)

• Persiste eden ağır variabl deselerasyonlar (en az 60 sn. suren ve <60/dk. vuru sayısı olan) veya persiste atipik variabl deselerasyonların varlığı

• Bradikardi görülmesi (en az 2 dakika boyunca süren vuru sayısının <100 /dk. olması)

Doğum süreci içerisinde fetal hipoksiyi belirlemek ve ciddi asfiksi gelişmeden uygun müdahaleleri yerine getirmek fetal monitörizasyonun amacıdır. Fetal kalp atım hızının 110 vuru/dakika altında olması bradikardi olarak tanımlanır. Fetal distress, maternal hipotermi, fetal başın kompresyonu ve hipoksemi gibi birçok değişik nedeni olabilir. Fetal kalp atım hızının 160vuru/dakika üzerinde olması taşikardi olarak tanımlanır. Enfeksiyon, fetal aritimler, anemi ve maternal ateş veya hipertroidi gibi birçok nedenleri olabildiği gibi fetal hipoksiyi kompanse etmek için de gelişebilir.(46-52)

Tablo-1-: Fetal Kalp Hızı Paternlerinin Tanımları (53)

Patern	**Tanım**
***Baseline* (Bazal hız)**	-Ortalama FKH 10 dk'lık sure boyunca dakikada 5 atımlık artışların yuvarlanmasıdır, aşağıdakiler haric; -Periyodik veya epizodik değişiklikler -Belirgin FKH variabilitesi periyodları -Dakikada 25 atımdan daha fazla değişen bazal segmentler (Ortalama 10 dakikalık sure boyunca, en az 2 dakika kadar bir zamanda dakikada 5 atımı geçmeyen değişkenliğin yaşandığı segmentteki kalp hızıdır.) (Akselerasyonlar, deselerasyonlar ve belirgin variabilite haric olmak uzere)
Bazal variabilite	-Bazal hız herhangi 10 dk'lık kısımda en az 2 dakika için olmalıdır. -Dakikada 2 siklus veya daha fazla FKH dalgalanması, -Variabilite gorsel olarak, dakikalık atımlarda zirveden tabana yukseklik olarak nitelendirilir -YOK = Yukseklik değişkenliği belirlenemeyen -MİNİMAL = Yukseklik değişkenliği var ama dakikalık 5 atım veya daha az -ORTA (Normal) = Yukseklik değişkenliği 6-25 atım/dk -BELİRGİN = Dakikada >25 atım
Akselerasyon	-Görsel olarak FKH en son hesaplanan bazalden belirgin artışıdır (başlangıctan zirveye 30 saniyeden az surer) -Akselerasyon suresi, FKH'nın bazalden başlangıç değişim zamanından bazale dönüş zamanı olarak tanımlanır. - 32 haftadan büyük gebeliklerde FKH' nın en az 15 saniye, en cok 2 dakika süreyle ve bazalden en az 15 atımlık bir akselerasyon göstermesidir. -32 haftadan küçük gebeliklerde ise FKH' nın en az 15 saniye, en cok 2 dakika süreyle dakikada 10 atımdan fazla

Tablo-1-: Fetal Kalp Hızı Paternlerinin Tanımları (Devamı) (53)

	akselerasyon göstermesidir. -Uzamış akselerasyon, 2 dakika veya daha fazla ama 10 dakikadan kısa sürer. Eğer bir akselerasyon 10 dk veya fazla sürüyor ise bu bazal hız değişimidir.
Bradikardi	Bazal FKH'ın dakikada 110 atımın altında olmasıdır
Erken deselerasyon	-Uterus kontraksiyonu ile birlikte FKH'ın görsel olarak belirgin olarak (başlangıctan en dip noktaya 30 sn veya daha fazla sürede ulaşıp) azalıp bazale dönmesi -Deselerasyonun en dip noktası kontraksyonun zirvesi ile aynı andadır.
Geç deselerasyon	-Uterus kontraksyonu ile birlikte FKH'ın görsel olarak belirgin olarak (başlangıctan en dip noktaya 30 sn veya daha fazla sürede ulaşıp) azalıp bazale dönmesi -Sırasıyla, deselerasyonun başlangıc, dip ve düzelmesi, kontraksyonun başlangıc, zirve ve sonundan sonra gercekleşir.
Taşikardi	Bazal FKH 'ın dakikada 160 atımın üstünde olması
Variabl deselerasyon	-FKH'ın görsel olarak belirgin bir şekilde aniden azalmasıdır. Başlangıctan dip noktaya iniş suresi 30 saniyeden kısadır. -Azalma dakikada 15 atım veya daha fazla, 15 saniye veya daha fazla fakat 2 dakikadan az sürer.
Uzamış deselerasyon	-FKH'da bazalin altına görsel olarak belirgin azalma -Deselerasyon, dakikada 15 atım veya daha fazla azalma, başlangıctan bazale dönüşü 2 dakika veya daha fazla ama 10 dakikadan az sürer

Komplikasyon görülmeyen bir hastada FKH takibinin doğumun ilk evresinde her 30 dakikada bir, ikinci evresinde her 15 dakikada bir tekrarlanması gerekir.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bir olgunun ilk evrede 15 dakikada bir, ikinci evrede her 5 dakikada bir tekrarlanmalıdır.(52)

Elektronik fetal monitorizasyonun (EFM) etkinliği, intrapartum fetal ölüm, serebral palsi ya da neonatal nöbetler gibi komplikasyonları azaltabilme yeteneğiyle beraber operatif vajinal ya da sezaryen doğum gibi obstetrik girişimler ihtiyacını minimuma indirilmesiyle ölcülmektedir. Doğum sırasında monitorsuz izlem ve EFM'yi karşılaştıran randomize klinik çalışmalar yapılmamıştır.(46, 52)

2008 yılında NICHD, ACOG ve Society for Maternal-Fetal Medicine tarafından yapılan calıştayda fetal kalp atımı paternleri 3 kategoride klasifiye edilmiştir.(54)

Bu kategoriler;

Kategori I (Normal trase- Normal fetal asit-baz dengesi göstergesi)

Kategori II (Belirsiz trase)

Kategori III (Anormal trase- anormal fetal asit-baz dengesinin göstergesi) (54)

Fetal kalp hızı kategorizasyonu(54)

Kategori I: Normal

Aşağıdakilerden hepsi mevcut:

• Bazal hız: 110-160 atım/dk

• Bazal FKH varyabilitesi: normal

• Gec ve varyabl deselerasyonlar: yok

• Erken deselerasyonlar: var veya yok

• Akselerasyonlar: var veya yok

Kategori: II (Belirsiz trase)

Kategori I ve III dışındakilerdir, bu kategoriye ait traseler klinikte karşılaşılan traselerin onemli kısmını oluşturur. Aşağıdakilerden herhangi biri:

Bazal hız

• Varyabilite kaybının eşlik etmediği bradikardi

• Taşikardi bazal FKH varyabilitesi

• Minimal bazal varyabilite

• Tekrarlayan deselerasyonların eşlik etmediği bazal varyabilite kaybı

• Belirgin bazal varyabilite

• Fetal uyarı sonrası akselerasyonların olmaması

•Periyodik ya da episodik deselerasyonlar

• Minimal ya da orta bazal varyabilite ile tekrarlayan varyabl deselerasyonlar

• Uzamış deselerasyon, >2 dk., <10 dk.

• Orta bazal varyabilite ile tekrarlayan gec deselerasyonlar

• Bazale geç dönüş, overshoot ya da shoulder (omuz belirtisi) gibi özellikler taşıyan varyabl deselerasyonlar

Kategori III: Anormal

• Bazal FKH varyabilitesinin yokluğu ve aşağıdakilerden herhangi biri:

• Tekrarlayan gec deselerasyonlar

• Tekrarlayan değişken deselerasyonlar

• Bradikardi

• Sinuzoidal patern

Kategori I kapsamındaki traseler normal olarak değerlendirilmektedir. Yapılan calışmalar bu traselerin fetal metabolik asidemiyle ilişkili olmadığını ve herhangi bir müdahaleye gerek olmadığını göstermiştir.(54)

Kategori II'ye giren traseler takip, değerlendirme ve klinik durumu bütünüyle ele almayı gerektirir. Fetal oksijenizasyonu bozacak durumlar (Örn; ablasyo plasenta, sezaryen sonrası normal doğum takibi, intrauterin büyüme kısıtlılığı), doğum eyleminin evresi ve ilerleyişi açısından değerlendirme gerektirir. Yakın takip eşliğinde resusitasyon yöntemleri denenebilir. FKH trasesi düzelene ya da kategori III'e ilerleyene dek yakın takip sürdürülür. Ancak standart girişimlere rağmen persiste Kategori II traselerde fetüsün ne kadar sureyle takip edilebileceği konusunda veri yoktur.(54)

Kategori III traseler anormal olarak değerlendirilir, çünkü yapılan çalışmalarda bu traseye ait bulguların serebral palsi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopatiye neden olabilecek fetal hipoksik asidemi acısından artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır.(54) Bu nedenle kategori III'e ait traseler gözlendiğinde uteroplasental perfüzyon ve oksijenizasyonu artırmak icin girişimler başlatılırken doğum için hazırlıklar da yapılır.

2.10. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığında Klinik Tiplendirme: Erken Başlangıçlı Ve Geç Başlangıçlı İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) veya intrauterin büyüme kısıtlılığının tek bir sendroma ait olmadığının fark edildiği yıllarda *Rosso ve Winnick* 1974'te yayınladığı makalede ilk defa, özellikle hayvan çalışmalarından elde edilen yeni kanıtlardan da faydalanarak, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan infantların farklı tipleri olduğundan bahsetmiş ve bunları tanımlamıştır.(21) Erken ve geç başlangıçlı İUBK genellikle 32.gestasyonel haftadan önce ve sonra İUBK ortaya çıkması ile ayrılmaktadır.(19) Ayrıca preeklampsi gibi maternal hipertansif hastalıkla giden fetal gelişim kısıtlılığının kötü perinatal sonuçlarını ön görmede doppler ultrason (özellikle de umblikal arter doppleri) gestasyonel yaşa bağlı perinatal komplikasyonları öngörme kriterlerinden daha etkilidir. Erken ve geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı farklı çalışmalar tarafından da ele alınmış ve tanımlanmıştır. Erken ve geç başlangıçlı intrauterin büyüme kısıtlılığı olan olguları ayırırken konjenital anomali yokluğunda kullanılan *Delphi* prosedürü kullanılmıştır. (Tablo-2)

Tablo-2: Erken Başlangıçlı Ve Geç Başlangıçlı İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Tanı Kriterleri (Konjenital Anomali Yokluğunda) (55)

Erken başlangıçlı-İUBK	**Geç başlangıçlı-İUBK**
GA<32 hafta	GA≥ 32 hafta
AC/EFBW <%3persantil veya UA AEDF	AC/EFBW < %3 persantil
VEYA	**VEYA**
1.AC/EFBW<%10persantil ile 2.UtA-PI >%95persantil ve/ ya da 3.UA-PI>%95 persantil	Aşağıdaki 2/3 kriteri karşılaması 1. AC/EFBW<%10persantil 2. AC/EFBW %50 persantil fazla azalma 3. CPR<%5persantil ya da UtA-PI >%95persantil

2.10.1.Erken Başlangıçlı İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

Plasental yetmezlikle daha çok ilişkili bulunmakta ve infant, orantılı olarak küçük olmaktadır.(20) Özellikle spiral arterlerin anormal transformasyonu , maternal vasküler yetmezliğe bağlı plasental akım bozuklukları, patolojik ve multible enfarkt alanlar içeren plasental villuslarla da ilişkilidir. Plasental villuslardaki kronik iskemi nedenli Plasental büyüme faktörü (*PIGF*) sekresyonu bozulur ve sinsityal düğümlerden *Soluble fms benzeri tirozin kinaz-1*(sFlt-1) alınımı artar. Sonuç olarak bu durum sFlt-1/PIGF oranını arttırır ve bu da erken başlangıçlı İUBK'da gebeliğin hipertansif hastalıkları ile ilişkilidir.(56-60) Umblikal arter pulsatilite indeks artışı ile doppler değişiklikleri başlar sonrasında fetal kalp atım hızında değişikliler ve Biyofizik skorlamasında da değişimlere neden olur.(61-63) UtA, UA, MCA ve DV doppler anormallikleri EB-İUBK'da erken tespit edilen değişikliklerdendir ve intrauterine büyüme kısıtlılığından haftalar öncesinden patolojik doppler bulguları ortaya çıkabilir ayrıca şiddetli kardiyovasküler ve metabolik asidoz ortaya çıkmadan da dopplerde akım bozulmaları ortaya çıkabilir. Umblikal arterinde meydana gelen direncin, diyastol sonu akım kaybına ya da dıyastol sonu ters akıma dönüşme hızı da fetal distress hakkında fikir verebilmekte iken, bazen sadece ductus venozus doppler akımda meydana gelen patolojik akımlarla da ortaya çıkabilir.(62-65) Sonuç olarak tüm bu süreçler, çeşitli sebeplerle plasental kan akımdaki bozulma sonucu olarak ortaya çıkar.(62-65) EB-İUBK ile komplike olan gebeliği güvenli olarak uzatabilmek, riskini saptayabilmek için BPP, NST ve arterial ve venöz doppler ultrasonun sinerjik kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır

2.10.2.Geç Başlangıçlı İntrauterin Fetal Büyüme Kısıtlılığı

Vücut uzunluğu ve baş çevresi gestasyonel yaşa göre normal veya sınırda ancak kilo/boy oranı azalmış olan infantlar için kullanılmıştır ve vasküler desteği azalmış bir intrauterin ortamın buna sebep olduğu düşünülmüştür.(21) EB-İUBK'na göre geç başlangıçlı olan plasental patolojiler, oksijenizasyon bozulması ve beslenme ile daha az ilişkilidir.(66, 67) Umblikal arterde ve diğer doppler değerlerinde de değişiklikler nadir olarak görülmesi nedenli etyolojisi belirlenmesi ve tanı koyulması zordur. Bir çok çalışmada MCA PI değerinde azalma ya da MCA PI/UA PI yani CPR da azalma görülmüş ve bunlar kötü perinatal sonuçlarla

ilişkilendirilmiştir.(68) Geç başlangıçlı İUBK da biyofizik skorlamasının intrauterin ölüm olmadan çok kısa bir sürede bozulduğu için yani serebral vazodilatasyon durumunda geç başlangıçlı İUBK takiplerinde biyofizik skorlaması erken başlangıçlı kadar değerli görülmüyor. Geç başlangıçlı İUBK, erken başlangıçlı İUBK'na göre daha hafif olarak görülse de, fetüsün hipoksiye olan duyarlılığı daha fazla olmasına bağlı olarak fetal iyilik hali daha çabuk bozulur. Kötü perinatal sonuçları azaltma adına da daha sık takip gerektiriyor. Geç başlangıçlı İUBK takibinde MCA PI/ UA PI günümüzde en önemli parametre olarak kabul edilmekte ve sadece umblikal arter pulsatilite indeksinin %95 persentilin üzerinde olması durumunda yakın takip önerilmektedir. Yapılan geniş spektrumlu bir çalışmada 34 hafta sonrasında İUBK olan gebeliklerde MCA PI da bozulma ile ölü doğum arasında 5 günden az bir süre olduğunu göstermiştir.(69)

Erken başlangıçlı İUBK -geç başlangıçlı İUBK olanlara göre- daha erken gestasyon haftasında başlamaktadır. Preterm doğum oranları da yine erken başlangıçlı İUBK olanlarda daha yüksektir ve erken başlangıçlı İUBK preterm doğan olan infantlarda, geç başlangıçlı İUBK olan preterm doğanlara göre morbidite riski daha yüksek görülmektedir.(70)

Tablo-3: Erken Ve Geç Başlangıçlı Intrauterin Büyüme Kısıtlılığının Farkları(12)

	EB- İUBK	**GB- İUBK**
Ana klinik zorluk	Yönetim	Tanı alma
Prevelans	%30	%70
Görülen GA	32.hf öncesi	32hf ve sonrası
USG bulgusu	Fetüs çok küçük olabilir	Fetüs çok küçük olmayabilir
Doppler	UA-MCA-DV akım değişimi	Serebral kan akım değişimi (CPR önemli)
BPP	Anormal olabilir	Anormal olabilir
Gebelik ile HT	Sık	Sık değil
Plasental histopatoloji	Zayıf plasental implantasyon+spiral arter	Daha az spesifik plasental değişiklik bulguları

Tablo-3: Erken Ve Geç Başlangıçlı Intrauterin Büyüme Kısıtlılığının Farkları (Devamı) (12)

	anormalliği +maternal vasküler dolaşım bozukluğu ile karakterize	
Hipoksi	Ağır, sistemik kardiyovasküler uyum	Hafif, Santral kardiyovasküler uyum
Fetusa Etki	Preterm fetus hipoksiye daha dirençli	Term fetusta hipoksiye az tolerans vardır
Perinatal Mortalite Riski	Yüksek	Daha düşük
Maternal KVS ve hemodinamik durum	Annede düşük kardiyak output yüksek periferik vasküler direnç	KVS bulguları daha az görülür

2.11. Etyoloji

Fetal büyüme kısıtlılığının etyolojisi genel olarak maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörler olarak kategorize edilebilir. Allta yatan primer patofizyolojik mekanizmaları farklı da olsa, sıklıkla aynı durumla sonuçlanmaktadırlar: suboptimal uteroplasental perfüzyon ve fetal beslenme bozukluğunun bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.(71)

2.11.1. Maternal Hipertansif Durumlar

Hipertansif bozukluklar, İUBK ile komplike olmuş gebeliklerin %30-%40'ında görülmektedir. Herhangi bir maternal vaskülopatik hastalık İUBK'na yol açabilmektedir. Bunlar; preeklampsi, süperempoze preeklamsiyle olan/olmayan kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kronik ağır nefropati, vaskülopati ile komplike pregestasyonel diyabet olabilir(72).

Preeklampsi, SGA infant riskini dört kat artırmaktadır(73). Preeklampsinin şiddeti ile fetal doğum kilosu ters orantılı olup, şiddet arttıkça doğum kilosu düşük olmaktadır.Yapılan bir çalışmada doğum kilosundaki düşüş oranları hafif preeklampside %5, ağır preeklampside %12 ve erken başlangıçlı preeklampside

%23 olarak rapor edilmiştir(74). Hem preeklampsi hem de İUBK' da altta yatan neden defektif plasental adaptasyondur. Öncesinde hipertansif hastalık öyküsü olan preeklamptik gebelerde İUBK riski belirgin olarak artmış bulunmuştur.(75)

Proteinüri ile birlikte seyreden hipertansif durumlardaki SGA oranı daha yüksek olmakla birlikte diastolik tansiyon yüksek olan olgularda da SGA gelişimi yüksektir.(76) Gebeliğin ilküçüncü ayında saptanan kronik hipertansiyon olgularında SGA oranı %30-40 oranında iken, erken gebelikte saptanan proteinüri durumu da bağımsız olarak intrauterine büyüme kısıtlılığı riskini artırmaktadır. İlginç olarak, maternal antihipertansif terapi fetal büyümeyi düzeltemediği gibi, atenolol gibi bazı beta blokerler intrauterine büyüme kısıtlılığı riskini artırmaktadır.(77) Yapılan başka bir çalışmada preeklampsi riski olan olgularda 16. hafta öncesinde 100mg üzeri asetil salisik asit kullanımında preterm preeklampsi gelişimini %70 oranında ve bağlı komplikasyonların (İUBK, SGA gibi) gelişiminin azalttığını göstermiştir.(78-80)

İUBK gelişiminde başlı başına bir risk faktörü olan preeklampsi öngörümünde ve yönetiminde günümüzde kombine stratejiler kullanılmaktadır. Preeklampsi açısından riskli gebeliklerde, gebelik ilk üçüncü ayında uterin arter doppleri, PIGF düzeyleri preterm preeklampsi gelişimi hakkında tanıda önerilirken 16. Hafta öncesinde de 100 mg üzerinde aspirin kullanımı önerilmektedir(80)

2.11.2. Maternal Otoimmün Hastalıklar

Vasküler tutulumla seyreden maternal otoimmün hastalıklar ciddi perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Antifosfolipid antikor sendromu olan annelerde ölü doğum oranı artmıştır. Antifosfolipid antikorları (APA) pozitif olan Sistemik lupus eritematozus(SLE) olgularında, antikor negatif olanlara göre fetal ölüm riski 3 kat artmıştır.(81) Antifosfolipid antikor sendromunun fetal büyümeyi bozduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.(82)

2.11.3. Maternal Trombofili

İntrauterin büyüme kısıtlılığı ile *faktör V Leiden G1691A, protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677TA1298C* gibi maternal trombofili gen polimorfizmi arasındaki bağlantı halen net değildir. Bu konuyla ilgili geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Birçok çalışma trombofili ile

İUBK arasındaki ilişkiyi gösterse de bazıları desteklememektedir.(72) 2005 yılında 10 adet vaka-kontrol çalışmasından derlenmiş bir metaanalizde İUBK ile *faktör V Leiden* ve *protrombin gen varyantı* arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.(83) Ancak *MTHFR* mutasyonu ve İUBK arası ilişki halen ispatlanamamıştır.

2.11.4. Maternal Yaşam Tarzı

Bağımlılık yapan maddelerin kullanımı İUBK'na yol açmaktadır. Bu maddelerin kullanımıyla sıklıkla birlikteliği bulunan malnutrisyon, multipl madde kullanımı, stres ve diğer yaşam tarzı çeşitleri gibi faktörlerin de olması nedeniyle gerçek etkiyi saptamak çoğu zaman zor olmaktadır.(72)

Annede sigara kullanımı düşük fetal ağırlığa neden olmaktadır.(84) Bu etki primer olarak karbon monoksit üretimi aracılığıyla fetal oksizanizasyonun bozulmasıyla oluşur. Nikotinin vazoaktif özelliği de bu süreçte rol oynamaktadır. Yapılan prospektif bir kohort çalışmada(85), tüm gebelik boyunca sigara içenlerde doğum kilosunda %6'lık bir düşüş görülürken, gebelik ilk üçüncü ayı sonrasında sigarayı bırakanlarda bu oran %1,7 olarak saptanmıştır. İntrauterin büyüme kısıtlılığı etkisi doz bağımlıdır ve hipertansiyon gibi komorbiditelerle de belirgin artış göstermektedir

Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum bozukluklarına yol açabilmektedir.(86) Dismorfik yapı ve mental retardasyonun yanında, fetal büyüme geriliği bu durumlar için temel özelliklerdendir. Günde 1 kadehten fazla olmasa bile alkolün FGK ve düşük Apgar değerlerine yol açabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle gebelikte alkol tüketimi için güvenli bir eşik değer belirtmek doğru değildir.(87)

2.11.5. Terapötik Ajanlar

Antineoplastik ilaçlar, fenitoin, valproik asit gibi antikonvülzanlar, özellikle atenolol gibi beta blokerler ve steroidler İUBK'na yol açabilmektedirler. Pratikte bu medikasyonların kullanımında endikasyona uygunluğuna, risk/fayda oranına ve alternatif tedavi seçeneklerinin olup olmamasına dikkat edilmelidir.(72) Söz konusu steroidlerle ilgili çelişkili bir durum söz konusudur; preterm doğumda fetal akciğer maturasyonunu indüklemek amacıyla antenatal glukokortikoid kullanımı. 34 hafta altındaki preterm doğumlarda tek doz uygulanan steroidin faydalı olduğuna

dair önemli kanıtlar bulunsa da, tekrarlayan dozların güvenilirliği ve etkililiği tartışmalıdır.(88) Bu konuda fetal somatik gelişimin baskılanması ve nörogelişimsel problemler gibi olası perinatal riskleri öne süren mevcut hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır.(88)

2.11.6. Malnütrisyon

Annenin yetersiz beslenmesinin fetal gelişime etkisi yoksunluğun şiddetine ve hangi trimesterde etkilendiğine bağlıdır. Bu etki nesillerce sürebilir. Hayvan deneyleri, kıtlıktan etkilenmiş gebelerle ilgili çalışmalar ve üçüncü dünya ülkelerinde besin takviyesi çalışmaları aydınlanma sağlayabilmek için halen devam etmektedir.(72) 1944-1945 yıllarında yaşanan büyük Hollanda kıtlığı döneminde gebeliğin son üçüncü ayı boyunca günlük 1500 kalorinin altında beslenme sonucu doğum kilo ve boyutlarında ciddi düşüşler görülmüştür.(89)

2.11.7. Çevre Kirliliği

Çevre kirliliğinin gebelik sonuçlarına etkisini araştıran epidemiyolojik araştırmalar İUBK sıklığında anlamlı ancak hafif bir artış olduğunu göstermektedir.(90) Sülfür dioksit, nitrojen dioksit, karbon monoksit ve ozon gibi kirletici gazların düşük konsantrasyonlarında bile bu etki saptanabilmiştir.(91)

Çevresel tütün dumanına maruz kalan gebeler polisiklik aromatik hidrokarbon türevi materyallere maruz kaldıklarında fetal büyüme çok daha kolay etkilenmektedir.(72)

2.11.8. Enfeksiyon Hastalıkları

Malarya ,sitomegalovirüs,rubella,toksoplazma,herpes simpleks virus, HIV ve sifiliz intrauterine büyüme kısıtlılığına neden olan başlıca hastalıklar arasında gelmektedir.İntrauterin fetal gelişim kısıtlılığının %5-10 kadarını enfeksiyoz hastalıklar oluşturmaktadır .sitomegalovirüs ve toksoplazmozis gelişmiş ülkelerde en çok görülen ve intrauterin büyüme kısıtlılığına neden enfeksiyoz ajanlardır.(92)

2.11.9. Fetal Anöploidi

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan olguların kromozomal anomaliler ile bağlantısı güçlüdür. İUBK ile komplike olan gebeliklerde fetüslerin yaklaşık olarak %7'sinde anöploidi mevcuttur.(85) Trizomi 18 olan fetüslerde İUBK oranı yaklaşık %90 iken, trizomi 21 olanlarda %30 olarak bildirilmiştir. Anöploidiye sahip fetüsler, çoğunlukla normal uterin ve/veya umblikal arter doppler bulguları

göstermekte, sıklıkla somatik asimetriye sahiptir. amniyotik sıvı miktarı normal ya da artmış olabilir. Multipl malformasyon riski ise artmıştır.(72) Erken büyüme kısıtlılığı olan olguların trizomi 18 ve 13 riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.(93)

2.11.10. Genomik *"Imprinting"* Ve Uniparental Disomi

Uniparental disomi (UPD) homolog kromozom çiftinin her ikisinin de tek bir ebeveynden kalıtılması ve diğer ebeveynden gelmemesi durumudur. Nadir bir durum olsa da İUBK ile ilişkilidir ve bir çok otozomal kromozom ve X kromozomnu bu durumdan etkilenebilir. 16. kromozomun maternal UPD olarak kalıtımı İUBK ile en sık ilişkili örnektir. Anormal genomik *imprinting*de İUBK ve dismorfik bulgular gibi anormal fenotiplere yol açmaktadır. Prader Willi Sendromu ve Silver-Russel Sendromu (SRS) bunlara klasik örneklerdir. Prader Willi Sendromu'nda paternal allel ve 15q11–13 geni etkilenmiştirve in utero büyüme defisiti ve bir takım gelişimsel problemlerle karakterizedir. SRS'de ise prenatal ve postnatal gelişim bozuklukları ve dismorfik özellikler söz konusudur. SRS vakalarının yaklaşık %10'unda kromozom 7'de maternal UPD de bulunmaktadır.(72)

2.11.11.Fetal Malformasyonlar

Konjenital malformasyonu olan infantların %22'sinden fazlasının 2,6'lık bir rölatif riskle büyüme kısıtlılığı olduğu gösterilmiştir.(94) 2 adet konjenital defekti olan fetüslerde İUBK riski %20 iken, 9 veya üzeri defekti olanlarda risk %60'a çıkmaktadır.

Kardiyak defektler, anensefali ve karın duvarı defektleri belirgin olarak daha çok görülmektedir. SGA ile sıklıkla görülen kardiyak defektler arasında Fallot tetralojisi, endokardiyal yastık defakti, hipoplastik sol kalp, pulmoner stenoz ve ventriküler septal defekt bulunmaktadır(72). Gastroşizis İUBK neden olan diğer bir malformasyondur ve gastroşizis vakalarının yaklaşık %25'i fetal büyüme etkilenmektedir.(95).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %1 kadarında tek umblikal artere rastlanmaktadır(96). Bazı çalışmalarda tek umblikal arterin, başka herhangi bir malformasyon veya anöploidi bulunmasa bile, fetal büyüme geriliği ile ilişkili olabileceği gösterilmiş, ancak birtakım başka çalışmalar da bunu desteklememiştir(97, 98).

2.11.12. Perinatal Enfeksiyon

İUBK olan fetüslerin yaklaşık %5-%10'u intrauterin geçirilen viral veya protozoal enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Gelişim kısıtlılığına yol açtığı düşünülen en sık mekanizma hücre populasyonunda azalma olmasıdır. (72)

Bakteriyel enfeksiyonlar genellikle gelişim kısıtlılığına yol açmasa da, yeni ortaya çıkan bazı kanıtlar histolojik olarak kanıtlanmış koryoamniyoniti olan subklinik enfeksiyon ve inflamasyon durumları intauterin büyüme kısıtlılığına neden olabilmektedir. Bununla birlikte ekstragenital enfeksiyonlar da İUBK ile ilişkili olabilmektedir. Son bulgular maternal periodontal enfeksiyonun da preterm ve SGA doğumlara yol açabileceğini ve İUBK için bu etyolojinin önlenebilir olabileceğini göstermiştir(99). Yine prospektif longitudinal bir çalışmada gebeliğin ikinci üçüncü ayında yüksek *Porfiromonas gingivalis*-spesifik IgG(immünglobulin-G) seviyeleri olan gebelerin daha düşük doğum ağırlıklı doğum yapma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir(100).

2.11.13. Preterm Doğum

İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve prematürite arasındaki anlamlı ilişki uzun zamandır bilinmektedir(101).Spontan preterm doğumlar ele alan bir vaka-kontrol çalışmasında 35 hafta öncesi doğan fetüslerin %30'unun 10.persentil altında olduğu, 37 hafta ve üzeri doğanlarda ise bu oranın %4,5 olduğu gösterilmiştir.(102) Mevcut fetal büyüme geriliği olan bir olguda prematür doğum eyleminin meydana gelmesi, İUBK olan fetüsün in utero stres ortamına verdiği adaptif bir yanıt olabileceğine dair artan spekülasyonlar bulunmaktadır.(103)

2.11.14. Çoğul Gebelikler

Çoğul gebelikler, maternal sistemi optimal çevrenin sağlanması için zorlamaktadır. Ortalama olarak 30-32 haftaya kadar tekil ve ikiz gebelikler benzer büyüme eğrisi gösterirler ancak bu haftadan sonra ikiz olanlar tekil olanlara göre daha geride kalmaktadırlar.(104) Fetüs sayısı arttıkça büyüme hızındaki gerilemenin başladığı hafta da daha erken olmaktadır. Koryonisite ve tekil gebeliklerde büyümeyi etkileyen diğer faktörlere göre de değişkenlik gösterir. SGA doğum oranı dikoryonik fetüslerde %20, monokoryoniklerde ise %30'dur. Etyolojik faktörler tekil gebeliktekilerle benzerdir.

İkiz gebelikler, Gestasyonel yaşa göre normal gelişimde *(Appropriate for*

Gestational Age- AGA) bile olsalar fetal diskordans kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. 30 hafta öncesinde başlayan diskordans durumlarında ikizden ikize transfüzyon sendromu ve artmış perinatal mortaliteyle yüksek oranda ilişkili saptanmıştır.(105)

2.11.15. Plasental Etyoloji

Plasenta, fetal büyümede önemli etyolojik role sahiptir. Anormal plasentasyon, kötü plasental perfüzyon sebepli İUBK ile ilişkili en yaygın patolojidir.(106) Plasentanın kötü perfüzyonu; anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalilere bağlı olarak değişebilmektedir.(72) İUBK ile ilişkisi kesin olarak bildirilmiş plasental bozukluklar (dekolman, infarktüs, sirkumvallat yapı, hemanjioma ve koryoanjiyoma) ve umblikal kord insersiyon anomalileri (velamentöz veya marjinal kord insersiyonu) bulunmaktadır.(72, 107-111) Bunlarla birlikte plasenta previa ve plasenta akreata gibi diğer plasental patolojiler İUBK ile ilişkili gösterilememiştir.(112)

2.12. İUBK' da Perinatal Mortalite Ve Morbidite

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde ,intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve mortalite oranları oldukça fazladır.(7) Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar intrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin çocukluk çağında kognitif gelişimde gecikmeye ve erişkin çağda birtakım hastalıklara (obezite, tip 2 DM, koroner arter hastalığı ve inme) daha yatkın olduğunu göstermiştir.(8, 113)

Yapılan bir çalışmada ölü doğum için en büyük risk faktörünün,maternal obezite, sigara kullanımı ve İUBK birlikte bulunmasının %56 risk faktörü ile olduğu ile gösterilmiş, Tek başına İUBK en büyük risk faktörü olduğu belirtilmiştir(114). İUBK eğer antenatal olarak farkedilmezse ölü doğum riskinin 5 kat artığı gösterilmiştir(114). En ağır etkilenen fetüslerin en büyük risk altında olduğu belirtilmiştir.(115) Fetal ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüslerde fetal ölüm riski %1,5'tur ve bu oran normal gelişim gösterenlerin iki katı kadardır. Tahmini fetal doğum ağırlığı %5.persentilin altında olanlarda ise intrauterin ölüm riski %2,5'a kadar yükselmektedir.(116, 117) Umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı (UA-AEDF) olan veya umblikal arterde diyastol sonu ters akım (UA-REDF) gelişmiş olan intrauterin fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüsler kötü

perinatal sonuçlar ve neonatal morbidite ve morbidite açısından artmış risk grubundadırlar.(118)

SGA yenidoğanlar hipoglisemi, hiperbilirübinemi, hipotermi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, nöbet, sepsis, respiratuar distres sendrom ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlara daha yatkın olmaktadırlar.(119-121)

İntrauterin büyüme kısıtlılığı çocukluk çağı boyunca nörogelişimsel bozukluk riskini artırmaktadır.(122) İUBK'de fetal beyin korumasızdır ve buna bağlı serebral palsi, epilepsi, öğrenme güçlükleri ve davranışsal bozukluklar hem de psikiyatrik problemler gibi uzun dönem nöropsikiyatrik bozuklukların riskinde artış gözlenmektedir.(123)

Geç başlangıçlı intrauterin büyüme geriliği olgularında fetal beyin (orta serebral arter) ve plasentadan (umblikal arter) doppler ölçümleri ile saptayabildiğimiz kan akımının kompansatuar olarak fetal beyine redistribüsyonu gelişmeden önce fonksiyonel ve morfolojik beyin hasarı gelişmeye başlar.(124) Yapılan bir çalışmada hafif intrauterin hipoperfüzyonun bile nörolojik gelişimi değiştirebileceğini, prematür veya fetal büyüme kısıtlılığı ile doğan çocuklarda oluşan nörogelişimsel bozukluklar vasıtasıyla göstermiştir.(125)

Preterm doğum veya İUBK'ne sekonder ortaya çıkan düşük doğum ağırlığı erken ve geç dönem renal ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışla ilişkili bulunmuştur. İUBK olan fetüslerde intrauterin süreçte başlayan ve infant döneminde devam eden kardiyovasküler yeniden yapılanma *(remodeling)* süreci, erişkin çağdaki hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.(126) Birçok çalışmada da İUBK olan fetüslerin kardiak yapı ve fonksiyonunda gelişen değişiklikler gösterilmiştir.(127)

İUBK risk faktörlerini öngörülmesi, uygun aralıklarla ve yöntemlerle takibinin yapılması ve fetüs için en uygun zamanda doğum kararının verilmesi, ilişkili perinatal morbidite ve mortalite oranlarının azaltılabilmesi ve sonuçların iyileştirilmesi açısından büyük öneme sahiptir.

2.13. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığının Belirlenmesi

Gebelik yaşının erken ve doğru belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü sayesinde birçok anormal fetal büyüme olgusu saptanabilmektedir.(128)

Anamnezde etyolojik risk faktörleri belirlenmeli ve daha önce büyüme kısıtlılığı olan fetüs doğurma öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha önce İUBK olan fetüs doğurmuş olanlarda bu durumun tekrarlama riski %20 civarındadır.(129)

2.13.1. Gestasyonel Yaşın Belirlenmesi

Menstruel yaş, son adet tarihinin (SAT) ilk günü baz alınarak hesaplanan gebelik yaşıdır. *Konsepsiyon yaşı* ise gerçek fetal yaştır ve konsepsiyon gününü başlangıç alarak hesaplama yapılır.(130) *İn vitro fertilizasyon* gibi yardımcı üreme teknikleri haricinde kesin konsepsiyon gününü hesaplayabilmek oldukça zor olduğu için pratikte gestasyonel yaş olarak menstruel yaş kullanılır. Kadınların bir çoğu son adet tarihinin ilk gününü hatırlayamayabilir veya son adet tarihi hatırlansa bile siklus sürelerinin farklı olması sebebiyle son adet tarihlerinin ilk gününe göre hesaplanmış gestasyonel yaş tek başına yanıltıcı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada kadınların %20'sinde erken veya geç ovulasyon olduğunu bunun da gestasyonel yaş hesabını yanılttığı gösterilmiştir. (131)

Gebeliğin ilk üçüncü ayında yapılan ultrason gestasyon yaşını belirlemede en kesin yöntemdir. 2-14 mm arasında iken ortalama gestasyonel kese çapı, gestasyonel kese çapı 14 mm üzerine çıktığında ve fetal pol oluştuktan sonra da fetüsün baş-popo mesafesi (CRL) doğum tarihini belirlemede en uygun parametrelerdir. Gestasyon yaşı hesaplamada, CRL ölçümü 7-11 hafta arasında ortalama 3 gün sapma gösterirken, 11-13 hafta arası ölçümlerde ortalama 5 günlük sapma gösterebilmektedir.(131)

Doğru gestasyonel haftanın belirlenebilmesi, özellikle fetal büyüme sorunlarında, risk değerlendirmesi, tanı, incelemeler ve doğru doğum zamanlaması açısından oldukça önem arz etmektedir.

2.13.2. Uterus Fundus Yüksekliği

Fundus yüksekliği ölçümleri, SGA fetüsleri belirlemede güvenli, basit,maliyeti az ve hata payı az bir tarama yöntemidir(132).32- 34 haftalar arasında yapılan fundal yükseklik ölçümünün İUBK için yaklaşık %65-85 sensitivitesinin ve %96 spesifitesinin olduğu bildirilmiştir.(133-135)

Yöntem: *Jimenez ve ark.* (136) 1983'te tanımladığı fundal yükseklik ölçümü pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Simfiz pubis üst kenarından

palspasyon ve perküsyon yardımı ile belirlenen uterin fundusa kadar olan mesafe santimetre cinsinden ölçülür. Elde edilen cm cinsinden ölçüm, 18-30 haftalar arasında, gestasyonel haftaya karşılık gelir. Beklenen değerden 2-3 cm farklı elde edilmişse, uygunsuz fetal gelişimden kuşkulanılabilir.(136)

Maternal obezite ve uterin leiomyomlar fundal yükseklik ölçümününün doğruluğunu etkileyebilirler. Bu nedenle fundal yükseklik ölçümünün doğruluğu hakkında şüphe oluştuğunda ultrasonografi daha iyi bir tarama yöntemi olacaktır.(135)

2.13.3. Ultrasonografi:

Doppler ultrasonografi gebelikte maternal ve fetal fizyopatolojiyi belirlemede güvenilir, hızlı ve non-invaziv bir değerlendirme yöntemidir.(137) Gerçek gestasyonel yaşı bilinen bir gebede fetal büyümenin takibi ve fetal biyofizik profil parametrelerinin değerlendirilmesinde (fetal hareketler, fetal solunum, anmiyotik sıvı indeksi gibi) ultrasonografi önem arz etmektedir ve 30-32 hafta arası yapılacak bir ultrasonografik muayene ve fetal biyometri ölçümünün bile İUBK olan fetüslerin yakalanmasında önemi oldukça büyüktür.(138)

Takipte en sık kullanılan dört biyometrik ölçüm: Biparietal çap (BPD), Baş çevresi (HC) , Karın çevresi (AC) ve Femur uzunluğu (FL).dur. Tahmini fetal doğum ağırlığı hesaplanabilmesi için birçok araştırmacı tarafından bir çok formül tanımlanmıştır.(138) *Hadlock ve ark.* (138) 1985'te ürettiği formülün çeşitli populasyonlar üzerinde kullanıldığında daha az yanılma payı gösterdiği ortaya konulmuştur. İntrauterin gelişim kısıtlılığını araştıran çalışmalar, Hadlock formülünün bu fetüsler için en yüksek doğruluk payına sahip olduğunu göstermiştir.(139-141)

Ultrasonografik olarak hesaplanan tahmini fetal doğum ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında çıkıyorsa amniyotik sıvı ölçümü ve fetal arteryel (umblikal arter- orta serebral arter doppleri- karotis arter doppleri- aort doppleri) ve venöz (ductus venozus doppleri) gibi ileri değerlendirmeler düşünülmelidir. İUBK saptanan fetüslerde yapısal ve genetik anomali insidansı yüksek olduğundan, henüz yapılmamışsa ultrasonografik fetal anatomi ve anomali taraması yapılmalıdır.(71)

2.13.4. İUBK Olan Olgularda Doppler Ultrasonografi Kullanımı

İUBK izleminde, progresyonunun değerlendirilmesinde ve doğum kararı

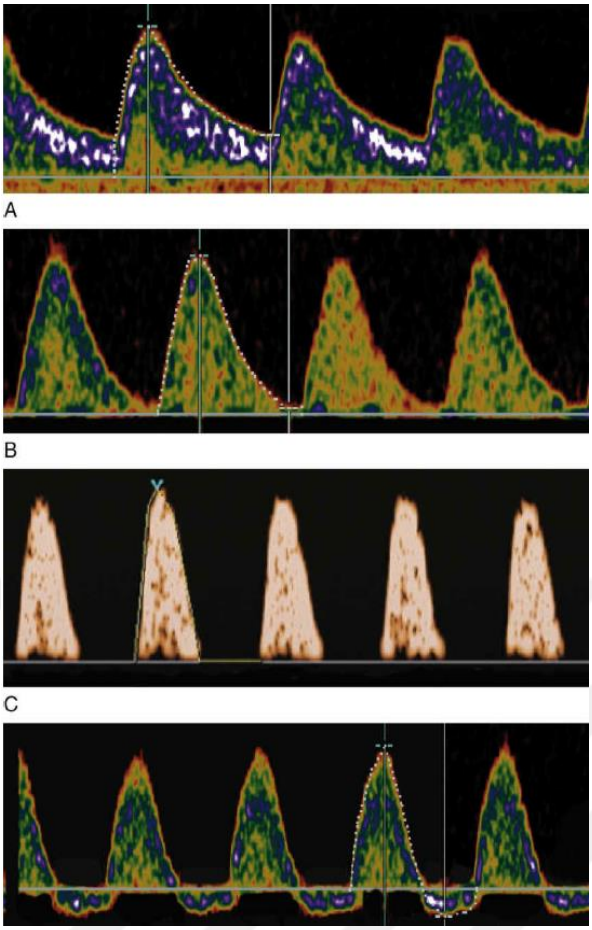
verilmesinde dopplerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Optimal ve standart bir dopplerin uygulanabilmesi için doppler fiziğinin ve tekniğinin doğru anlaşılması oldukça önemlidir.

2.13.5. Umblikal Arter (UA) Doppler Ultrasonografisi

İlk defa 1977'de *Fitzgerald ve Drumm (142)* tarafınca umblikal arter doppleri rapor edilmiştir ve renkli ve pulse Doppler ile en çok araştırılan ve incelenen fetal damardır. Umblikal arter kan akım hızı dalga formları; fetal abdominal inseriyonda ve plasetal insersiyonda farklılık gösterir. İndeksler fetal abdominal duvar insersiyonunda , plasental insersiyondan daha yüksektir. Hernekadar indeks farkı olsa da aradaki fark minimadir ve bu nedenle pratikte dalga formlarının ölçümünü her zaman aynı yerden ölçmek önem arz etmemektedir.(143) Gestasyon haftası ilerledikçe umblikal arterde fizyolojik olarak diyastol sonu akımda artma ve dirençte azalma gerçekleşir.

İUBK olan fetüsler anormal umblikal arter dalga formu ilk olarak 1985'te Trudinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile tanımlanmıştır.(144) Bu çalışmada doğum kilosu 10. persentilin altında olan infantlarda S/D oranının >95. persentil üzerinde olduğu gösterilmiştir.

Özellikle GB-İUBK olan fetüslerde UA-PI değerinin 95. persentil üzerinde olması haftada 1-2 kez doppler takibi gerektirmektedir. (12)



A. UA PI: Normal
   Normal Umblkal arter akımı; villöz damarların düşük dirençli kan akımını göstergesi
B. UA PI: Artmış
   Villöz damarlarda orta derecede artmış dirence bağlı diyastol sonu akım hızı düşer ve perfüzyon azalır. Pulsatilite indeksi artmıştır.
C. UA: AEDF (Diyastol sonu akım kaybı)
   Villöz damarlarda artmış dirence bağlı perfüzyon ~%50 azalmış
D. UA-REDF (Diyastol sonu ters akım)
   Villöz damarlarda artmış dirence bağlıı perfüzyon ~%70 azalmıştır

Şekil- 2:Umblikal arter akım formları (9)

Umblikal arter RI'de artış görülen İUBK gebeliklerin yaklaşık %30'unda plasental villöz damarların anormal olduğu gösterilmiştir.(145) Plasental patoloji kötüye gittikçe diyastol sonu akım kaybı (AEDF) veya diyastol sonu ters akım (REDF) ortaya çıkar ki bu aşamada plasental villöz vasküler yapının %60-70'i anormaldir.(146, 147) AEDF geliştiğinde %50 ila %80 oranında intrauterin hipoksi söz konusudur ve AEDF perinatal mortalitede yaklaşık 80 katlık bir artışla ilişkilidir.(148, 149)(Şekil-2)

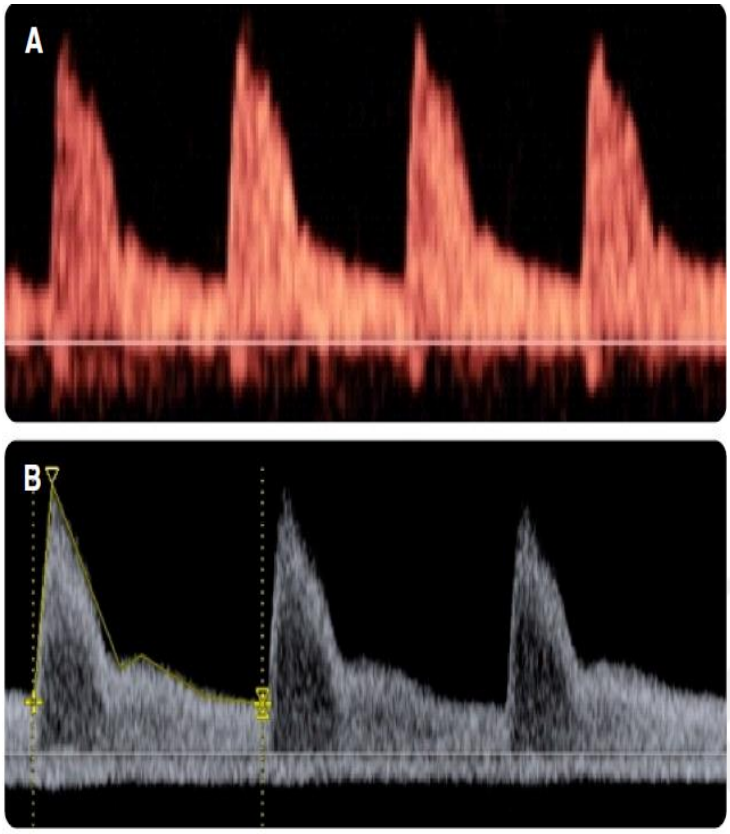
Teknik: Umblikal kordun fetal uç, plasental uç ve serbest yüzen kısımları arasında Doppler değerleri açısından belirgin fark vardır.(150) En yüksek direnç fetal uçtadır ve AEDF ilk olarak burada ortaya çıkar. Tutarlılık ve kolaylık açısından UA doppler ölçünleri serbest yüzen kordondan yapılmalıdır.

2.13.6. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler Ultrasonografisi

Orta serebral arter (MCA), İUBK doppler takibinde en sık kullanılan bir diğer vasküler yapıdır ve serebral kan akımının %80'ini taşımaktadır. MCA akım hızı dalga formu, UA'e göre normalde yüksek dirençli olan serebral sirkülasyonu yansıtır. Bir çok çalışmada MCA diyastolik akım hızındaki artış fetustaki kronik hipoksik durumunu yansıttığı gösterilmiştir. Bu durum fetüsün hipoksik çevrede otoregülasyonla oluşturduğu ayrıcalıklı akım ile kanı vital organlara yönlendirmesinin bir sonucudur ve akım formu değişmektedir.(151) (Şekil-3)

İUBK izleminde MCA Doppleri başlıca iki farklı şekilde ele alınır. Birincisi 1987'de ilk defa *Arbeille ve ark.* (152) yaptığı çalışmada gösterilen MCA PI'nın UA PI'na oranıyla elde edilen "serebroplasental oran (CPR=MCA PI/UA PI)" dır.(153) 1 veya 1.08'in altındaki oranlar anormal olarak bildirilmiştir. Ancak UA doppler bulguları 34 hafta üzeri İUBK olan fetüslerde genellikle normal sınırlarda bulunabildiğinden CPR'nin de 34 hafta üzerinde prediktif değeri ve klinik önemi azalmaktadır. Bu nedenle CPR yanında MCA ve UA persentil değeri de İUBK olan gebeliklerde değerlidir.(12) Günümüzde yapılan çalışmalarda; özellikle GB-İUBK olan gebeliklerde CPR dışında MCA-PI gestasyonel haftaya göre persentil değeri daha değerli hal almıştır.(12) Yapılan geniş bir retrospektif çalışmada 34 hafta ve sonrası gestasyonel yaşa sahip, intrauterine büyüme kısıtlılığı ile komplike gebeliklerde MCA-PI bozulması ile ölü doğum arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu ve bu sürenin yaklaşık 5 gün olduğu gösterilmiştir.(69)

Özellikle GB-İUBK ve UA doppleri normal olan fetüslerde MCA PI değerinin azaldığında nöro-davranışsal problemlerin ve doğumda kötü NST oranlarının artmasına ve bu nedenle acil sezaryenlere neden olduğu gösterilmiştir.(154-156)



A. Normal MCA doppler akım formu

B. Diyastolik akımın arttığı beyin koruyucu etkide ortaya çıkan MCA doppler akım formu

Şekil. –3: MCA Normal Ve Beyin Koruyucu Etkide Akım Formları(9)

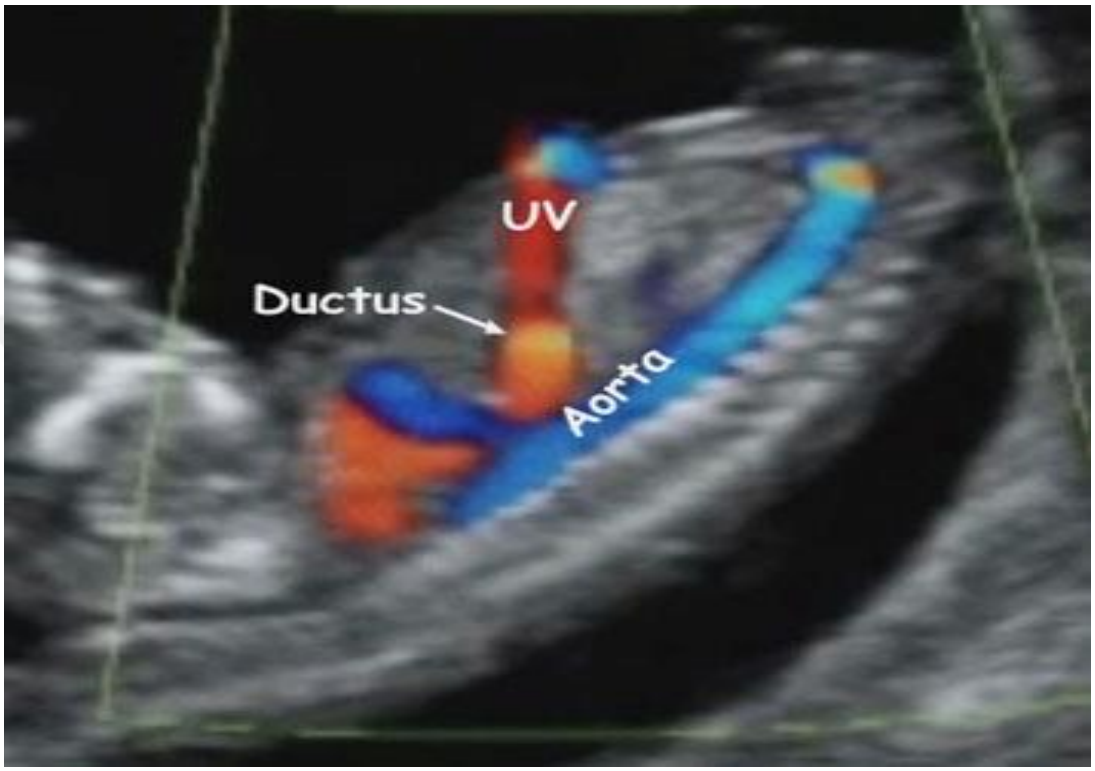
Teknik: Talamik çekirdekleri ve sfenoid kanatları gösterecek şekilde kafatasının aksiyal kesiti alınır ve ekranı kaplayacak şekilde büyütülür. Willis poligonunu ve MCA'yı göstermek için renkli doppler uygulanır. MCA'nın 1/3 proksimaline, internal karotid arterden çıktığı yere yakın *pulse* Doppler yerleştirilir ve insonasyon açısı sıfıra yaklaştırılır. En az 3, en fazla 10 birbirini takip eden dalga formu kaydedilir.(157)

2.13.7. Duktus Venozus (DV) Doppler Ultrasonu

Duktus venozus (DV), hepatik ven (HV) ve inferior vena kava (İVC) santral veya prekardiyak venöz damarlar olarak adlandırılırlar.(Şekil-4) Periferik venöz yapılar sürekli, düşük akımlı ve atımsız dalga formuna sahipken, bu santral venler trifazik Doppler dalga formlarına sahiptirler. Trifazik akım dalga formunun üç komponenti vardır. İlk faz, ventriküler sistol sırasında sağ atriumla santral venöz yapılar arası oluşan yüksek basınçlı akım grandyentidir. İkinci faz, erken diyastolde atrioventriküler kapakların açılarak ventriküllerin pasif doluşuyla oluşan akımdır. Üçüncü komponent akım hızının en düşük olduğu noktadır ve geç diastolde atrial

kontraksiyonla oluşur.(130)

Venöz doppler incelemesinin avantajlarından biri kardiyak fonksiyon hakkında bilgi vermesidir. İVC ve HV'in tersine, normal bir DV dalga formu kardiyak sikluslar boyunca daima pozitif akım oluşturur.



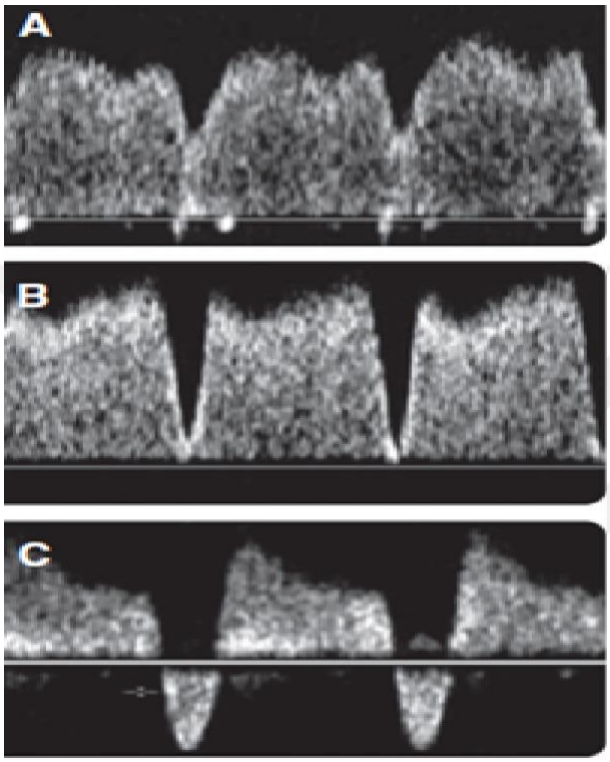
UV: Umblikal ven

Şekil-4: Duktus Venozus Sagittal Kesitte Umblikal Ve Inferior Vena Cava Arasındaki Anatomik Pozisyonu(9)

Teknik: DV, diyafragmanın hemen altında, umblikal venin intraabdominal kısmı ile inferior vena cavanın sol kısmı arasında bağlantı sağlar. Bu bağlantı, ister mid-sagittal pozisyonda ister üst abdomenin oblik transvers pozisyonunda2 boyutlu olarak görüntülenir.(158) Renkli akım doppler uygulandığında DV'un yüksek akım hızlı, oldukça parlak ve dar girişli yapısı izlenir, uygun genişlikteki *pulse* doppler aralığı ile ölçüm alınır.(159) Gebeliğin ikinci yarısında bakılan çoğu DV akım hızları 55-90 cm/sn arasındadır ve göreceli olarak yüksektir.(160)

İUBK olan fetüslerin izleminde doppler incelemesi faydalı bir yöntemdir (161). UA ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki tartışmalı da olsa İUBK'de sensitivite ve prediktif değer açısından orta serebral arterin fetal sonuçlar

için umblikal artere göre daha iyi bir öngörü sağladığı gösterilmiştir.Duktıs Venozus doppleri A dalga paternine göre patolojik saptanmaktadır.(Şekil-5) .(162, 163) Buna karşılık, duktus venozusun, EB-İUBK olan fetüslerde perinatal mortalite açısından en güçlü doppler prediktörü olduğu düşünülmektedir.(61, 164, 165)



A. NORMAL DUKTUS VENOZUS DOPPLERİ

B. A DALGASI KAYBI

C. TERS A DALGASI

Şekil-5: Duktus Venozus Dopplerinde Normal Ve Patolojik Akım Formları(9)

2.14. Yenidoğan Metabolik Asidozu

Asit-baz dengesi, vücut sıvılarında hidrojen iyonu (H+) konsantrasyonunun dengesidir. pH bir solüsyondaki H+ konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır. H+ konsantrasyonundaki değişiklikler enzim aktivitelerini, elektrolit düzeylerini, organ işlevlerini ve normal gelişmeyi etkiler (166). Yenidoğan bebeklerde pH değeri dar bir aralıkta korunur. Serum pH değerinin 7,35 altına inmesi asidoz olarak tanımlanır.(ort 7,37) Yenidoğanda ortalama bikarbonat seviyesi 20 mEq / L'dir. pH 7,35'ten düşük olduğunda ve 5'ten büyük bir baz açığı olduğunda metabolik asidoz tanısı konulabilir. Anyon gap 12 mEq/L altında ise normal olarak kabul edilir. 15 mEq/L üzeirnde olması metabolik asidoz için destekleyicidir.(167)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Ve Çalışma Prosedürü

Çalışma, Ocak 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda kliniğimizce intrauterine büyüme kısıtlılığı tanısı olan olgular fetusun umblikal arter, orta serebral arter ve ductus venozusunun doppler ultrasonu ve non-stres test sonuçları ile yenidoğanların kord gazından alınan kan gazı pH, laktat ve baz eksisi değeri ile yenidoğanların yoğun bakımda kalma süresinin gözlemlenerek gerçekleştirilen "prospektif" türde bir araştırmadır.

Çalışmanın etik kurul onamı için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11/04/2019 tarihli 23 sayılı kararı ile çalışma izni alındı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, gebelerin detaylı anamnezleri alındı, gebeliğin ilk 3 ayındaki yapılan transabdominal ultrasondaki baş-popo mesafesi (CRL) ile hastaların gebelik haftalarının doğruluğu hesaplandı, hesaplanan tarih sonucunda intrauterin büyüme kısıtlılığı saptanan olgular,tanı haftasına göre erken ya da geç başlangıçlı intrauterşn büyüme kısıtlılığı olarak değerlendirildi, haftada 1 kez doppler ultrason biyofizik profili ve 2 kez NST sonuçlarıyla takibe alındı. Genetik anomali saptanan, takip edilemeyen, intrauterin enfeksiyonu olan, çoğul gebeliği olan, plasental invazyon anomalileri olan, olgular çalışmamızın dışında bırakıldı ve diğer hastalar ile çalışma grubu oluşturuldu.

Umblikal arter, orta serebral arter, ductus venozus; pulsatilite indeksi, rezistan indeksi transabdominal ultrasonografi ile 6 MHz prob (*ACCUVİX A30 samsung medison)* kullanılarak değerlendirildi.

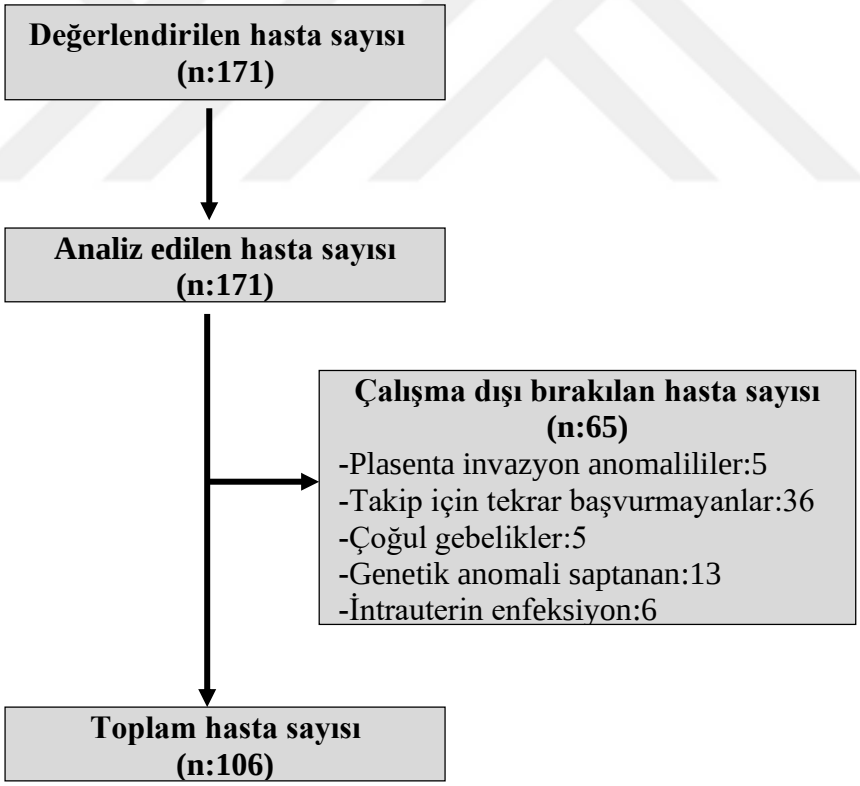
Doppler ultrasonografi sonucunda Orta serebral arter pulsatilite indeksi, Umblikal arter pulsatilite indeksine oranı ile serebroplasental oran(CPR) elde edildi ve CPR 5.persentil üzerinde ise normal kabul edildi. Doppler ultrasonografide CPR 5.persentil veya altında olması ya da umblikal arter diyastol sonu akım kaybı olması ya da diastole sonu ters akımı olması ise anormal olarak kabul edildi.

Non-stres test, gebe sol yan yatırılarak 20 dakikalık bir sürede fetal kalp hızında 15 saniye süren 15 atımlık iki yükselme görüldüğünde nst reaktif olarak değerlendirildi. Nonreaktif olan vakalar da 40 dakika devam ettirildi.

Oral glukoz tolerans testinde açlık kan şekeri için 92, 1. Saat kan şekeri için 180 2.saat tokluk kan şekeri için 153 sınır değer olarak kabul edildi.

Kombine tarama testlerinde biyokimyasal PAPP-A ve fB-hCG ile Nuchal translucency riski hesaplandı ve kombine trizomi 21 için 1/1000; trizomi 13,18 için 1/1000 sınır değer olarak kabul edildi ve 1/1000'den büyük değerler yüksek riskli olarak kabul edildi.

Hastaların doğumda; gebelik haftaları, doğum şeklleri, fetal 1.5.ve10.dk apgar skorları, fetal ağırlıkları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları, doğumda alınan kan gazı pH, baz eksisi, laktat değerlerine bakıldı, yoğun bakımda kalma nedeni ve yoğun bakımda kalma süresinde oksijenizasyon ve beslenme şekilleri kaydedildi.



Şekil-6: Hasta akış şeması

3.2İstatistiksel Yöntem Ve Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

.

4.BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, kliniğimizce intrauterin büyüme kısıtlılığı tanısı alan 106 hasta prospektif olarak takip edildi. Plasenta invazyon anomalisi olan 5 hasta, takipiçin tekrar başvurmayan ve gebelik boyunca iletişime geçilemeyen ve perinatal sonuçları bilinmeyen 36 hasta, çoğul gebeliği olan 5 hasta, genetik anomali saptana 13 hasta ve intrauterin enfeksiyon saptanan 6 hasta olmak üzere toplamda 65 hasta çalışma dışı bırakıldı ve çalışmamızda toplamda 106 hasta analiz edildi. (Bkz.Şekil:6)

Çalışma Ocak 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında 106 anne ve bebeği ile yapılmıştır. Annelere ilişkin genel bilgilerin dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Anneye İlişkin Bilgilerin Dağılımı

		Ort±SS	
Yaş		28,51±5,71	
Gravida		2,54±1,82	
Parite		1,04±1,23	
Abortus		0,5±1,01	
Yaşayan		0,99±1,21	
İlk Tanı Günü		227,73±24,1	
		n	**%**
Kombine TT	**Yok**	17	16,0
	Düşük risk	74	69,8
	Yüksek risk	15	14,2
OGTT	**Yapılmamış**	43	40,6
	Normal	54	50,9
	GDM	8	7,5
	Pre-GDM	1	0,9
Ek hastalık varlığı	**Yok**	78	73,6
	Var	28	26,4
Ek hastalıklar (n=28)	**Preeklampsi**	6	21,4
	Kronik HT	3	10,7
	GDM	8	21,4
	PreGDM	1	3,6
	GHT	3	10,7
	Hipotiroidi	9	32,1
	Epilepsi	1	3,6
	Gebelik kolestazı	2	7,1
	Oligohidroamnios	5	17,9
Doğum Şekli	**C/S**	84	79,2
	VD	22	20,8

Kombine TT: Kombine Tarama Testi OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
Kronik HT: Kronik Hipertansiyon GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
Pre-GDM: Gebelik öncesi diyabetes mellitus GHT: Gestasyonel Hipertansiyon
C/S: Sezaryen ile Doğum VD: Vajinal yolla Doğum

Annelerin yaşları ortalaması 28.51±5.71'dir. Gravida sayısı ortalaması 2,54±1,82'dir. Parite sayısı ortalaması 1,04±1,23'dür. Abortus sayısı ortalaması 0,5±1,0'dir. Yaşayan sayısı ortalaması 0,99±1,21'dir. ortalaması 227.73±24.1'dir

Annelerin %16'sında kombine TT yokken, %69.8'inde düşük risk, %14.2'sinde yüksek risk mevcuttu. %40.6'sında OGTT yaptırmamış iken, %50.9'u normal, %7.5'inde GDM, 1 kişide pre-GDM vardı. (Bkz. Tablo 4)

Annelerin 28'inde (%26.4) ek hastalık mevcuttu. Ek hastalığı olanların %32.1'inde hipotiroidi, %21.4'ünde preeklamsi, %21.4'ünde GDM, %17.9'unda Oligohidroamnios, %10.7'sinde kronik hipertansiyon, %10.7'sinde gestasyonel hipertansiyon, %7.1'inde gebelik kolestazı, birer kişide pre-GDM ile epilepsi mevcuttu. (Bkz. Tablo 4)

Annelerin %79.2'si sezaryen, %20.8 normal spontan doğum yaptı. (Bkz. Tablo 4)

Tablo 5: Yenidoğana İlişkin Bilgilerin Dağılımı

		Ort±SS	
Doğum Haftası		36,48±3,18	
Doğum kilosu(gram)		2244,58±587,35	
Kan Gazı Ph		7,35±0,06	
Kan Gazı Laktat (mmol/L)		2,23±1,64	
Kan Gazı BE (mmol/L)		-3,6±3,3	
Apgar 1.dk		8,0±1,86	
Apgar 5.dk		9,20±1,46	
Apgar 10.dk< (n=6)		6,83±1,94	
Cinsiyet n, %	**Kız**	62	58,5
	Erkek	44	41,5

Not: Bir bebekte kord ayrıldığı için Ph, laktat, kan gazı hesaplanamadı

Yenidoğanların doğum haftaları ortalaması 36 hafta 3 gün±3 hafta 1 gün Doğum kiloları ortalaması 2244.58±587.35 dır.Kan gazı pH değerleri ortalaması 7.35±0.06'dır. Kan gazı laktat değerleri ortalaması 2.23±1.64'dür. Kan gazı BE değerleri ortalaması -3.6±3.3dür. 1.dk Apgar değerleri ortalaması 8±1.86 ;5.dk Apgar değerleri ortalaması 9.20±1.46'dır. 10.dk Apgar değerleri ortalaması 6.83±1.94 dür.(Tablo 5)

Yeni doğanların %58.5'i kızken, %41.5'i erkektir. (Tablo 5)

Tablo 6: Doppler Ultrason Bulgularının Dağılımı

		Ort±SS	
UA PI		1,02±0,23	
MCA PI		1,53±0,33	
Doğum haftası		36,48±3,18	
EFBW (gr)		2010,34±584,32	
EFBW pers. (yüzde)		4,39±2,88	
		n	**%**
Ductus Venozus	**Pozitif**	106	100
A Dalgası	**Negatif**	-	-
Doppler Ultrason	**CPR>5perc**	83	78,3
	CPR<5perc	13	12,2
	UA REDF	3	2,8
	UA AEDF	7	6,6
NST	**Kategori-1(K1)**	63	59,4
	Kategori-2(K2)	11	10,4
	Kategori-3(K3)	32	30,2
NST Grup	**Normal**	63	59,4
	Non-reaktif/deselerasyon	43	40,6
Doppler Grup	**Doppler Akımı Normal**	87	82,1
	Doppler Akımı Anormal	19	17,9
NST/Doppler Grup	**NST Normal-Doppler Normal**	57	53,8
	NST Normal-Doppler Anormal	6	5,7
	NST Anormal -Doppler Normal	30	28,3
	NST Anormal -Doppler Anormal	13	12,3

UA: Umblikal arter
MCA: Orta serebral arter
PI: Pulsatilite indeksi
EFBW: Tahmini fetal doğum ağırlığı
CPR: Serebroplasental akım oranı
NST: Non-stres test
AEDF: Diyastol sonu akım kaybı
REDF: Diyastol sonu ters akım

UAD PI değerleri ortalaması 1.02±0.23 ‘dür. MCA PI değerleri ortalaması 1.53±0.33 ‘dür. Doğum haftaları ortalaması 36hafta 3gün±22.27gündür. EFBW değerleri ortalaması 2010.34±584.32’dir. EFBW ortalaması 4.39±2.88’dir. (Bkz. Tablo 6)

Olguların tamamının Ductus venozus A dalgası pozitiftir. %78,3’ünün doppler CRP değerleri 5 persentilin üstünde, %12,2’sinin 5 persentilin altında, %2.8’inin Umblikal Arter Diyastol Sonu Ters Akımı ve %6.6’sının Umblikal Arter Diyastol Sonu akım kaybı vardır. %59.4’ünün NST kategorisi K1 iken, %10.4’ünün K2 ve %30.2’sinin K3’dür. %59.4’ünün NST grubu normalken, %40.6’sı non-reaktif ya da deselerasyonu vardır. %82.1’inin doppler akımı normalken, %17.9’unun doppler akımı anormaldir. %53.8’i NST normal-doppler normalken, %5.7’si NST normal-doppler anormal, %28.3’ü NST anormal-doppler normal ve %12.3’ü NST anormal-doppler anormaldir.(Bkz. Tablo 6)

Tablo 7: Yenidoğan Yoğun Bakımda Kalış Bilgileri

		Ort±SS (medyan)
YD YBÜ kalma süresi (gün)		16,25±20,16 (8)
		%
Yoğun bakımda Kalma	**Evet**	51,9
	Hayır	48,1
YBÜ oksijenizasyon (n=55)	**HOOD**	21,8
	NCPAP	45,5
	Entübe	32,7
YBÜ beslenme (n=55)	**Mama**	10,9
	Mayi	14,5
	Mama+Mayi	74,5
YBÜ kalma nedeni (n=55)	**Sepsis**	30,9
	Sarılık	25,5
	RDS	32,7
	SGA	1,8
	NEK	3,6
	Hidrosefali	1,8
	Hipotiroidi	1,8

*6 bebek YD YBÜ de takip edildikten sonra ex olmuştur.

YD YBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

YBÜ: yoğun Bakım Ünitesi

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

SGA: Doğum Haftasına göre Doğum Kilosu düşük olan bebek

NEK: Nekrozitan Enterokolit

NCPAP: Nazal sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

HOOD: Oksijen Başlığı

Yeni doğanların YBÜ kalma süreleri 1 ile 92 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 16.25±20.16 gündür.

Yeni doğanların %51.9'u yoğun bakımda kalırken, %48.1'i kalmamıştır. %21.8'inin HOOD ile oksijen desteği almışken iken, %45,5'inin NCPAP ile %32,7'sinin entübe olarak oksijen desteği almıştır. %74.5'i yoğun bakım ünitesinde mama+mayi ile beslenirken, %10.9'u mama ve %14.5'i mayi ile beslenmekmiştir. %32.7'si RDS, %30.9'u sepsis, %25.5'i sarılık, %3,6'sı NEK, %1,8'i SGA, hidrosefali ve hipotiroidizm nedenleri ile yoğun bakım ünitesinde kalmaktadır. , %10.9'u , 6 bebek YD YBÜ takibi sonrasında ex olmuştur.(Tablo7)

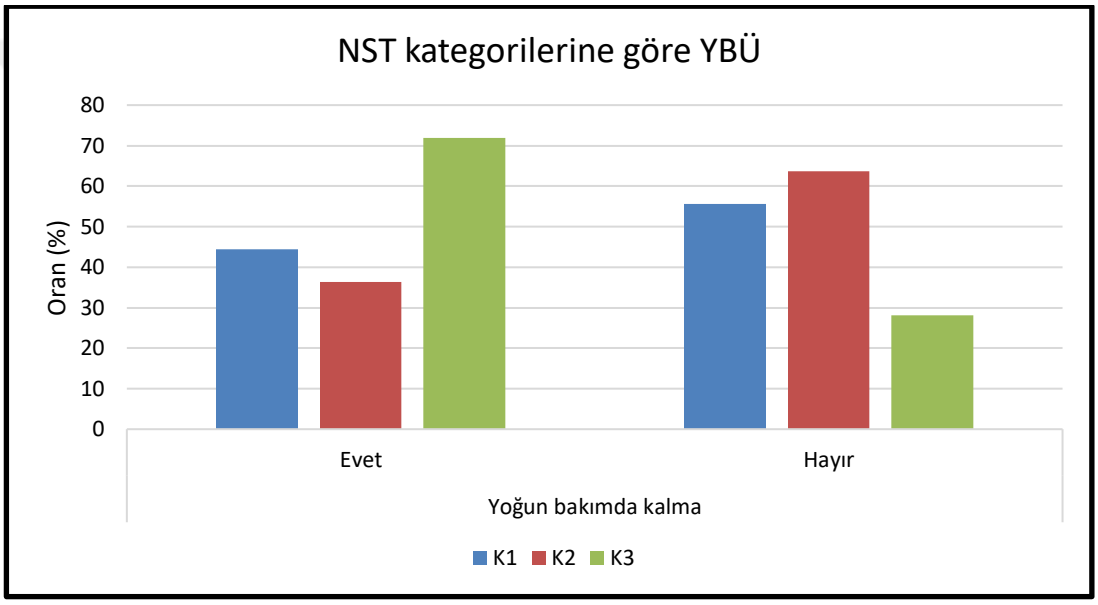
Tablo 8: NST İle Yoğun Bakımda Kalma İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yoğun bakımda kalma	NST			p
	K1	K2	K3	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	28 (%44,4)	4 (%36,4)	23 (%71,9)	**0,023***
Hayır	35 (%55,6)	7 (%63,6)	9 (%28,1)	

*Ki-Kare Test*p<0.05*

NST: Non-Stres Test

Grafik-1: NST İle Yoğun Bakımda Kalma İlişkisi



NST kategorileri arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.023; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST kategorisi K1 olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%44.4), K3 olan gruptan (%71.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.021; p<0.05). Diğer NST kategorileri arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Tablo 8)

Tablo 9: NST İle Kan Gazı PH, Laktat Ve BE İlişkisinin Değerlendirilmesi

	NST			p
	K1	K2	K3	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
YD KG PH	7,35±0,05 (7,4)	7,34±0,07 (7,4)	7,33±0,07 (7,4)	**0,321**
YD KG LAKTAT mmol/L	2,08±1,17 (1,8)	1,69±1,56 (1,9)	2,73±2,29 (2,1)	**0,055**
YD KG BE mmol/L	-3,28±3,01 (-2,9)	-5,34±3,8 (-4,6)	-3,63±3,59 (-3,1)	**0,174**

Kruskal Wallis Test

YD KG: Yenidoğan Kan gazı

YD KG BE: Yenidoğan Kan Gazı Baz Eksisi

NST kategorileri arasında yeni doğan kan gazı PH, laktat ve BE parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NST kategorileri arasında PH grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Tablo 9)

Tablo 10: NST İle Kan Gazı PH İlişkisinin Değerlendirilmesi

	NST			p
	K1	K2	K3	
PH	n (%)	n (%)	n (%)	
Asidoz	8 (%12,7)	2 (%18,2)	7 (%22,6)	**0,465**
Normal	55 (%87,3)	9 (%81,8)	24 (%77,4)	

Ki-Kare Test

NST kategorileri arasında PH grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). K1 olanların %12.7'si, K2 olanların %18.2'si ve K3 olanların %22.6'sı asidozdur.(Tablo 10)

Tablo 11: pH İle Yoğun Bakımda Kalma İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yoğun bakımda kalma	PH grup		p
	Asidoz	Normal	
	n (%)	n (%)	
Evet	13 (%76,5)	42 (%47,7)	**0,057**
Hayır	4 (%23,5)	46 (%52,3)	

Continuity (Yates) Düzeltmesi

pH grupları arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Tablo 11) Farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, pH düzeyi asitotik olanların (%76.5) yoğun bakımda yatma oranlarının, normal olanlardan (%47.7) daha yüksek olduğu görülmektedir.(Tablo 11)

Tablo 12: NST İle Doppler İlişkisinin Dağılımı

DOPPLER	NST		
	K1	K2	K3
	n (%)	n (%)	n (%)
CPR>5 Pers	54 (%85,7)	11 (%100)	16 (%50)
CPR<5 Pers	6 (%9,5)	0 (%0)	9 (%28,1)
UA REDF	1 (%1,6)	0 (%0)	2 (%6,3)
UA AEDF	2 (%3,2)	0 (%0)	5 (%15,6)

UA: Umblikal arter REDF: Diyastol sonu ters akım

CPR: Serebro-plasental akım oranı AEDF: Diyastol sonu akım kaybı

NST Kategori-1(K1)'in %85.7'inin doppler CPR değeri 5 persentilin üstünde, %9,5'inin 5 persentilin altında, %1.6'sının UAD ters akım ve %3.2'sinin diyastol sonu akım kaybı, NST K2'nin tamamı 1'in üstünde, NST K3'ün %50'sinin doppler CRP değeri 5 persentilin üzerinde, %28,1'inin 5 persentilin altında, %6.3'ünün UAD ters akım ve %15.6'sının diastol sonu akım kaybı olarak dağılım göstermektedir.(Tablo 12)

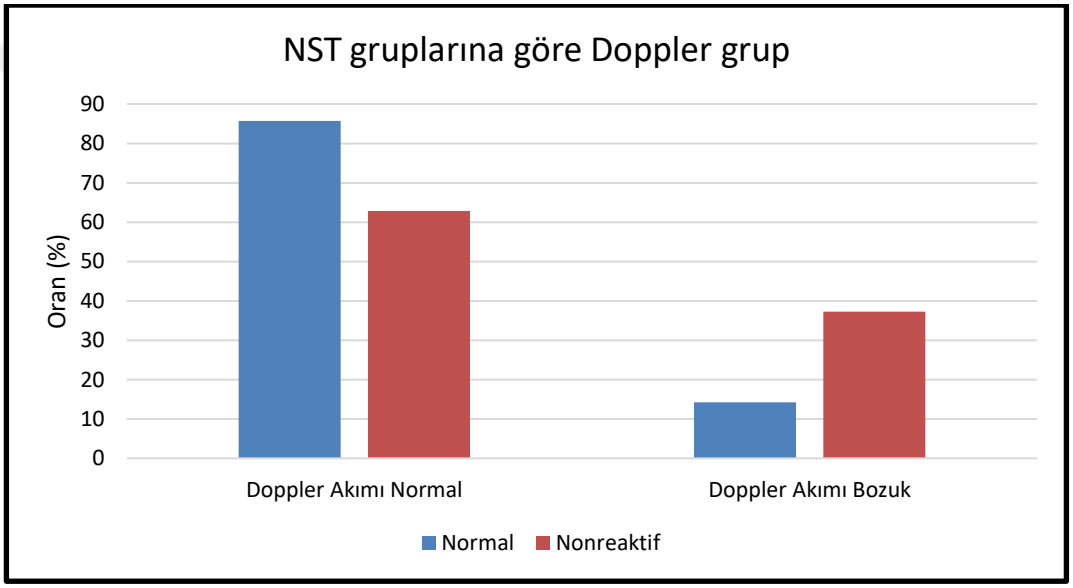
Tablo 13: NST İle Doppler Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Doppler grup	NST grup		p
	Normal	Non-reaktif	
	n (%)	n (%)	
Doppler Akımı Normal	54 (%85,7)	27 (%62,8)	**0,013***
Doppler Akımı Anormal	9 (%14,3)	16 (%37,2)	

*Continuity (Yates) Düzeltmesi*p<0.05*

NST:Non-Stres Test

Grafik-2: NST İle Doppler Grupları Arasındaki İlişki



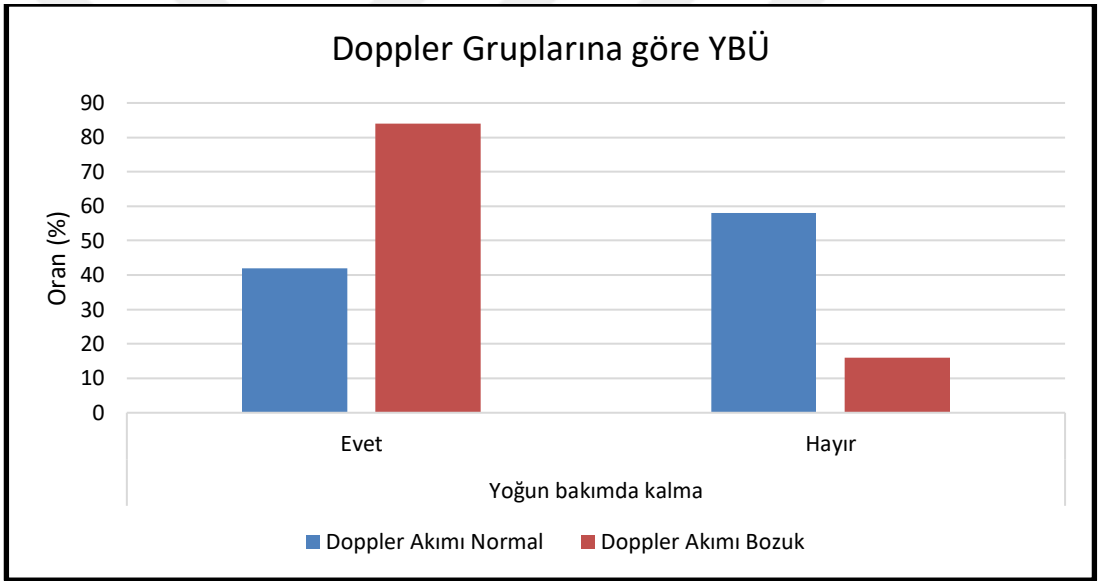
NST ile Doppler arasında istatistiksel olarak değerlendirilmiş (Tablo 13) ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.013; p<0.05). NST normal olan grubun doppler akımı anormal olma oranı (%14.3), NST non-reaktif olan gruptan (%37.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.(Grafik 2)

Tablo 14: Doppler ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Yoğun bakımda kalma	Doppler		p
	Doppler Akımı Normal	Doppler Akımı Anormal	
	n (%)	n (%)	
Evet	34 (%42)	21 (%84)	**0,001***
Hayır	47 (%58)	4 (%16)	

*Continuity (Yates) Düzeltmesi*p<0.05*

Grafik-3: Doppler İle Yoğun Bakımda Kalma Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi



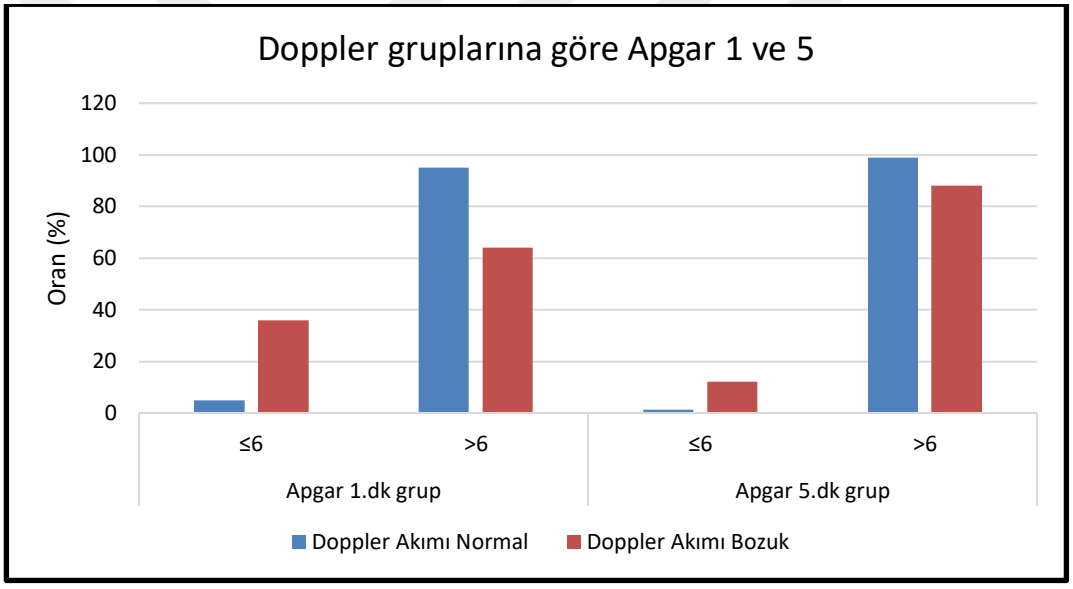
Doppler akımı normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%42), Doppler akımı anormal olan gruptan (%84) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).(Tablo 14) (Grafik 3)

Tablo 15: Doppler İle Apgar 1.Dk Ve Apgar 5.Dk Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Doppler grup		
		Doppler Akımı Normal	Doppler Akımı Anormal	p
		n (%)	n (%)	
Apgar 1.dk grup	**≤6**	4 (%4,9)	9 (%36)	**0,000***
	>6	77 (%95,1)	16 (%64)	
Apgar 5.dk grup	**≤6**	1 (%1,2)	3 (%12)	**0,040***
	>6	80 (%98,8)	22(%88)	

*Fisher's Exact Test*p<0.05*

Grafik-4: Doppler Gruplarına Göre Apgar 1. Ve 5. Dakika Değerlendirilmesi



Doppler akımı normal olan grubun 1.dk Apgar değeri 6 ve altında olma oranı (%4,9), Doppler akımı anormal olan gruptan (%36) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

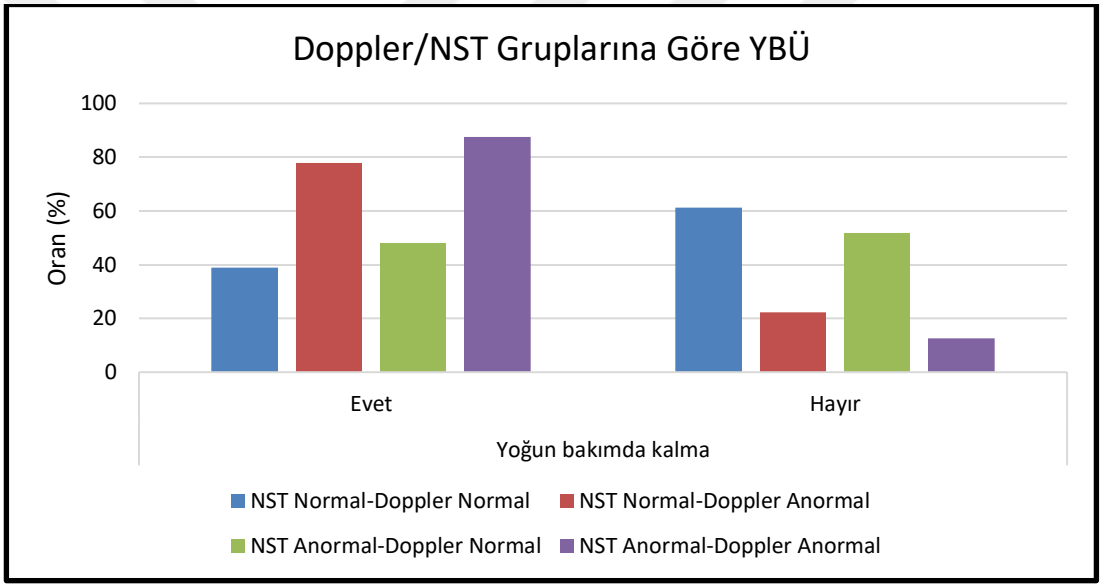
Doppler akımı normal olan grubun 5.dk Apgar değeri 6 ve altında olma oranı (%1.2), Doppler akımı anormal olan gruptan (%12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.040; p<0.05).(Tablo 15) (Grafik 4)

Tablo 16: NST Ve Doppler Gruplarına Göre Yoğun Bakımda Kalma Oranlarının Değerlendirilmesi

Yoğun bakımda kalma	Doppler/NST grup				p
	NST Normal-Doppler Normal	NST Normal-Doppler Anormal	NST Anormal-Doppler Normal	NST Anormal-Doppler Anormal	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	21 (%38,9)	7 (%77,8)	13 (%48,1)	14 (%87,5)	**0,002***
Hayır	33 (%61,1)	2(%22,2)	14 (%51,9)	2 (%12,5)	

*Fisher Freeman Halton Test *p<0.05*

Grafik-5: NST Ve Doppler Gruplarına Göre Yoğun Bakımda Kalma Oranlarının Değerlendirilmesi



Doppler/NST grupları arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.002; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%38.9), NST normal-Doppler anormal (%77.8) ve NST anormal-Doppler anormal (%87.5) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.035; p_2:0.002; p<0.05). NST anormal-Doppler normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%48.1), NST anormal-Doppler anormal olan gruptan (%87.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.024; p<0.05). Diğer Doppler/NST grupları arasında yoğun bakımda

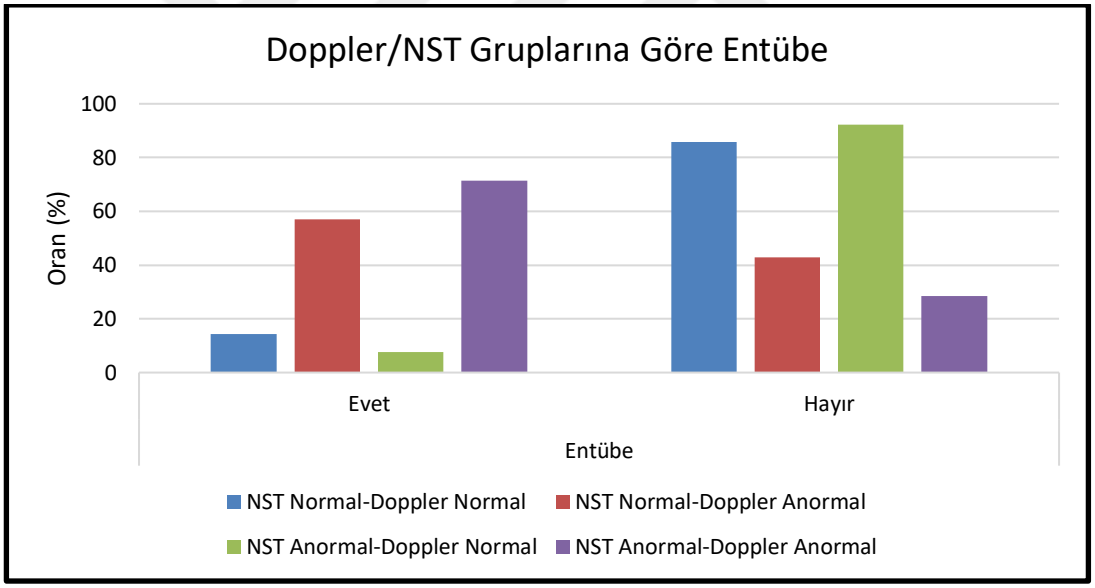
kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). (Bkz.Tablo 16) (Bkz.Grafik 5)

Tablo 17: NST Ve Doppler Grupları İle Entübe Takip Edilen Yenidoğanların İlişkisinin Değerlendirilmesi

Entübe	Doppler/NST grup				p
	NST Normal-Doppler Normal	NST Normal-Doppler Anormal	NST Anormal-Doppler Normal	NST Anormal-Doppler Anormal	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	3 (%14,3)	4 (%57,1)	1 (%7,7)	10 (%71,4)	**0,000***
Hayır	18 (%85,7)	3 (%42,9)	12 (%92,3)	4 (%28,6)	

*Fisher Freeman Halton Test *p<0.05*

Grafik-6: NST Ve Doppler Grupları İle Entübe Edilerek Takip Edilen Yenidoğanların İlişkisinin Değerlendirilmesi



Doppler/NST grupları arasında entübe görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler normal olan grubun entübe görülme oranı (%14.3), NST normal-Doppler anormal (%57.1) ve NST anormal-Doppler anormal (%71.4) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.043; p_2:0.002; p<0.05). NST anormal-Doppler normal olan grubun entübe görülme oranı (%7.7), NST normal-Doppler anormal (%57.1) ve NST

anormal-Doppler anormal (%71.4) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.031; p_2:0.003; $p<0.05$). Diğer Doppler/NST grupları arasında entübe görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Bkz.Tablo 17) (Bkz.Grafik 6)

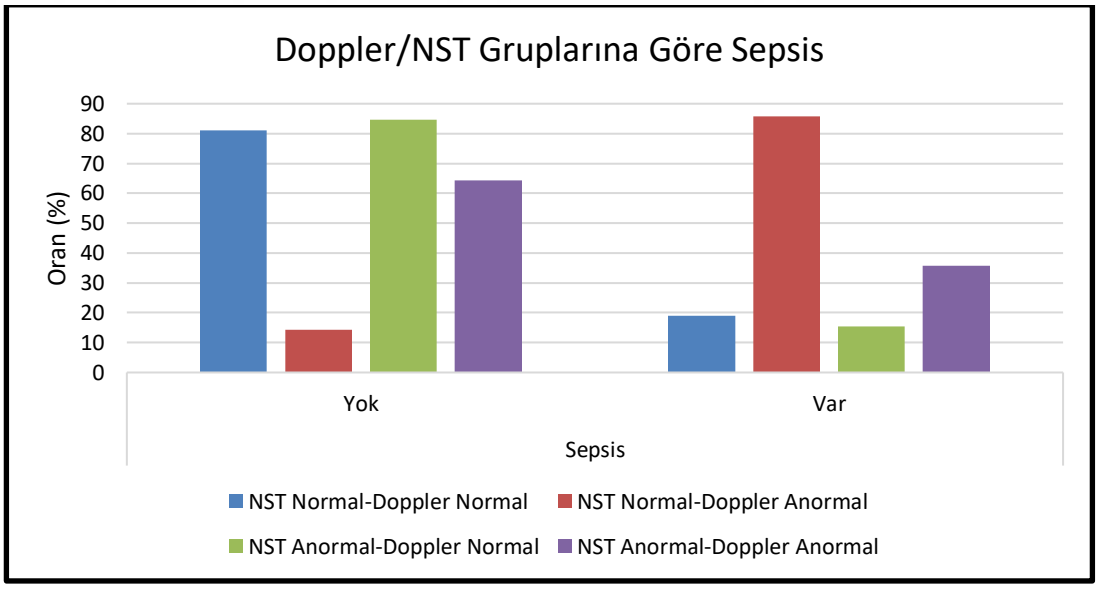
Tablo 18: NST ve Doppler grupları ile sepsis ve RDS ilişkisinin değerlendirilmesi

		Doppler/NST grup				p
		NST Normal-Doppler Normal	NST Normal-Doppler Anormal	NST Anormal-Doppler Normal	NST Anormal -Doppler Anormal	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sepsis	**Yok**	17 (%81)	1 (%14,3)	11 (%84,6)	9 (%64,3)	**0,006***
	Var	4 (%19)	6 (%85,7)	2 (%15,4)	5 (%35,7)	
RDS	**Yok**	15 (%71,4)	7 (%100)	8 (%61,5)	7 (%50)	**0,126**
	Var	6 (%28,6)	0 (%0)	5 (%38,5)	7 (%50)	

*Fisher Freeman Halton Test*p<0.05*

*RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Grafik-7:NST ve Doppler grupları ile sepsis ilişkisinin değerlendirilmesi



Doppler/NST grupları arasında sepsis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.(p:0.006; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler anormal olan grubun

sepsis görülme oranı (%85.7), NST normal-Doppler normal (%19)**,** NST anormal-Doppler normal (%15.4) ve NST anormal-Doppler anormal (%35.7) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.003; p_3:0.043; p_2:0.004; $p<0.05$). Diğer Doppler/NST grupları arasında sepsis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).(Bkz Tablo 18) (Bkz Grafik 7)

Doppler/NST grupları arasında RDS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).(Bkz. Tablo 18)

Tablo 19: NST ve Doppler grupları ile preeklampsi ilişkisinin değerlendirilmesi

Preeklampsi	**Doppler/NST grup**				**p**
	NST Normal-Doppler Normal	**NST Normal-Doppler Anormal**	**NST Anormal-Doppler Normal**	**NST Anormal-Doppler Anormal**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
Var	5 (%41,7)	2 (%50)	1 (%16,7)	5 (%83,3)	**0,140**
Yok	7 (%53,8)	2 (%50)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	

Fisher Freeman Halton Test

Doppler/NST grupları arasında preeklampsi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).(Tablo 19)

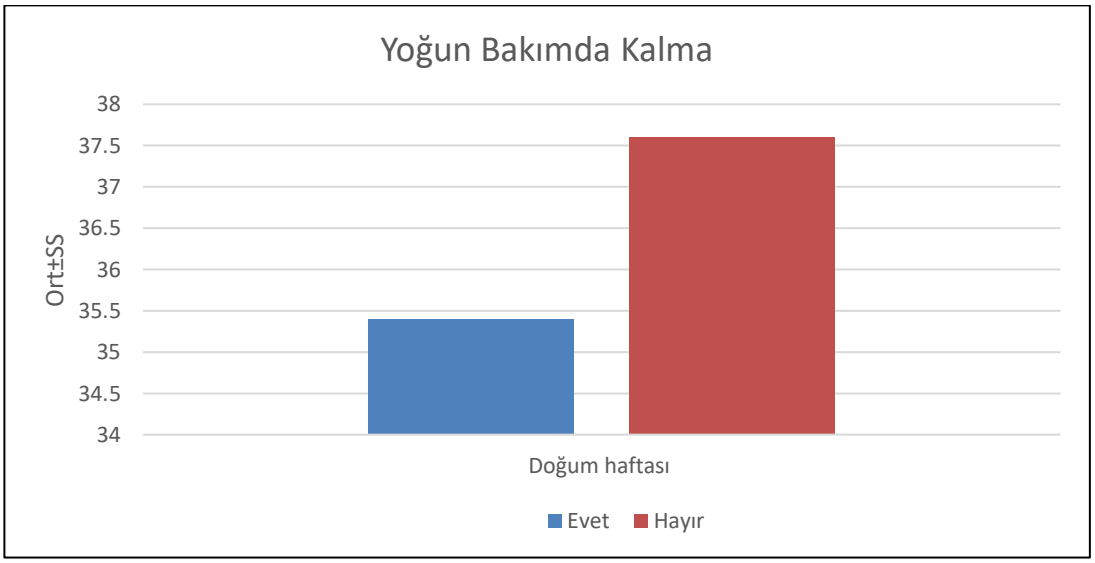
Tablo 20: Doğum haftası ile yoğun bakımda kalma, entübe edilme ve pH grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Doğum haftası
		Ort±SS (medyan)
Yoğun bakımda kalma	**Evet**	35,4±3,58 (36,8)
	Hayır	37,6±2,18 (38)
	p	**0,000***
Entübe	**Evet**	33,08±4,80 (33,5)
	Hayır	36,56±2,08 (37,14)
	p	**0,001***
PH grup	**Asidoz**	36,10±4,18 (37,42)
	Normal	36,71±2,65 (37,14)
	p	**0,731**

*Mann Whitney U Test*p<0.05*

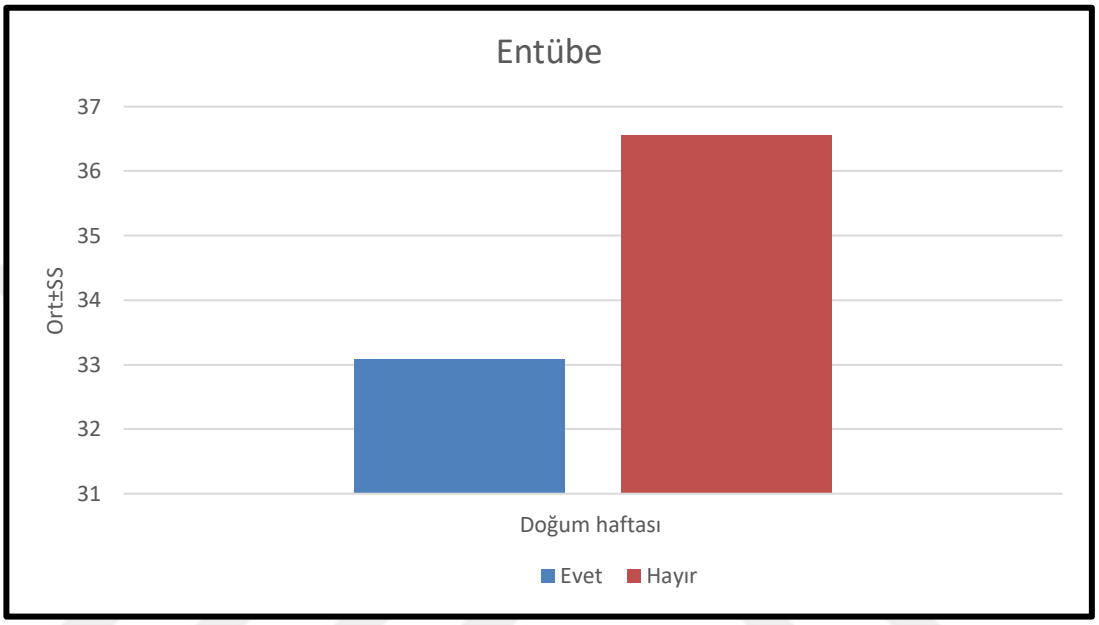
Yoğun bakımda kalanların doğum haftası değerleri, yoğun bakımda kalmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).(Tablo 20) (Grafik 8)

Grafik-8: Doğum haftası ile yoğun bakımda kalma grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi



Entübe görülenlerin doğum haftası değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).(Bkz Tablo 20) (Grafik-9)

Grafik-9: Doğum haftası ile entübe edilme grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi



PH grupları arasında doğum haftası değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Bkz Tablo 20)

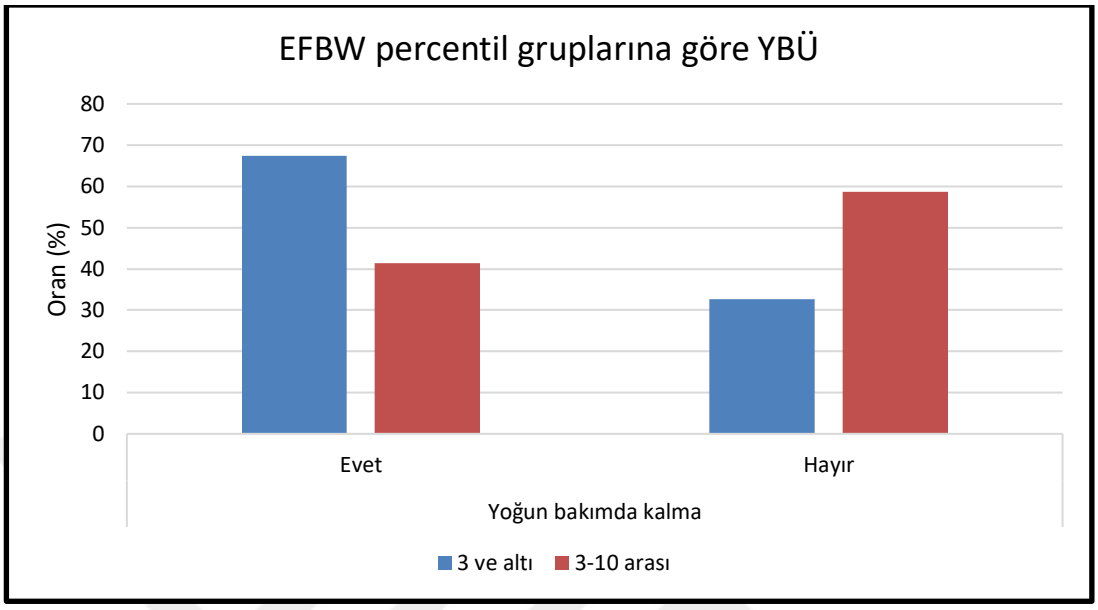
Tablo 21: EFBW persentil grupları ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Yoğun bakımda kalma	EFBW percentil grup		p
	3 ve altı	3-10 arası	
	n (%)	n (%)	
Evet	29 (%67,4)	26 (%41,3)	**0,014***
Hayır	14 (%32,6)	37 (%58,7)	

*Continuity (Yates) Düzeltmesi*p<0.05*

*EFBW: Tahmini fetal doğum ağırlığı

Grafik-10: EFBW persentil grupları ile yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi



EFBW: Tahmini fetal doğum ağırlığıYBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

EFBW persentil değeri 3 ve altında olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%67.4), EFBW persentil değeri 3-10 arasında olan gruptan (%41.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.014; p<0.05).(Bkz Tablo 21) (Grafik 10)

Tablo 22: NST-Doppler gruplarına göre yoğun bakımda kalma sürelerinin değerlendirilmesi

Doppler/NST grup	**YD YBÜ kalma süresi (gün)**
	Ort±SS (medyan)
NST Normal-Doppler Normal	8,86±6,29 (7)
NST Normal-Doppler Anormal	36,57±29,06 (28)
NST Anormal-Doppler Normal	7,78±3,81 (7)
NST Anormal-Doppler Anormal	25,07±25,55 (11)
p	**0,011***

Kruskal Wallis Test

Doppler-NST grupları arasında yeni doğan yoğun bakımda kalma süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.011; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST Normal-Doppler Anormal olan grubun yeni doğan yoğun bakımda kalma süresi değerleri, NST Normal-Doppler Normal ve NST Anormal-Doppler Normal olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.026; p_2:0.029; p<0.05). Diğer Doppler-NST grupları arasında yeni doğan yoğun bakımda kalma süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Bkz Tablo 22)

Tablo 23: İUBK ile NST, doppler ve yoğun bakımda kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		İUBK		
		Erken Başlangıçlı (n=40) n (%)	**Geç Başlangıçlı (n=66) n (%)**	**p**
Doppler	**Doppler Akımı Normal**	22 (%55)	59 (%89,4)	**[1]0,000***
	Doppler Akımı Anormal	18 (%45)	7 (%10,6)	
NST	**Normal**	22 (%55)	41 (%62,1)	**[1]0,603**
	Non-reaktif	18 (%45)	25 (%37,9)	
Doppler/ NST grup	**NST Normal-Doppler Normal**	16 (%40)	38 (%57,6)	**[2]0,001***
	NST Normal-Doppler Anormal	6 (%15)	3 (%4,5)	
	NST Anormal-Doppler Normal	6 (%15)	21 (%31,8)	
	NST Anormal-Doppler Anormal	12 (%30)	4 (%6,1)	
Yoğun bakımda kalma	**Evet**	26 (%65)	29 (%43,9)	**[1]0,057**
	Hayır	14 (%35)	37 (%56,1)	

*[1]Continuity (Yates) Düzeltmesi [2]Ki-Kare Test *p<0.05*

Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda doppler akımının anormal olma oranı (%45), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%10.6) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.000; p<0.05).

Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda NST nin non-reaktif olma oranı (%45), geç başlangıçlı İUBK olan olgularda (%37.9) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

İUBK ile NST/Doppler grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda NST/doppler akımının anormal olma oranı (%30), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%6.1) anlamlı şekilde yüksektir.

Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda yoğun bakımda kalma oranı (%65), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%43.9) daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).(Bkz Tablo 23)

Tablo 24: Oligohidroamnios ile NST, doppler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Oligohidroamnios		
		Yok (n=23)	**Var (n=5)**	**p**
		n (%)	**n (%)**	
Doppler	**Doppler Akımı Normal**	15 (%65,2)	3 (%60)	**[1]0,601**
	Doppler Akımı Anormal	8 (%34,8)	2 (%40)	
NST	**Normal**	13 (%56,5)	3 (%60)	**[1]0,643**
	Nonreaktif	10 (%43,5)	2 (%40)	
Doppler/NST grup	**NST Normal-Doppler Normal**	10 (%43,5)	2 (%40)	**[2]1,000**
	NST Normal-Doppler Anormal	3 (%13)	1 (%20)	
	NST Anormal-Doppler Normal	5 (%21,7)	1 (%20)	
	NST Anormal-Doppler Anormal	5 (%21,7)	1 (%20)	

[1]Fisher's Exact Test[2]Fisher Freeman Halton Test

Oligohidroamnios olan olgularda doppler akımının anormal olma oranı (%40) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%34.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Oligohidroamnios olan olgularda NST bulgularının nonreaktif olma oranı

(%40) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%43.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Oligohidroamnios olan olgularda NST/doppler akımının anormal olma oranı (%20) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%21.7) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Bkz Tablo 24)

5.TARTIŞMA

İntrauterin büyüme kısıtlılığı, tüm gebeliklerin %5-10 etkilemektedir ve perinatal mortalitenin ikinci en sık sebebidir.(13) İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin patofizyolojisinin anlaşılması süreğen gelişim içerisindedir. Kısa ve uzun vadeli perinatal sonuçlar açısından intrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde erken teşhis yakın takip ve doğru zamanda doğum kararı çok önemlidir.(12) İntrauterin büyüme kısıtlılığı ile ilgili dünyaca kabul edilmiş kılavuz bulunmamakta ve halen İUBK olan bir fetüsün doğum kararı obstetrik açıdan hala belirsizdir.(168)

İUBK tanısı aldıktan sonra erken ya da geç başlangıçlı İUBK ayrımı yapılması için günümüzde Delphi kriterleri kullanımı önerilmektedir.(55) İUBK yönetimi açısından ülkeler arasında farklılık olsa da erken başlangıçlı İUBK'da gerçek gebelik yaşının belirenmesi, kardiyotokografi, biyofizik skorlaması, Doppler USG ile takip önerilmektedir.(55) Erken başlangıçlı İUBK etyolojisi çoğunlukla anormal trofoblastik invazyon ve plasental yetmezlik ile ilişkilidir.(12) Erken başlangıçlı İUBK de uzun ve kısa dönem perinatal mortalite ve morbidite riski, özellikle prematürite İUBK şiddetiyle ilişkilidir. Bu nedenli erken başlangıçlı İUBK multidisipliner üçüncü basamak hastanelerde yönetilmelidir.(12) Geç başlangıçlı İUBK erken başlangıçlıya göre genellikle daha ılımlı seyreder. Şiddetli prematürite ile ilişkili olmasa da İUBK bağlı diğer morbiditeler gelişebilir. Ilımlı seyrine ragmen geç başlangıçlı İUBK terme yakın yönetimi komplekstir. Fetüsün hipoksiye toleransı daha az olduğundan, fetal kalp atım hız değişim takibinin fetal asidemiden çok kısa süre önce değişmesi nedenli, doppler ultrason (özellikle MCA ve UA akım doppleri) geç başlangıçlı İUBK yönetiminde daha değerlidir.

İUBK'da beyin koruyucu etkiye bağlı umbilikal arter direncinde artma, orta serebral arter direncinde azalma ve beynin venöz kan akımındaki artma oluşmaktadır. Bu "erken cevaplar" fizyolojik olarak, umblikal arter diyastol sonu akımında kaybolma/ters dönme, inferior vena kava ve duktus venozus a dalgasında kaybolma/ters dönme ve umblikal vende pulsasyon gibi geç başlangıçlı Doppler anormalliklerine dönüşür.(31, 165, 169)

Umblikal dolaşımdaki bariz bozulmaya rağmen, fetüse oksijen desteğinin sağlanabilmesi için, duktus venozustaki kan akımı olabildiğince uzun süre normal

sınırlarda tutulur. Birçok çalışma da bu durumu desteklemektedir. (62, 63, 170) Sağlıklı fetüslerle karşılaştırıldığında İUBK fetüslerde duktus venozus şantındaki belirgin artmış venöz dilatasyon izlenmiş. Bu sonuçlar, özellikle en ağır umblikal hemodinamik bozukluğu olan ciddi İUBK'de duktus venozus şantının daha fazla, karaciğere umblikal kan akımının daha az olduğunu göstermiştir. (63, 170, 171) İUBK olan fetüslerde duktus venozus şant oranındaki artma fetal distrese adaptasyonun genel mekanizması olarak gösterilmiştir.

Anormal duktus venozus dalga formları hipoksemik ve hipovolemik fetüslerde görülebilmektedir. Duktus venozusta a dalgasının kaybolması veya ters dönmesi kötü prognoz göstergesidir, yüksek oranda perinatal mortalite ve morbiditeyle birliktedir. Duktus venozus a dalgasının kaybolması veya ters dönmesiyle ilgili birçok çalışma yapılmış olmasıyla birlikte, duktus venozustaki sistolik ve diyastolik akım indeksleriyle yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.(172) İUBK fetüslerde sistolik/atrial tepe hızı oranının ve duktus venozusta tepe hızının belirgin ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sistolik/atrial oran, güvenlik aralığı %95 üzerinde saptanan olguların, perinatal sonuçlarının da daha kötü olduğu izlenmiştir.(172)

Mevcut çalışmada hiçbir olgunun ductus venozus a dalgasında anormal patern izlenmemiştir. Bu nedenle anormal doppler ultrason bulguları olarak kabul edilen değerler; Umblikal arter ve beyin koruyucu etkinin göstergesi olarak orta serebral arter de meydana gelen anormal değişikliklerdir.

İUBK ile komplike gebeliklerin doğum zamanlaması belirlenmesi için bir çok çalışma bulunmaktadır bununla birlikte doğum şekli de önemlidir. İntrauterin hipoksiye maruz kalan İUBK ile komplike gebeliklerin eğer fetal durum kötüleşmesine yönelik kanıt varsa genellikle doğum şekli de sezaryen ile gerçekleşmektedir. 25 hafta ile 34 hafta arasında 2560 SGA ile yapılan bir çalışmada vaginal yolla doğum ile sezaryen doğum arasında neonatal durum açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte RDS açısından sezaryen ile doğan vajinal yolla doğan göre daha kötü olduğu söylenebilir.(173)

Mevcut çalışmada önceden uterin cerrahi geçirme, maternal fetal genel durum kötüleşmesi de gözönüne alınarak doğumların %79.2'si sezaryen, %20.8 vajinal yolla gerçekleşmiş, literatür ile benzer sonuç elde edilmiştir.

Non-stres test ile fetal kalp hızının ortalama hızını, değişkenliğini ve epizodik olarak değişikliklerini kaydeder. Fetal kalp hızı ise fetüsun merkezi sinir sistemindeki maturasyon, fonksiyonel durumu, oksijen satürasyonu ve gestasyonel yaş ile ilişkilidir. Reaktif bir NST fetal kalp atımı anında fetal asidemi olmadığını gösterir. FHT reaktivitesi aynı zamanda intrauterin ölüm tehlikesi olmayan bir fetüsle de ilişkili iken non-reaktif NST çoğu zaman yalancı pozitifliğe sahip iken tekrar değerlendirme, gerekli durumda ise ek tetkik gerektirir. Tekrarlayan deselerasyonlar fetal hipoksemi veya kord basısını yansıtabileceği gibi yüksek perinatal mortalite ile de ilişkilendirilmiştir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin %30'unda pozitif kardiyotokografi sonuçları bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da İUBK olan reaktif-NST olmayan infantların %92'sinde perinatal morbidite izlenmiştir.(9)

Mevcut çalışmada NST kategorileri arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.023; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST kategorisi K1 olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%44.4), K3 olan gruptan (%71.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.021; $p<0.05$). Diğer NST kategorileri arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Andres ve ark.'nın (174) yapmış olduğu çalışmada ;fetal asideminin neonatal morbidite mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Baschat ve ark.'nın (169) 2000 yılında yapmış olduğu bir çalıma soncunda oppler bulgularının fetal asidoz, hipoksemi ve hiperkapni arasında ilişkiyi göstermişlerdir, aynı çalışmada fetal asidemi yaşayan yenidoğanların yoğun bakımda yatış süreleri de diğer yedidoğanlara göre daha uzun olduğu ve hipoksemi ağırlaştıkça yoğun bakım ihtiyaçlarının ve perinatal morbidite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir.

Mevcut çalışmada, doğumda bakılan kord kan gazı sonucunda metabolik asidoz saptanan infantların(%76.5) yoğun bakımda yatma sürelerinin normal olanlardan (%47.7) daha yüksek olduğu görülmektedir.

Fetal kalp atım hızı, intrauterin fetal iyilik halinin saptanmasında ilk kullanılan testlerden biridir. NST intrensek kardiyak aktivitenin santral ve otonomik kontrolünü değerlendirilmede kullanılır. Gestasyonel hafta ilerledikçe, vagal aktivite

artmasına bağlı fetal kalp atım hızı ilk haftalara göre azalırken, SSS olgunlaşmasına bağlı kısa ve uzun dönem variabilite artar. Bu büyüme yaklaşık 32.haftada tamamlanır. %80'inin de NST'si bu haftada reaktiftir. NST reaktif oluşu fetal iyilik hali açısından hipoksinin olmayışı için oldukça anlamlı iken non reaktif bir NST, İUBK de non spesifik bir bulgu olup, NST uzaması, tekrarı ya da ek tetkik gerektirmektedir.(175)

Doppler bozulması tipik olarak erken başlangıçlı-İUBK grubunda fetal bozulmanın geç evresinde ve anormal NST görülmeden 1-2 hafta önce gözlenir. Geç başlangıçlı-İUBK fetal hipoksiye daha az toleranslı olduğu için doppler bozulmadan çok kısa bir süre önce biyofizik profili bozulur.(12, 176)

Mevcut çalışmada NST ile doppler ultrason arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). NST normal olan grubun doppler akımı anormal olma oranı(%14,3), NST non-reaktif olan gruptan (%37.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Baschat ve ark.'nın(169) 2000 de yapmış olduğu çalışmada, UA doppler anormalliği olan, beyin koruyucu etki gelişen ve venöz doppler anormalliği olacak şekilde İUBK ile komplike olan gebeliklerle yapılan çalışmada yenidoğanların yoğun bakımda kalmalarını doppler akım anormalliği şiddetlendikçe yoğun bakımda kalma oranı arasında ilişkiyi anlamlı bulmuşlardır.

Sterne ve ark.'nın (177) 2001 de yapmış olduğu bir çalışmada MCA/UA doppler anormalliğinin yoğun bakımda kalma, entübasyon ve sezaryen riskini fetal distresin artması nedenli arttırdığını göstermişlerdir.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı ile komplike olan fetüslerde doppler ultrasonun anormal olma şiddetiyle birlikte Apgar skorunun düşük olması ve uzun yoğun bakım yatış riski arasında ilişkili anlamlı bulunmuştur. (178)

Vergani ve ark.'nın (162) 2010 da yapmış olduğu çalışma sonucunda da doppler ultrasonunun anormal olmasıyla Apgar skorunun düşük olması ilişkili olarak görülmüştür.

Mevcut çalışmada, doppler akımı normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı(%42), doppler akımı anormal olan gruptan (%84) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.001; p<0.05). Doppler akımı normal olan grubun 1.dk Apgar değeri 6 ve altında olma oranı(%4,9), doppler akımı anormal olan

gruptan (%36) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Doppler akımı normal olan grubun 5.dk Apgar değeri 6 ve altında olma oranı(%1.2), doppler akımı anormal olan gruptan (%12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.040; p<0.05).

Vergani ve ark.'nın (162) 2010'da yapmış olduğu çalışmada ultrason ve kardiyotokografi anormal değerleriyle, yoğun bakımda kalma riskinin artması ilişkilini anlamlı olarak bulunmuştur

Mevcut çalışmada da Doppler/NST grupları arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.002; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%38.9), NST normal-Doppler anormal (%77.8) ve NST anormal-Doppler anormal (%87.5) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.035; p_2:0.002; p<0.05). NST anormal-Doppler normal olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%48.1), NST anormal-Doppler anormal olan gruptan (%87.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.024; p<0.05). Diğer Doppler/NST grupları arasında yoğun bakımda kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).Çalışma literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kalafat ve ark.'nın (179) 2019'da yapmış olduğu çalışma sonucunda erken hafta doğum ve tahmini fetal doğum ağırlığı (EFBW) 3 persentilin altında olmasının yenidoğan yoğun bakımda kalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Molina ve ark.'nın (180) 2020'de yapmış olduğu çalışma sonucunda erken doğum haftası ve EFBW'nin 3 persentilin altında olmasının yenidoğan yoğun bakımda kalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir**.**

Mevcut çalışmada da yoğun bakımda kalanların doğum haftası değerleri, yoğun bakımda kalmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). EFBW persentil değeri 3 ve altında olan grubun yoğun bakımda kalma oranı (%67.4), EFBW persentil değeri 3-10 arasında olan gruptan (%41.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.014; p<0.05). Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda doppler akımının anormal olma oranı (%45), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%10.6) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.000; p<0.05)

Molina ve ark.'nın (180) 2020'de yaptıkları çalışmada doppler ve kardiyotokografi ile RDS görülme oranları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Baschat ve ark.'nın (169) 2000 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre doppler ve kardiyotokografi anormallikleri ile yenidoğan yoğun bakımda entübe takip edilme arasındaki ilişki anlamlı olarak görülmüş ancak venöz doppler anormalliğinin buna daha çok neden olduğu gösterilmiştir.(169)

Stampalija ve ark.'nın (68) 2017 deki calışmasına göre geç başlangıçlı İUBK da doppler ultrason ve kardiyotokografi bozulma şiddeti arttıkça entübasyon, sepsis ve yenidoğan yoğun bakımda kalma riskinin de arttığı görülmüş.

Mevcut çalışmada, Doppler/NST grupları arasında entübe görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler normal olan grubun entübe görülme oranı (%14.3), NST normal-Doppler anormal (%57.1) ve NST anormal-Doppler anormal (%71.4) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.043; p_2:0.002; $p<0.05$). NST anormal-Doppler normal olan grubun entübe görülme oranı (%7.7), NST normal-Doppler anormal (%57.1) ve NST anormal-Doppler anormal (%71.4) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.031; p_2:0.003; $p<0.05$). Diğer Doppler/NST grupları arasında entübe görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Doppler/NST grupları arasında sepsis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.(p:0.006; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; NST normal-Doppler anormal olan grubun sepsis görülme oranı (%85.7), NST normal-Doppler normal (%19)**,** NST anormal-Doppler normal (%15.4) ve NST anormal-Doppler anormal (%35.7) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.003; p_3:0.043; p_2:0.004; $p<0.05$). Diğer Doppler/NST grupları arasında sepsis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

2013 yılında PORTO çalışmasında erken başlangıçlı intrauterin gelşme kısıtlılığının kardiyotokografik ve doppler ultrason sonuçları açısından geç başlangıçlı intrauterine büyüme kısıtlılığına göre daha komplike ve kötü sonuçlara

sahip olduğunu ve bu sonuçların yenidoğanda mortalite ve morbiditeyi arttırdığını göstermştir.(10)

2020 ISUOG, SGA ve İUBK tanı ve yönetimi kılavuzunda, geç başlangıçlı İUBK ile komplike olan gebeliklerde BPP erken başlangıçlıya göre daha az anlamlı oldugunu ve kardiyotokografinin fetus asidemi yaşamadan çok kısa sürede bozulduğunu belirtmştir.(12)

Mevcut çalışmada İUBK ile NST/Doppler grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). Erken başlangıçlı İUBK olan olgularda NST/doppler akımının anormal olma oranı (%30), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%6.1) anlamlı şekilde yüksektir.. Çalışma literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sanchev ve ark.'nın (181) 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada EB-İUBK olgularda yoğun bakımda kalma riskinin GB-İUBK göre daha fazla olduğu görülmüştür.

DeVore ve ark.'nın (182) 2015 de yaptığı çalışmada EB-İUBK ile komplike ola gebeliklerde doppler ultrason ve kardiyotokografinin GB-İUBK ile komplike gebeliklere göre daha çok komplike olduğunu ve doppler değerlerinde bozulma başlayan EB-İUBK gebeliklerin de düşük doğum ağırşığı ve erken doğum haftasına bağlı morbiditeler nedenli yenidoğanda yoğun bakımda kalma risklerinin daha fazla olduğunu belirtmiştir

Mevcut çalışmada erken başlangıçlı İUBK olan olgularda yoğun bakımda kalma oranı (%65), geç başlangıçlı İUBK olan olgulardan (%43.9) daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yoğun bakımda infant takibinin en sık nedeni düşük doğum ağırlığı olarak görülmekte ve doğum haftası ne kadar küçükse infantın respiratuar sıkıntılarının da o derecce ağır olacağı (respiratuar distress sendromu, mekanik ventilasyon ile solunum desteği (entübe takip) görülmüştür. Erken doğum haftası, postpartum solunum komplikasyonlarından en çok RDS ile ilişkili görülmekle birlikte, entübe takip ile erken doğum haftasının ilişkili olduğu görülmüştür.(169)

McIntire ve ark.'ın (119) İUBK ile komplike gebeliklerde benzer gestasyonel haftalardaki sağlıklı gebeliklere göre RDS riskinin daha yüksek olduğunu saptasalar

da, buna karşı olan görüşe göre İUBK olan fetüslerde kortikotropin-salgılayıcı hormon (CRH) seviyesinin amniyotik sıvıda artması ile akciğer maturasyonun hızlandığını ve intrauterin stres nedeniyle akciğer maturitesinin arttığını belirtir.(183)

Mevcut çalışmada Doppler/NST grupları arasında RDS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).Literatür ile bulgumuz uyuşmamakla birlikte geç başlangıçlı İUBK ile komplike olan hasta sayımız 66 iken, erken başlangıçlı İUBK 40 idi. Çalışmanın küçük bir gruptan oluşması nedenli literatür ile uyumlu olmadığı düşünülmektedir.

Entübe görülenlerin doğum haftası değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).

Amniotik sıvı ölçümü ile plasental fonksiyon ve fetal iyilik halinin dolaylı yoldan değerlendirebilir. Plasental fonksiyon bozukluğu ve fetal hipoksemi sonucunda kan dağılının tekrar düzenlenmesi ile böbreklere giden kanın azalması sonucu oligohidramnios gelişebilir.(184)

İUBK'ne oligohidramniosun eşlik etmesinin perinatal mortalite riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(168) *Chauhan ve ark.'ın* (185) yaptığı bir metaanalizde de İUBK'ile komplike olmuş fetusta oligohidramnios gelişmesi durumunda anormal NST, düşük Apgar skoru, mekonyum aspirasyonu, fetal strese bağlı sezeryan riski artarken, asidoz ile ilişki saptanmamıştır.

Mevcut çalışmada, Oligohidroamnios olan olgularda doppler akımının anormal olma oranı (%40) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%34.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).Oligohidroamnios olan olgularda NST bulgularının nonreaktif olma oranı (%40) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%43.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).Oligohidroamnios olan olgularda NST/doppler akımının anormal olma oranı (%20) ile oligohidroamniosu olmayan olgular (%21.7) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

6.SONUÇ

İntrauterin büyüme kısıtlılığının, patogenezi, takibi ve yönetimi tam olarak açıklığa kavuşmamış önemli bir obstetrik durumdur. Hastalığın patogenezi ile ilgili en çok üzerinde durulan hipotez plasental anjiyogenezis ve gelişimin inkomplet oluşuna bağlı uteroplasental yetmezlik oluştuğudur.

Mevcut çalışmada Doppler ve NST anormalliklerinin, intrauterin fetal asidoz ve perinatal morbidite ve mortalite öngörmede anlamlı olduğunu bulunmuş ve mevcut literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Mevcut çalışmada NST ve Doppler bulgularının İUBK ile komplike olan olguların takibinde birlikte kullanımının gerektiği ve birlikte çalışıldığı takdirde perinatal morbidite mortalite ön görmede yüksek etkinlikte olduğunu ayrıca umblikal arterde direnç arttıkça yoğun bakımda kalma süresinde anlamlı artış olduğunu saptanmıştır.

Çalışmaya alınırken hastaların rastgele seçilmesi, çalışma grubumuz küçük ve takip ettiğimiz hasta grubundan sadece ondokuz hastada doppler ultrasonda anormallik gelişmesi ve hiçbir hastada duktus venozus doppler akımda anormallik gelişmemesi, fetal doppler anormallik olasılıklarına bağlı gelişebilecek sonuçları değiştirmiş olabileceği düşünülmektedir.

Fetal kalp atım hızının değerlendirmesinde kullanılan NST'nin fetal normoksemi değerlendirlmesinde en duyarlı test iken, asidemi ve hipoksemi değerlendirilmesi yalancı pozitif değerinin yüksek oluşu, anormal olması durumunda tekrar ya da ek tetkik gerektirmesi nedenli çalışmamızı sınırlayıcı olmuştur.

İUBK oluşumunun, gestasyonel haftasına göre etyopatolojik faktörlerin önem sırası değişmekle birlikte, tanı koyma, izlem ve yönetim zorlukları da değişmektedir. İUBK takibinde perinatal morbidite ve mortalite gelişiminin öngörülmesinde ve doğum zamanının belirlenmesinde; doppler ultrason akım hızı uygulamaları ve gestasyonel yaşa göre klinik yönetim, özellikle de erken başlanıçlı İUBK takibinde fetal hipoksemi ve asidemi açısından fetal kalp atım hızının değerlendirilmesi son yıllarda üzerinde sıkça durulan bir konudur.

İUBK'nda fetal oksijenizasyon bozulmakta ve gelişim kısıtlılığın oluşma haftasına göre de fetüsün adaptasyonu buna bağlı perinatal morbidite ve mortalite riski de değişmektedir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ile komplike olan gebeliklerde

takip, yönetim, doğum zamanının belirlenmesi ve perinatal sonuçların öngörülebilmesi açısından doppler ultrason ve fetal kalp hızı değişimlerinin sık takibi gerekli iken doğum endikasyonları halen net değildir ve asıl hedef İUBK oluşumunun engellenmesidir. İUBK oluşumunun engellenebilmesi için yüksek risk faktörlerinin araştırmaları yanında plasenal biyobelirteç çalışmaları olsa da, IUGK etiyolojisi halen tartışma konusudur. Bu nedenle daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;38:48-58.
2. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(8):741-8.
3. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(5):602-6.
4. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;240:125-9.
5. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(3):303-10.
6. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(4):460-4.
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002;99(3):490-6.
8. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):270-83.
9. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book: Elsevier Health Sciences; 2016.
10. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6.
11. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. Journal of Pregnancy. 2011;2011:640715.
12. 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.

13. Nardozza L, Zamarian A, Araujo Júnior E. New Definition of Fetal Growth Restriction: Consensus Regarding a Major Obstetric Complication. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017;39(07):315-6.
14. Radoń-Pokracka M, Huras H, Jach R. [Intrauterine growth restriction--diagnosis and treatment]. Przegl Lek. 2015;72(7):376-82.
15. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics. 1963;32:793-800.
16. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967;71(2):159-63.
17. ACOG Practice Bulletin No. 204 (2019). obstetrics & gynecology 2019;133(2):e 97-e 109.
18. RCOG. Investigation and Management of the Small-for-Gestational Age Fetus. Green-top Guideline No 31 Small-for-Gestational-Age Fetus. 2013;NO. 31.
19. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):400-8.
20. Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 1971;109(1):166-76.
21. Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. J Perinat Med. 1974;2(3):147-60.
22. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. Obstet Gynecol. 1982;59(5):624-32.
23. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice (8th edition) Editors: Robert Resnik, Charles Lockwood, Thomas Moore, Michael Greene, Joshua Copel, Robert Silver ISBN 9780323479103 / Hardback / £147.99 / 1408 pages / Elsevier. The Obstetrician & Gynaecologist. 2020;22(3):248-.

24. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):598-604.
25. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Effect of gestational age on fetal and intervillous blood gas and acid-base values in human pregnancy. Fetal Ther. 1986;1(4):168-75.
26. Wilkening RB, Meschia G. Effect of umbilical blood flow on transplacental diffusion of ethanol and oxygen. Am J Physiol. 1989;256(3 Pt 2):H813-20.
27. Sheldon RE, Peeters LL, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb. Am J Obstet Gynecol. 1979;135(8):1071-8.
28. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. J Perinat Med. 1991;19(1-2):21-6.
29. Mari G, Uerpairojkit B, Abuhamad AZ, Copel JA. Adrenal artery velocity waveforms in the appropriate and small-for-gestational-age fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;8(2):82-6.
30. Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans AT, 3rd. Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus: is it a marker of chronic hypoxia? Am J Obstet Gynecol. 1995;172(3):820-5.
31. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. Circulation. 1995;91(1):129-38.
32. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(2):160-7.
33. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(2):155-9.
34. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(5):501-14.

35. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(3):233-9.
36. Siauve N, Chalouhi GE, Deloison B, Alison M, Clement O, Ville Y, et al. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):S103-14.
37. Veerbeek JH, Nikkels PG, Torrance HL, Gravesteijn J, Post Uiterweer ED, Derks JB, et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension. Placenta. 2014;35(9):696-701.
38. Calcaterra F, Taddeo A, Colombo E, Cappelletti M, Martinelli A, Calabrese S, et al. Reduction of maternal circulating endothelial progenitor cells in human pregnancies with intrauterine growth restriction. Placenta. 2014;35(7):431-6.
39. Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):S123-30.
40. Brar HS, Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. Semin Perinatol. 1988;12(1):2-10.
41. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(3):295-302.
42. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? Am J Obstet Gynecol. 1990;162(6):1421-5; discussion 5-7.
43. Abbas R, Hussain AJ, Al-Jumeily D, Baker T, Khattak A, editors. Classification of Foetal Distress and Hypoxia Using Machine Learning Approaches2018; Cham: Springer International Publishing.
44. Chemtob S, Laudignon N, Aranda JV. Drug therapy in hypoxic-ischemic cerebral insults and intraventricular hemorrhage of the newborn. Clin Perinatol. 1987;14(4):817-42.
45. Suidan JS, Young BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1984;150(1):33-7.
46. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-

Gynecologists, Number 70, December 2005 (Replaces Practice Bulletin Number 62, May 2005). Intrapartum fetal heart rate monitoring. Obstet Gynecol. 2005;106(6):1453-60.

47. Haverkamp AD, Thompson HE, McFee JG, Cetrulo C. The evaluation of continuous fetal heart rate monitoring in high-risk pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1976;125(3):310-20.
48. Haesslein HC, Niswander KR. Fetal distress in term pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1980;137(2):245-53.
49. Langendoerfer S, Haverkamp AD, Murphy J, Nowick KD, Orleans M, Pacosa F, et al. Pediatric follow-up of a randomized controlled trial of intrapartum fetal monitoring techniques. J Pediatr. 1980;97(1):103-7.
50. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics. 1981;68(1):36-44.
51. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(6):1385-90.
52. Freeman RK. Problems with intrapartum fetal heart rate monitoring interpretation and patient management. Obstet Gynecol. 2002;100(4):813-26.
53. Dellinger EH, Boehm FH, Crane MM. Electronic fetal heart rate monitoring: early neonatal outcomes associated with normal rate, fetal stress, and fetal distress. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(1 Pt 1):214-20.
54. Practice bulletin no. 116: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1232-40.
55. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):333-9.
56. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2018;2(8):569-81.
57. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to

identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. Pregnancy Hypertens. 2018;13:279-85.

58. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(2):182-90.
59. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(5):631-8.
60. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. Hypertension in Pregnancy. 2019;38(1):32-40.
61. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol. 2007;109(2 Pt 1):253-61.
62. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(2):140-6.
63. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):564-70.
64. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, et al. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(1):66-72.
65. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):571-7.

66. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. Placenta. 2013;34(12):1136-41.
67. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, et al. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(2):189-95.
68. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, et al. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020;56(2):173-81.
69. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(6):669.e1-10.
70. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1991;164(6 Pt 1):1535-41; discussion 41-2.
71. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013;121(5):1122-33.
72. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):228-35.
73. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol. 2000;96(6):950-5.
74. Long PA, Abell DA, Beischer NA. fetal growth retardation and pre-eclampsia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1980;87(1):13-8.
75. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1984;64(3):319-25.
76. Plouin PF, Breart G, Rabarison Y, Rumeau-Rouquette C, Sureau C, Menard J.

Fetal growth retardation in gestational hypertension: relationships with blood pressure levels and the time of onset of hypertension. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1983;16(4):253-62.

77. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2002;100(2):369-77.
78. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, Dennery PA, Becker JC, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. Biochem Biophys Res Commun. 2003;308(4):956-60.
79. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(2):110-20.e6.
80. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;218(3):287-93.e1.
81. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol. 1991;49:193-280.
82. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 1991;78(6):1108-11.
83. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):694-708.
84. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. Pediatrics. 1987;80(4):502-11.
85. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(2):547-55.
86. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. Jama. 2003;290(22):2996-9.
87. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational

age. Epidemiology. 1995;6(6):591-7.

88. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet Gynecol. 2001;98(1):144-50.
89. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. Pediatr Res. 1975;9(2):76-83.
90. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. Environ Res. 2004;95(1):106-15.
91. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. Environ Health Perspect. 2003;111(14):1773-8.
92. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e97-e109.
93. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(5):976-80.
94. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. Pediatrics. 1988;82(1):83-90.
95. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. J Ultrasound Med. 1997;16(1):13-6.
96. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. Clin Obstet Gynecol. 1992;35(1):99-107.
97. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. J Pediatr Surg. 1998;33(4):580-5.
98. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. Perspect Pediatr Pathol. 1984;8(4):345-78.
99. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of

prematurity and growth restriction. Ann Periodontol. 2001;6(1):164-74.

100. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. J Periodontol. 2001;72(11):1491-7.
101. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Vaisrub N, Dooley SL, Socol ML. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(8):1105-10.
102. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2):463-7.
103. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. Early Hum Dev. 2005;81(1):43-9.
104. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. Am J Obstet Gynecol. 1966;94(8):1120-32.
105. Crane JP, Tomich PG, Kopta M. Ultrasonic growth patterns in normal and discordant twins. Obstet Gynecol. 1980;55(6):678-83.
106. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(4):1049-57.
107. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. Pediatr Clin North Am. 1970;17(1):25-42.
108. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GGG. Placental pathology in fetal growth restriction. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011;155(1):36-40.
109. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. Obstet Gynecol. 2001;98(2):299-306.
110. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. Am J Epidemiol. 2001;153(4):332-7.
111. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the ultrasound location of placental site in early pregnancy. Br J Obstet Gynaecol.

1979;86(11):846-8.

112. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(4):330.e1-5.
113. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):257-69.
114. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. BMJ : British Medical Journal. 2013;346:f108.
115. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. Obstet Gynecol. 1999;94(5 Pt 1):758-62.
116. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(6):499-507.
117. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(4):1042-9.
118. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 2):1213-8.
119. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med. 1999;340(16):1234-8.
120. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(6):566-72.
121. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes.

Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(1):52-8.

122. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. Bjog. 2015;122(8):1062-72.
123. Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. Placenta. 2017;54:117-24.
124. Starčević M, Predojević M, Butorac D, Tumbri J, Konjevoda P, Kadić AS. Early functional and morphological brain disturbances in late-onset intrauterine growth restriction. Early Hum Dev. 2016;93:33-8.
125. Ohshima M, Coq J-O, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, et al. Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. Scientific Reports. 2016;6(1):39377.
126. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Gómez O, Sitges M, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(6):552.e1-.e22.
127. Niewiadomska-Jarosik K, Zamojska J, Zamecznik A, Wosiak A, Jarosik P, Stańczyk J. Myocardial dysfunction in children with intrauterine growth restriction: an echocardiographic study. Cardiovascular Journal of Africa. 2017;28(1):36-9.
128. F. Gary Cunningham KJL, Steven L. Bloom, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Catherine Y. Spong. Williams Obstetrics, 25th Edition. Cunningham FG, editor: McGraw-Hill Education; 2018.
129. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2007;110(4):904-12.
130. Bahado-Singh R, Bulas, D., & Kline-Fath, B. . Fundamental and advanced fetal imaging : ultrasound and MRI. Bahado-Singh R, Bulas DI, Kline-Fath BM, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
131. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993;168(3, Part 1):903-8.
132. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on

customised antenatal growth charts. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(4):309-17.

133. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1997;104(6):648-51.
134. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. Acta Obstet Gynecol Scand. 1998;77(6):643-8.
135. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(5):708-12.
136. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS. Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. Obstet Gynecol. 1983;61(4):438-43.
137. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. Am J Epidemiol. 2000;151(1):57-62.
138. 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;151(3):333-7.
139. Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, et al. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(4):442-8.
140. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, et al. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(1):42-7.
141. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. Fetal Diagn Ther. 2010;27(4):204-13.
142. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J. 1977;2(6100):1450-1.
143. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry--a prospective analysis. Am J Obstet Gynecol. 1989;160(6):1406-9; discussion 9-12.
144. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time

waveforms in normal and complicated pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1985;92(1):39-45.

145. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol. 1985;92(1):31-8.
146. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(4):1055-60.
147. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9(4):271-86.
148. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. N Engl J Med. 1993;328(10):692-6.
149. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(1):115-20.
150. Khare M, Paul S, Konje JC. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(8):922-8.
151. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;7(4):262-7.
152. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler--linear array system in normal and pathological pregnancies. Ultrasound Med Biol. 1987;13(6):329-37.
153. Ménigault E, Berson M, Vieyres P, Lepoivre B, Pourcelot D, Pourcelot L. Feto-maternal circulation: mathematical model and comparison with Doppler measurements. Eur J Ultrasound. 1998;7(2):129-43.
154. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. Obstet Gynecol. 2011;117(3):618-26.

155. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(4):456-61.
156. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(7):894-9.
157. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):233-39.
158. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. Lancet. 1991;338(8780):1412-4.
159. Acharya G, Kiserud T. Pulsations of the ductus venosus blood velocity and diameter are more pronounced at the outlet than at the inlet. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;84(2):149-54.
160. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(7):890-8.
161. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(1 Pt 1):10-4.
162. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(2):166-70.
163. Dicke JM, Huettner P, Yan S, Odibo A, Kraus FT. Umbilical artery Doppler indices in small for gestational age fetuses: correlation with adverse outcomes and placental abnormalities. J Ultrasound Med. 2009;28(12):1603-10.
164. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(2):119-25.

165. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(2):111-8.
166. Azhibekov T, Seri I. Chapter 6 - Acid-Base Homeostasis in the Fetus and Newborn. In: Oh W, Baum M, editors. Nephrology and Fluid/electrolyte Physiology (Third Edition). Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 85-95.
167. Richard J. Martin AAFMCW. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant: Tenth edition. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, [2015] ©2015; 2015.
168. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):750-6.
169. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(5):407-13.
170. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(2):143-9.
171. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(5):1347-58.
172. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1992;166(4):1271-80.
173. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. Obstet Gynecol. 2012;120(3):560-4.
174. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A, Zlatnik F, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. American Journal of

Obstetrics and Gynecology. 1999;181(4):867-71.

175. Gerber S, Hohlfeld P, Viquerat F, Tolsa J-F, Vial Y. Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short- and long-term fetal morbidity and mortality. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2006;126(1):20-6.
176. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(1):1-8.
177. Sterne G, Shields LE, Dubinsky TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. J Clin Ultrasound. 2001;29(3):146-51.
178. Singh S, Kumar P, Nema D, editors. Umbilical Artery Doppler Study in Perinatal Outcome of Fetuses with FGR : A Prospective Cohort Study2016.
179. Kalafat E, Morales-Rosello J, Thilaganathan B, Dhother J, Khalil A. Risk of neonatal care unit admission in small for gestational age fetuses at term: a prediction model and internal validation. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;32(14):2361-8.
180. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Običan SG, Rodriguez A, Stout M, et al. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020;56(1):61-6.
181. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):99-105.
182. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):5-15.
183. Laatikainen TJ, Räisänen IJ, Salminen KR. Corticotropin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. Am J Obstet Gynecol. 1988;159(4):891-5.
184. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. Am J Obstet Gynecol. 1980;136(6):787-95.

185. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(6):1473-8.