



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ANTENATAL BETAMETAZON UYGULAMASININ FETAL DOPPLER
PARAMETRELERİ ÜZERİNE OPTİMUM ETKİNLİK SÜRESİ VE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Necla KAYA

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR

ADYAMAN 2023



ONAY SAYFASI

Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR danışmanlığında Dr. Necla KAYA tarafından yapılan "Antenatal Betametazon Uygulamasının Fetal Doppler Parametreleri Üzerine Optimum Etkinlik Süresi Ve Etkisinin İncelenmesi " başlıklı tez çalışması .../.../ 2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALINDA Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....: Dr.Talip KARAÇOR

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE..... Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Can NACAR

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE.....: Dr.Öğr.Üyesi Ercan CÖMERT

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..... / / 2023

**Prof. Dr. Mehmet TURGUT
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve gelecekteki meslek hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda büyük emeği olan desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Doç.Dr. Talip KARAÇOR'a saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarında yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR hocam olmak üzere tüm değerli hocalarım, Prof. Dr.Memet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Murat IŞIKALAN, Dr. Öğr. Üyesi Pınar KIRICI ve Dr. Öğr. Üyesi Ercan CÖMERT'edestek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum bulunduğumuz ortamı güzelleştiren asistan arkadaşlarım, kliniğimizin hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Benim için oldukça yoğun ve yorucu olan, çok sıkıntılı günler yaşadığım asistanlık eğitimim sırasında bana gösterdiği sonsuz sevgi ve ilgiyle her zaman yanımda olan, en büyük destekçim sevgili eşim Fevzi KAYA'ya ve mutluluk, motivasyon ve umut kaynağım canım oğlum Adem KAYA'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Necla KAYA

Adıyaman 2023

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	2
TEŞEKKÜR	3
KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
TABLolar DİZİNİ	9
ÖZET	10
ABSTRACT.....	12
GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
1. GENEL BİLGİLER.....	14
1.1. FETAL GROWTH RESTRICTION	14
1.1.1. Açıklamalar	14
1.1.2. Mortalite ve Morbidite	16
1.1.3. Gruplandırma	16
1.1.4. FGR patolojisinden sorumlu etkenler	17
1.1.4.1. Anne Kaynaklı Nedenler	18
1.1.4.1.1. Anne kaynaklı damar patolojileri	18
1.1.4.1.2. Anne kaynaklı pıhtılaşma bozuklukları	18
1.1.4.1.3. Annedeki beslenme bozuklukları	18
1.1.4.1.4. Anneden kaynaklı diğer bozukluklar	19
1.1.4.2. Fetüs kaynaklı nedenler	19
1.1.4.2.1. Kromozom anomalileri	19
1.1.4.2.2. Kalıtsal anomaliler	20
1.1.4.2.3. Konjenital enfeksiyonlar	20

1.1.4.2.4.Toksik etkenler	21
1.1.4.2.5. Tekil olmayan gebelikler.....	21
1.1.4.3. Plasentadan kaynaklanan nedenler	21
1.1.5.Patogenezi	22
1.1.6.FGR Tanısı.....	25
1.1.7. FGR'ye klinik yaklaşım.....	27
1.1.7.1. BFP	27
1.1.7.2. NST	28
1.1.7.3. UmA incelenmesi	28
1.1.7.4. MCA akımının incelenmesi	31
1.1.7.5. UA akımının incelenmesi	32
1.1.7.6. DV akımının incelenmesi	34
1.1.8. FGR ile ilişkili morbiditeler	36
1.1.9. Önleme	37
2. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	37
2.1. Geçmişten günümüze doppler	37
2.1.1. Dopplerin mekanizması	37
2.1.2. Dopplerin ölçüm yöntemleri	38
2.1.2.1. Devamlı titreşim doppleri	38
2.1.2.2. Devamlı olmayan titreşim doppleri	38
2.1.2.3. USG'de renkli görüntüleme	38
2.1.3. Kanın doppler parametreleri	38
2.1.4. Kan akım hızında etkili olan etmenler	39
2.1.4.1. Gebenin muayene şekli	39

2.1.4.2. Fetüsün solunumu	39
2.1.4.3. Fetüsün kardiyak atım sayısı	39
2.1.4.4. Gestasyonel hafta	40
2.1.4.5. USG ile bakılan kordun kısmı	40
2.1.4.6. Hct seviyesi	40
2.1.5. Fetüs ile plasenta arasındaki ilişki	40
2.1.6 Uterus ile plasenta arasındaki ilişki	40
2.1.7. Serebro-Plasental Oran	41
2.1.7.1. CPR'na bakarak fetüsün durumunu değerlendirme	41
2.1.8. Antenatal kortikosteroidler	43
2.1.8.1. Ne zaman betametazon uygulanmalıdır?	44
2.2.8.2 Betametazonun negatif etkileri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4. İSTATİSTİKİ ANALİZ	47
4.1. Sonuçlar	47
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	80
ETİK KURUL ONAYI	85

KISALTMALAR DİZİNİ

- **AC** : Karın çevresi
- **Aoi**: Aortik istmus
- **BFP** : Biyofizik profil
- **BPD** :Biparietal çap
- **BMI**: Vücut kitle indeksi
- **DV** : Duktus venozus
- **UA**:Uterin arter
- **FL** :Femur uzunluğu
- **HC** : Kafa çevresi
- **FGR**: Fetal gelişme geriliği
- **IUGG** : İntrauterin gelişme geriliği
- **IVK**: İntraventriküler kanama
- **IQR**: İnterquartile range
- **EFW** : Tahmini fetal ağırlık
- **LBW**: Düşük doğum ağırlıklı
- **MCA** : Orta serebral arter
- **NEK** : Nekrozitan Enterokolit
- **NST** : Non-stress test
- **PI** : Pulsatilite indeksi
- **PIV** : Pulsatilite indeksi(venöz)
- **RDS** : Respiratuar distres sendromu
- **RI** :Rezistans indeksi
- **S/D**: Sistol / diastol oranı
- **SGA**: Small for gestational age
- **USG** : Ultrasonografi
- **UA**: Umbilikal arter
- **YBÜ**: Yoğun bakım ünitesi
- **UmA**: Umbilikal arter
- **SSS**: Santral sinir sistemi
- **PE**: Preaklamps

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gebeliğin 30.haftasında FGR gelişenlerde UmA'da rezistansın artma durumu.

Şekil 2: Umblikal arterde end. diyastolik akım kaybı.

Şekil 3: Umblikal arterde doppler paternleri.

Şekil 4: MCA akım paterni, geri dönüşümsüz evre.

Şekil 5. A- Patolojik olmayan UA paterni. **B-** Patolojik UA paterni.

Şekil 6: FGR fetüste DV paternleri ters “a” dalgaları izleniyor.

Şekil 7: Akım parametreleri.

Şekil 8: Plasental kan dolaşımı.

Şekil 9: Betametazonun erken doğumdan kullanımının komplikasyonlara etkisi.

Şekil 10: Betametazon uygulaması sonrası Umblikal arter doppler PI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 11: Betametazon uygulaması sonrası Umblikal arter doppler PI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 12: Betametazon uygulaması sonrası Uterin arter doppler PI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 13: Betametazon uygulaması sonrası Uterin arter doppler RI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 14: Betametazon uygulaması sonrası Fetal MCA doppler PI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 15: Betametazon uygulaması sonrası Fetal MCA doppler RI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 16: Betametazon uygulaması sonrası Duktus venozus doppler PI değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 17: Betametazon uygulaması sonrası Duktus venozus doppler RI değerlerinin zamanla değişimi.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Delphi kriterleri ile FGR

Tablo 2. Antenatal Kortikosteroidlerin Kısa Dönem Faydaları

Tablo 3. Betametazonun geç preterm gebelere yönelik uygulanması

Tablo 4: Demografik özellikler

Tablo 5: Umbilikal Arter Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

Tablo 6: Uterin Arter Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

Tablo 7: Fetal MCA Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

Tablo 8: Duktus Venozus Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması



ANTENATAL BETAMETAZON UYGULAMASININ FETAL DOPPLER PARAMETRELERİ ÜZERİNE OPTİMUM ETKİNLİK SÜRESİ VE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç:

Fetal akciğer gelişimini sağlamak üzere preterm doğum riski olan gebelere sentetik glukokortikoid tedavisi yapılmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısından sonra uygulanan bu tedavinin fetüse bilinen bir yan etkisi bulunmamaktadır. Bu tedavi 24-34 hafta arasındaki gebelere yapılmaktadır.

Bu çalışmada gelişme geriliği bulunan gebelere uygulanan betametazon sonrası bebeğin gelişimi için önemli olan kan akım değerlerine bakılacaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Adıyaman Kadın Hastalıkları ve polikliniğine ya da aciline 01.07.2021 – 01.07.2022 tarihleri arasında başvuran 24-34 hafta arasında 100 gebe dâhil edildi. Bu gebeliğinde betametazon uygulanmamış olan hastalara gebelik takibinde önemli olan dört damara (umbilikal, uterin MCA ve DV) doppler ultrasonografi yapıldı. Profilaktik akciğer maturasyonu sağlayan betametazon 12 mg im. 24 saat ara ile uygulandı. Hastaya 24,48 ve 72.saatlerde doppler parametreleri ölçümü tekrar yapıldı. Dopplerde PI (pulsatilite indeksi), RI (rezistans indeksi) değerlerine bakıldı.

İstatistiki analizler SPSS 23 kullanılarak yapıldı. Veriler arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren ve göstermeyen değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sürekli ile süreksiz değişkenler ortanca değer, ortalama değer veya yüzde olarak verildi. Doppler parametrelerinin tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında ‘Tekrarlayan Değerlerde ANOVA Testi’ kullanılmıştır. Varyantlar arasında anlamlı fark olup olmadığının analizi için Sferisite Testi yapılmıştır. Gruplararası karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık değeri için $P<0.05$ olarak belirlendi.

Sonuçlar: Çalışmamıza dâhil edilen 100 gebenin yaş ortalaması 30.51 ± 5.52 , gebelik haftası ortalaması ise 29.48 ± 2.09 hafta idi. Tüm gebelere betametazon tedavisi yapıldı. Betametazon uygulaması öncesi ve betametazon uygulaması sonrası 1.gün, 2.gün ve 3. gün bakılan umbilikal arter, uterin arter, duktus venozus ve MCA doppler parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Betametazonun gebelerde uygulanması, fetal kan akımında anlamlı fakat kalıcı olmayan değişimlerle ilişkilidir. Bu sebeple, gebelere betametazon uygulaması sonrasında doppler ultrasonografi ve BFP ile fetüslerin yakın takibi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Betametazon, Preterm,



**INVESTIGATION OF THE OPTIMUM ACTIVITY TIME AND EFFECT ON FETAL
DOPPLER PARAMETERS OF ANTENATAL BETAMETHASONE APPLICATION**

ABSTRACT

Summary: O promote fetal lung development synthetic glucocorticoid therapy is administered to pregnant women at risk of preterm delivery. This treatment, which is administered after the second half of pregnancy, has no known side effects on the fetus. The treatment is given to pregnant women between 24-34 weeks of gestation. In this study, we will examine the important blood flow values for the development of the baby after the administration of betamethasone to pregnant women with growth retardation.

Methods: Between 01.07.2021 and 01.07.2022, 100 pregnant women between 24-34 weeks of gestation who applied to the Adıyaman Women's Health and Polyclinic or emergency department were included in our study. Doppler ultrasonography was performed on four important vessels (umbilical, uterine, MCA, and DV) for pregnant women who did not receive betamethasone treatment during their pregnancy. Prophylactic lung maturation was provided by administering betamethasone 12 mg IM at a 24-hour interval. Doppler parameters were measured again at 24, 48, and 72 hours. PI (pulsatility index) and RI (resistance index) values were examined in the Doppler results. Statistical analysis was performed using SPSS 23. The Kolmogorov-Smirnov test was used for the comparison of variables that showed normal distribution and those that did not. Continuous and categorical variables were reported as median value, mean value, or percentage. The 'Repeated Measures ANOVA Test' was used to compare the repeated measurements of Doppler parameters. The Sphericity Test was performed to analyze whether there was a significant difference between the variances. Bonferroni correction was used for group comparisons. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results: The study included 100 pregnant women with a mean age of 30.51 ± 5.52 and a mean week of gestation of 29.48 ± 2.09 weeks. All pregnant women were treated with betamethasone. No significant difference was found between the umbilical artery, uterine artery, ductus venosus, and MCA Doppler parameters on the 1st, 2nd, and 3rd days before and after the application of betamethasone. The results showed that antenatal corticosteroid administration is associated with significant but transient changes in fetal blood flow. Therefore, fetal follow-up with Doppler ultrasonography and BFP is recommended after antenatal corticosteroid administration.

Keywords: Betamethasone, preterm.

GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal Growth Restriction (FGR) günümüz kadın doğum camiasının sık ve çözülmesi zor bir problemidir. Bunun nedeni görülme sıklığı yüksektir ve henüz net bir şekilde açıklığa kavuşamamıştır. FGR, perinatal mortalitenin yüzde 10-12 lik kısmına neden olmaktadır. Bu oran FGR nin önemli problem olduğunu göstermektedir (1). FGR'nin anneden, fetüsten, plasentadan ve çevreden kaynaklı birçok sebebi bulunmaktadır.

FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir (2). FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere göre komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar respiratuvar distrees sendromu, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekeri düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlar ile bu enfeksiyonların sebep olduğu sepsis tablosudur (3). Yukarıda sayılan komplikasyon ve ölüm gibi nedenlerden ötürü takiplerinin sıklığı fetüsün durumuna göre belirlenir. Doğum zamanları için biyofizik profil (BFP), doppler akım değerleri, nonstress test (NST)'den faydalanabiliriz. Ancak bunların hiçbiri yeterli olmamaktadır.

Çalışmamızda, IUGG olan fetüse sahip gebelere betametazon uygulaması öncesi ve sonrası fetüsün gelişimi için önemli olan kan akım değerlerine bakıldı.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. FETAL GROWTH RESTRICTION

1.1.1. Açıklamalar

FGR günümüz kadın doğum camiasının sık ve çözülmesi zor bir problemidir. FGR, perinatal mortalitenin yüzde 10-12 lik kısmına neden olmaktadır. Bu oran FGR nin önemli problem olduğunu göstermektedir (1). Doğum zamanları için biyofizik profil (BFP), doppler akım değerleri, nonstress test (NST)'den faydalanabiliriz. Ancak bunların hiçbiri yeterli olmamaktadır.

FGR, obstetride ciddi bir oranda perinatal komplikasyon ve perinatal ölümlere neden olmaktadır. Bu nedenle FGR'yi büyümesini tamamlamış sadece yapısal olarak küçük kalmış (SGA) fetüslerden ayırmamız gerekir. Bunun için birçok çalışma ve yöntem kullanılmış. Daha sıklıkla tercih edilen önemli damarların doppler akım değerleri ve bazı kan tetkikleridir. Bu ayırım fetüsün izlem ve tedavisi için oldukça önemlidir (4).

FGR, perinatal mortalitenin yüzde 10-12 lik kısmına neden olmaktadır. Bu oran FGR' nin önemli problem olduğunu göstermektedir (1). FGR'nin anneden, fetüsten, plasentadan ve çevreden kaynaklı birçok sebebi bulunmaktadır. FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir (2). FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere göre komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar respiratuvar distres sendromu, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekeri düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlar (3).Fetüsün gelişimi, zamanla bir tane hücreden farklılaşmayla olmaktadır. Fetüsün gelişiminin izlemi ultrasonografi kullanılmada önce sıkıntılıydı. Fakat ultrasonografi ile fetal ağırlık, fetal ölçümler daha kolay yapılır hale geldi. Neonatal ağırlık ölçümü 1800 yılında fetüsün gelişimini gösteren bir parametre olarak kullanıldı (5). Neonatal ağırlığın düşük olması çeşitli morbiditelerle ilişkilendirilmiş ve bu bebeklerin mortalite sıklığı artmıştır (6). Bazı çalışmalar neonatal ağırlığı <5 persentil diye bir tanımlama kullanmıştır (7). Bazı çalışmalarda FGR tanımlaması yapılırken belli gebelik haftalarında standart değerlerin kullanılması gerektiğini savunulmuştur (8).

FGR'nin açıklanması için farklı yıllarda farklı eşik değerler kullanmıştır. Yakın yıllarda yapılan araştırmalarda daha çok fetal ağırlığın <10 persentil kullanılmıştır (9-10). Ancak klinik uygulamalarda bunun tek başına yeterli olmadığı görülmüştür. 2015'te önemli

arterleri akım değerleri ve birbirine oranlarının değer kazandığını görmekteyiz (11). Fakat yapılan araştırmalar bunların yeterli olmadığını göstermiş. Bazı FGR fetüslerin bu kriterlerle tanı almadığı saptanmıştır. FGR'nin güncel ve net bir şekilde tanımlaması için 2016 yılında Delphi kriterleri yayınlanmıştır. Delphi de öncelikli olarak FGR'ye sebep olabilecek faktörler ayıklanmalıdır. Erken FGR <32. gebelik haftası olarak ifade edilir. Bu tanı için delphi kriterleri ise; EFW eşik değer <3. persentil; karın çevresi < 3. persentil ile UmA'de end-diyastolik akım kaybı olması; karın çevresi ya da EFW <10. persentil ile UA veya UmA doppler PI değerinin >95. persentil olması şeklinde ifade edilir. Geç FGR tanımı için ise ≥ 32 . gebelik haftası kullanılmaktadır. Bu tanı için ise delphi kriterleri şunlardır: Karın çevresi veya EFW eşik değer <3. persentil; karın çevresi ya da EFW <10. Persentil, Karın çevresi ya da EFW eşik değer 3 ile 10 persentil aralığında ise CPR <5. persentil ya da UmA doppler PI değerinin >95. persentil olması şeklinde sıralanmıştır (12). (Tablo 1)

Tablo 1. Delphi kriterleri ile FGR (Baschat AA, G. SJ, B. IM, Papageorgiou A, Thilaganathan B, B. PN. USG Obstetri- Gynecology 2016'den alınmıştır)

ERKEN FGR (<32. Gebelik Haftası)	GEÇ FGR (≥ 32. Gebelik Haftası)		
• Karın çevresi < 3. persentil	• karın çevresi veya EFW eşik değer <3. persentil		
• EFW eşik değer <3. persentil ile UmA end-diyastolik akım kaybı varlığı	Karın çevresi ya da EFW <10.persentil ya da	+	CPR <5. persentil ya da UmA doppler PI değerinin >95. persentil olması
• karın çevresi ya da EFW <10. persentil ve UmA veya UA-PI >95. persentil	• Karın çevresi ya da EFW eşik değer 3 ile 10 persentil aralığında ise		

1.1.2. Mortalite ve Morbidite

FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir (2). FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere oranla komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar respiratuvar distrees sendromu, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekerinin düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlardır (3). FGR'nin anneden, fetüsten, plasentadan ve çevreden kaynaklı birçok sebebi bulunmaktadır (13). Tüm bu nedenler göz önünde bulundursak erken FGR öncelikli olmak üzere FGR olan fetüslerin değerli bir sınıf olduğu unutulmamalıdır ve takiplerinde bu göz önünde bulundurulmalıdır (14-15). FGR fetüslerin takiplerinde zamanla nörogelişimsel patolojiler saptanmıştır. Bu patolojilerin yapılan çalışmalar sonucunda neonatal dönemde FGR'nin neden olduğu morbiditelerle ilişkili olduğu görülmüştür. Yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır. Bunun neticesinde sepsis oluşabilmekte ve sepsis gelişen bebekler serebral palsy ile karşımıza çıkabilmektedir (16-17). Agresif klinik görülen vakalar daha çok erken FGR saptanan ile UMa'de bozukluk görülen vakalardır. Bu da gebelik haftası ile kan akımlarının fetal takip için ne kadar değerli olduğunu göstermektedir. (18-19). FGR fetüs taşıyan gebelerde beslenme yetersizliğinde gebeliğin geç evrelerinde HT, Tip2 DM gibi hastalılarla ilişkilendirilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar çok sayıdadır. Gebenin yeterli düzeyde beslenmesi fetal gelişime destek sağlaması yanında anne sağlığı açısından da değerlidir. (20).

1.1.3. Gruplandırma

Fetüsün anne karnındaki gelişimi aşamalar şeklinde olmaktadır. Bu aşamalardaki bozukluklar simetrik ve asimetrik ifadelerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu aşamalardan ilki gebeliğin 0-16 haftaları arasındaki hücresel sayı artışıdır. 16-32 haftalar arasında ise hücreler sayı ve ebatlar olarak artmaktadır. >32. gebelik haftası sonrası aşamada ise ebat olarak büyüme olmaktadır. Fetüs büyürken gelişimi için gerekli olan birçok besin kaynağını depolar. Depolanan bu besinler daha sonra fetüsün hayati organları için kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda simetri ve asimetri ifadeleri kullanılmamaktadır.

Gebelikteki ilk aşamada meydana gelen bir bozukluk fetüsün tüm ölçümlerinde aynı derecede küçülmeye sebep olmaktadır. Kafa ölçümü ve abdominal ölçüm eşit derecede etkilenmiştir. Bu iki parametre aynı şekilde bu aşamada meydana gelen bozukluktan etkilenmiştir. Bu bozulmaya ilaçlar gibi çevresel faktörler yanında kromozomal anomaliler ve

enflamatuvar faktörler de neden olmaktadır (21). Gebelikteki geç aşamalarda meydana gelen bozukluklarda ise biyometrik ölçümlerin eşit şekilde etkilenmediği görülmüştür. Geç aşamada biyometrik ebatlar azalmaktadır. Depolanan besin kaynakları kullanıldığı için abdominal ölçüm olması gereken değer altındadır. Abdominal ölçüm dışındaki biyometrik ölçümler olması gerektiği gibidir. Bu aşamada bozulmaya neden olan faktörler arasında kötü beslenme, kanama, PE gösterilebilir. FGR tanımı geliştirilmeden önce intrauterin gelişim geriliği (IUGG) ifadesi kullanılmaktaydı. Ancak bu ibarenin tanımı net bir şekilde belirtilmemiştir. Tanımlayabilmek için belli kriterlerin oluşturulması gerekiyordu. Bunun için Campbell ile Thoms çeşitli biyometrik ölçümleri birbirine oranlayarak esaslar oluşturmuşlardır. Bu esaslar arasında kafa çevresinin karın çevresine oranı bulunmaktadır (22). Bu esasları belirken anormal gelişim saptanmayan fetüsleri incelemişlerdir. Beş yüz adet anormal olmayan bebek kullanılarak kafa çevresinin karın çevresine oranı hesaplanarak esasları ortaya koymuşlardır. Kriterler doğrultusunda kan akımının yetmezliği açısından risk grubundaki yaklaşık otuz bir adet bebek izlenmiştir. Bunun sonucu olarak kafa çevresinin karın çevresine oranı > yüzde doksan beş görülen bebeklerin yaklaşık yüzde yetmişi eşit gerilik göstermeyen intrauterin gelişim geriliği (IUGR) olarak ifade edilmiştir.

Intrauterin gelişim geriliği tanımlaması kullanıldığı çalışmalarda gebelik yaşı esas alınarak gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma yapılırken <29 hafta, 29 ile 32 hafta ve >32 hafta sonrası esas alınmıştır.

1.1.4. FGR patolojisinden sorumlu etkenler

FGR'nin anneden, fetüsten, plasentadan ve çevreden kaynaklı birçok sebebi bulunmaktadır. Ancak anne, fetüs ve plasentadan kaynaklı nedenler daha ön plandadır (13):

-Anne kaynaklı nedenler: Otoimmün bozukluklar, damar patolojileri, HT, DM, beslenme bozuklukları, renal bozukluklar, kan pıhtılaşma bozuklukları, akciğer problemleri, sigara kullanımı, madde bağımlılığı gibi nedenler yer almaktadır.

-Fetüs kaynaklı nedenler: Kalıtsal anomaliler, gebelikte oluşan enfeksiyonlar, kromozom anomalileri, tekil olmayan gebelikler, toksik etkenler gibi nedenler bu kategoride bulunmaktadır.

-Plasentadan kaynaklı nedenler: Plasenta previa, Plasenta dekolmanı, velamentöz plasenta gibi nedenler yer almaktadır.

1.1.4.1. Anne Kaynaklı Nedenler

1.1.4.1.1. Anne kaynaklı damar patolojileri:

Anne kaynaklı damar patolojileri, uterus ile plasenta arasında yeterli kan akımının olmaması FGR'lerin yaklaşık yüzde otuzunda etken olarak gösterilmektedir. Annenin damar patolojileri gebede başlangıç evresinde bozulmuş UA akım parametreleri ile izlenebilir. Yapılan birçok araştırmada başlangıç aşamasındaki patolojik UA akım parametrelerine neden olan damar patolojileri birçok gebelik patolojisi ile ilişkilidir. Bu patolojiler içerisinde FGR, erken doğum, PE yer almaktadır. Bu çalışmalar küçük gruplarla değil geniş gruplarla yapılmıştır (23). Annenin damarsal patolojilerine PE eklendiğinde FGR görülme riski artmıştır. Gebeliğin ilk aşamalarında ortaya çıkan PE tablosu ile HT ile birlikte olan PE fetal gelişimi oldukça zayıflatmaktadır. FGR, PE 'nin fetal etkisinin belirteci konumundadır ayrıca PE, FGR'ye neden olarak gösterilir (24).

Yakın zamanda Roos-H. ve ark. kardiyak damarlarda patoloji olan anne adaylarında; FGR, doğumun erken gerçekleşmesi ve fetal ölüm oranının yükseldiğini ortaya atmışlardır (25).

1.1.4.1.2. Anne kaynaklı pıhtılaşma bozuklukları:

Pıhtılaşma bozukluklar doğuştan gelen ile sonradan kazanılan diye iki grup şeklinde incelenmektedir. Sonradan kazanılan pıhtılaşma bozuklukları içerisinde SLE, AFS gibi sendromlar ve çeşitli otoantikorların pozitif olması yer almaktadır. Bu antikorun pozitif olması ve yukardaki sendromlar küçük damarlara pıhtı oluşturarak; FGR, erken aşamada fetal materyal kayıp, PE, emboli oluşumu ile ex fetüs gibi negatif durumlara yol açmaktadır (26). Sonradan kazanılan pıhtılaşma bozukluklarında daha küçük damarlarda pıhtı oluşumu temel mekanizma iken doğuştan gelen pıhtılaşma bozukluklarında ise birden çok genin bozulmuş olduğu izlenmiştir ancak bu bozulmalar ile FGR arasında bağlantı kurulamamıştır (27).

1.1.4.1.3. Annedeki beslenme bozuklukları:

Anne adayının gerekli düzeyde beslenememesi hem fetüsün hem de annenin sağlığı için önemli bir faktör. Gebe de gestasyonel hafta ile uyumlu olarak kilo alımının olmaması durumunda FGR gelişebilir. Ayrıca bu gebelerde gebelik olması gereken zamandan önce sonlanabilmektedir (28). Bariz olarak annede yetersiz beslenme olmadığı sürece besin desteklerinin FGR oranını düzelttiği düşünülmez. Anne adayının beden kitle indeksi çok zayıf

kategorisinde değil ise besin desteklerinin bebeğin kilo alımında çok efektif olmadığı söylenebilir (29).

1.1.4.1.4. Anneden kaynaklı diğer bozukluklar:

Renal patolojiler özellikle KBY, daha çok HT ya da damar patolojileriyle ilişkilidir. FGR, uzun süren renal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (30).

Annede görülen SLE gibi hastalıklar habitüel abortuslar, PE, gebelikte konvülsiyon geçirmenin yanında bazende kısırlığa sebep olmaktadır. Bu sendromda pozitif olan antikorlardan bazıları anneden fetüse geçerek FGR, bebeğin kalp atımlarının azalması, fetal sıvı toplanması veya ex fetüse sebep olabilir. (31).

Gebe kalmadan önce varolan DM vasküler bozulmalar yaparak veya doğuştan olan bazı mutasyonlarla birlikte FGR fetüs oluşumuna etki edebilir. Bu gebelerimizde FGR görülmesi oranı bazı neonatal komplikasyonlarla birlikte yükselmektedir. Aslında DM esas olarak fetüste makrozomiye neden olmaktadır. Fetüste makrozomi değilde FGR meydana geldiğinde anne adayında vasküler etkilenme olduğunu düşünmemiz gerekiyor. Ancak bu durum nadirdir (32).

Gebe tarafından sigaranın içilmesi ile uterus ve plasenta arasındaki vasküler yapılarda vazokonstriksiyon yaparak fetüsün yeterli beslenmesi ile yeterli oksijeni alması bozulur. Bunlara bağlı olarak FGR gelişimi sigara içen gebelerde içmeyenlere oranla üç ila dört kat artmıştır. Sigara dışındaki maddelerde FGR gelişimi ile ilgilidir. Bu nedenle kadınlara gebe kalmadan önce veya gebeliğin erken aşamalarında sigara gibi diğer maddeleri de bırakmaları için destek olunmalıdır (21).

Annedeki kalp rahatsızlıkları (KY, KKH), pulmoner patolojiler (KF gibi), kan hastalıkları yani kardiyopulmoner ve dolaşım sistemindeki bozulmalar FGR gelişiminde etkilidir. Bu sistemlerdeki bozulmalar annedeki oksijen seviyesinin düşmesine ve dolayısıyla fetüsün oksijen seviyesinin düşmesine neden olmaktadır. (33).

1.1.4.2. Fetüs kaynaklı nedenler

1.1.4.2.1. Kromozom anomalileri:

Erken aşamada FGR tespit edildiğinde fetüs kaynaklı patoloji olabileceği düşünülmelidir. Gebeliğin erken aşamalarında kendilerini göstermektedir. Daha çok Patau sendromu, Edwards sendromu ve Down sendromu ile bağlantılıdır. Bu sendromdaki

bebeklerin plasental damarlanmaları azdır. (34). Kromozom anomalileri fetal biyometrik ölçümlerde eşit derecede geriliğe sebep olur. FGR ile birlikte fetal bir malformasyon bulunuyor ise sendromların olma riski yüzde on ila kırk arasındadır. Fetüste bir malformasyon bulunmuyorsa FGR'nin sendromlara sebep olma riski yüzde ikidir. Gebeliğin başlangıç aşamalarında tespit edilen trizomiler içerisinde daha çok down sendromu bulunmaktadır. Down sendromunda FGR ileri düzeyde değildir. Edward sendromunda FGR daha ağır düzeydedir. Yapılan geniş çapta birçok araştırmalarda kromozom anomalisi ile FGR bağlantılı bulunmuştur (35). FGR ile takipli fetüslerde alınan kanlarda edwards sendromu tanısı konulan fetüslerin sayısı az değildir. Çalışmalar gösteriyor ki gebeliğin erken aşamalarında yakalanan FGR fetüslerin sendromik olma ihtimali yüksektir. Bu nedenlerle bu fetüslerden amniyon sıvı örnekleme ve kan örneklemeleri önem taşımaktadır (36-37-38).

1.1.4.2.2. Kalıtsal anomaliler:

Kromozomal nedenli olmayan kalıtsal anomaliler FGR'lerin küçük bir kısmında etkilidir. Bunlar karın çeperinde hasarlanmalar, KKH, böbrek yokluğu ya da böbrekte bozukluklar olmasıdır (39).

1.1.4.2.3. Konjenital enfeksiyonlar:

Gestasyonel enfeksiyonlar toksoplazma, rubella, CMV, HIV, sifiliz dediğimiz kısaca TORCH dan köken almaktadır. Bu enfeksiyon etkenlerinin FGR gelişimde yüzde on oranında etkili olmaktadır (40). Enfeksiyonların temelinde fetal beslenme ve oksijenlenme seviyesinin düşürülmesi bulunmaktadır. Bu da damarlarda vazokonstriksiyon sonucu olmaktadır. Neticede gerekli fetal büyüme sağlanmamış olup FGR gelişmektedir. Virüsler doğrudan yıkıma neden olmaktadır (41). Virüsler içerisinde FGR ile birlikteliği sık olan sitomegalovirüstür. Bu virüs hücrelerde yıkıma sebep olmaktadır. Ayrıca damar çeperlerinde oluşturdukları yapılar damarlarda obstrüksiyonlara neden olmaktadır. Tüm bunlar fetüsün gelişimini bozmakta ve FGR'nin oluşumuna zemin hazırlar (42-43). TORCH grubundaki enfeksiyon etkenleri temel olarak hücresel yıkım ve obstrüksiyon yaparak FGR gelişimine zemin hazırlar. Neonatal morbiditeler arasında trombositopeni, hepatosplenomegali, korioretinit bulunmaktadır. Unutulmaması gereken bir nokta FGR sıklığı neonatal morbiditeler birlikte artmaktadır. (44-45). Kızamıkçık gelişen bebeklerde neonatal dönemde işitme problemleri, KVS bozuklukları, kafanın küçük olması, göz ile ilgili problemler görülmektedir. Fetüsü besleyen organ olan plasentanın damar yapılarında 1/5 oranında patoloji oluşursa FGR olma oranı artmaktadır (46-47).

1.1.4.2.4.Toksik etkenler:

Kullanılan ilaçların toksik etki yaratabilmesi; alınan ilacın çeşidi, alınan ilacın dozu, ilaca maruz kalma süresi şeklindeki etkenlerle ilişkilidir. İlaça maruz kalma süreci arttıkça ya da alınan ilaç dozu arttıkça fetüsü etkileme şiddeti artmaktadır. Bu etkilenme hücrel kayıplara sebep olmaktadır bu da FGR gelişimine neden olmaktadır (21).

1.1.4.2.5. Tekil olmayan gebelikler:

Tekil olmayan gebelikler preterm doğuma neden olabilmektedir. Sıklıkla preterm doğum ile sonuçlanması nedeniyle tekil olmayan gebelerde perinatal mortalite ve yenidoğanda mortalite sıklığı artmıştır. Tekil olmayan gebelerde erken evrede doğum yapma oranlarının yüksek olması nedeniyle bu fetüslerde nörogelişimsel patolojiler saptanmaktadır. (48). Bu açıklamalar gösteriyor ki bu gebelerde FGR gelişim oranı daha yüksektir (21). FGR gelişim sıklığı ile fetal adet arasında doğru orantı bulunmaktadır. Üç adet fetüs varlığında iki adet fetüse göre FGR oranı yüksektir. Gebeliğin ikinci trimestrine kadar tekil ve tekil olmayan gebelikler birbirine yakın oranlarda büyümektedirler ancak ikinci trimestrdan sonra bu benzerlik bozulmakta tekil olmayan gebelerde yavaşlamaktadır (49). Tekil olmayan gebelerde FGR gelişiminin yaygın olması nedenleri arasında fetüsün beslenme organı plasentanın kapasitesinin yetmemesidir (50). Kendiliğinden iki adet fetüslü gebelerde FGR gelişim oranı uterus içindeki fetüsün alınması ile iki adet fetüs bırakılan gebelerle karşılaştırıldığında düşüktür (51).

1.1.4.3. Plasentadan kaynaklanan nedenler:

Fetal beslenmeyi sağlayan organ anne ve fetüsten köken almaktadır. Fetüse gerekli kan akımını sağlamaktadır. Fetüs bu sayede yaşamını devam ettirebilmek için gerekli olan gıdaları alır. Oksijen seviyesini yükseltir. CO2 seviyesini düşürmeye çalışır yani gaz alışverişinde bulunur. Bu organ fetüsteki atıkları da uzaklaştırır. Ayrıca sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların sentez ile salınımında etkin rol almıştır. Uteroplasental dolaşımın yeterli olması bebeği anne karnındaki fetal iyilik hali için gereklidir. Uterus ile plasenta arasındaki bağlantılar trofoblastların göçü ile başlamaktadır. Trofoblastik hücrelerin yeterli penetrasyonu sonucunda damarlarda farklılaşmalar olmaktadır. Bu da fetüs ve anne arasındaki dolaşımın oluşmasında temel etkindir. Damarlardaki değişimler: İlk haftalarda ince damarlarda penetrasyon olmakta daha sonraki haftalarda ise daha kalın damarlarda penetrasyon olmakta ve dirençte azalma görülür (52).

Trofoblastların göçü esnasında olması gerektiği kadar penetrasyon olmazsa plasenta gerekli bağlantı sağlanmaz ve dirençte azalma değil artma izlenir. Bunların neticesinde, anne ile fetüs arasında bağlantı sağlayan bölgede kan akımı azalır, oksijenlenme azalır, vazokonstriksiyon olur. Fetüs ile anne arasında normal bağlantı kurulmaması, trofoblastik hücrelerin penetrasyonunun yeterli olmaması durumunda olmaktadır (53). Damar yapısındaki bu patoloji yani vazokonstriksiyon oluşması ve direnç artması aynı zaman da PE ve FGR ilişkisini de açıklamaktadır (54). Anne ve fetüs arasındaki değişimin bozulması annedeki damarsal patolojilerle bağlantılıdır. FGR saptanan fetüslerin belli bir kısmında annedeki damar hastalıkları fetüs ile anne arasındaki bağlantıyı bozmaktadır (55). Fetüsü besleyen organdaki kan akımının bozulması ve bunun sonucunda gerekli ve yeterli hacme ulaşmaması durumunda plasantanın yeteri kadar gelişmemesine neden olmaktadır. Bu da fetüsün yeterli beslenmemesi anlamına gelmektedir. Yeterli beslenemeyen fetüslerde FGR gelişimi görülmektedir. Çoğul olmayan gebelerde FGR nedenleri arasında fetal besleme organının yetersiz kalması görülmektedir (56). Fetüs ile anne arasında bağlantı yerlerinde patoloji ya da inflamasyon olması da fetüsün beslenmesini bozarak FGR gelişimine neden olmaktadır. Bu inflamasyonlar doğal aktif hücrelerimizin görevini yapamamasına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğunda bu doğal aktif hücrelerimizin FGR fetüslerde düşük olduğu saptanmıştır. Bu hücrelerin plasentadaki bağlantıların düzgün ve işlevsel olması için görevleri bulunmaktadır (57). Uterusa çeşitli derecelerde invaze olan fetal beslenme organı, bu invazyonlar sonucunda yeterli fetal beslenmeyi sağlayamamaktadır (accreta, increata, percreata). Plasentada kanama olması, plasantanın olduğu yerden ayrılması da FGR'nin nedenlerindendir (58). FGR gelişenlerde plasentada kanama olması, plasantanın enfekte olması FGR gelişmeyenlere göre daha fazladır (59). FGR gelişimde etkili olan etkenlerin bulunması fetal komplikasyon ve bu komplikasyonlara bağlı oluşabilecek patolojileri izlem ve tedavide yararlı olmaktadır. Anneden alınan yeterli ve ayrıntılı bir anamnez ile bu etkenler dışlanabilir ya da neden olarak saptanabilir.

1.1.5.Patogenezi:

Plasantanın anne tarafı ve fetüs tarafı bulunmaktadır. Bu iki taraf arasındaki bağlantılar fetal büyüme için gereklidir. Bağlantılar yeterli düzeyde oluşmaz ise FGR gelişimine yatkınlık oluşur. Bağlantıların oluşmamasında trofoblastik hücre penetresynunun yeterli olmaması nedenler arasında yer almaktadır. Fetal beslenmenin yeterli olmaması FGR de sıklıkla görülmektedir. Erken haftalarda beslenme bozulursa FGR derinleşir. Gerekli penetrasyon olmadığından dirençte azalma olmaz artma olur ve vazokonstriksiyon oluşur (60-

61). Oksijen seviyesinin düşmesi ile damarlanma olmaz, vazokonstriktörler artar. Bunların neticesinde fetal beslenme organının kendi perfüzyonu bozulur. Anne ile fetüs arasındaki bağlantı bölgesinde vazokonstriksiyon, skarlaşma, dirençte artma sonucu anne ve fetüs arasındaki dolaşım bozulur (62).

Uteroplasental dolaşımdaki bozulmalar minimum seviyede olduğunda besin ile gaz değişimleri olmakta fetüs gelişimini devam ettirmektedir. Ancak bozulma şiddetlendikçe gaz değişimi sınırlı olmakta, fetüste hipoksi meydana gelmekte ve kan şekeri düşmektedir (63). Kan şekeri düşüklüğü düşük seviyede ise şeker regülasyonu için glukagon hormonu salgılanmaktadır. Glukagon depolanan glikojenin glukoz dönüşümünü sağlar. Bu dönüşüm mevcut depoların tüketilmesi anlamına gelmektedir (64). Bozulma derinleştikçe beslenme de daha çok bozulur. Bu durum kan şekerinin düşüşünün ciddi seviyelerde olması demektir. Glukoz oluşumu için fetüsün aa ve protein depoları tüketilir (65-66). Oksijen seviyelerinin düşmesi gerekli gıda geçişlerinin yeterli olmaması ile fetüste laktik asit artmaktadır. Fetüs metabolik olaylarda yeterli oksijeni bulamamaktadır.

Oksijenlenmenin azalması fetal hücrelerin normal işleyişte olmasını engeller. Bu durumda hücrelerin dış kısmında bulunan protein ile Na/H^+ aktif bölgeler artarak laktat ve bazaçığını derinleştirir. Değişiklikler fetal yağ dokusunun azalmasına trigliserid seviyesinde ise artmaya neden olur. Fetüsdeki aa ile glukoz düzeylerinde azalma IGF seviyesinde de düşme ile sonuçlanmaktadır. Bu gelişmeler FGR'nin oluşumuna neden olmaktadır. Fetüs glukoz seviyesinin düşmesi ile mevcut depoları tüketmeye başlar (67). Patolojiler neticesinde anne ile fetüs arasındaki dolaşım yeterli olmamakta ve fetüsün beslenme organı yeterli hacme ulaşamamaktadır. Bunların neticesinde fetal gelişimde yeterli olamamaktadır.

Fetüsün KVS' de beslenme yetersizliği durumunda öncelikli olarak gelen gıdalar fetüsün yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan organlara iletilir. Bu evre dengelenebilen evre olarak adlandırılmaktadır. Fetüs bu evrede yaşamını sürdüreceği şekilde organlar arasında hiyerarşi oluşturmuştur. Bu kompensatuar evrenin diğer göstergesi UmV'de azalma olmasıdır (68). Temiz kan dediğimiz oksijenlenmenin ve gıda içeriğinin yüksek olduğu kan öncelikle KC'e ulaşmaktadır. DV 'da yükselme mevcut ise UmV' de düşme olmuştur. Bu durumda da DV kalbe daha çok kan getirmektedir (69). DV ile temiz kan KC' ye uğramadan kalbe gelmekte. Akciğer beslenmesinde etkili olan damarlarda rezistans artışı olmaktadır. Bu durumda kalbin önündeki engeller artmaktadır (70). Bağlantıların bozulması neticesinde oksijen seviyesinde düşme olması ile beyin damarlarında genişleme olmaktadır. Tüm bunlar gösteriyor ki metabolik ya da başka nedenlerden ötürü meydana oksijen seviyesi düşüklüğü

durumunda fetüs öncelikle yaşamını sürdüreceği organlara iletim sağlamaktadır. Bunun sağlanmasında temel mekanizma santral organlardaki yani kalp ve beyindeki damarlarda genişleme olması ve rezistansta düşme olması diğer damarlarda genel olarak daralma olması ve rezistansta artış olmasıdır. Mekanizma yeniden dağılım olarak tanımlanır. Amaç fetüsün yaşaması için önemli organlara kan akımını sağlamaktır. Yeniden dağılım mekanizması iptal olursa geri dönüşümsüz evreye girilir, KVS'de patolojiler oluşur. Kalbin önündeki gelenlerin düşmesi ancak venlerdeki basıncın yükselmesi ile kalpten vücuda pompalanan kan miktarı düşmektedir. Vücuda pompalan kan miktarının düşmesi ile UmV'de de kan miktarı düşer end diyastolik akım kaybı saptanır (71). Mekanizmadaki bozukluk derinleştikçe sona yaklaşılmaktadır. Bunun göstergeleri ise TY ve kalpte genişleme olmasıdır. Bunların sonucunda fetal ölüm gerçekleşmektedir (72).

FGR'ye oksijen seviyesinde düşme eşlik ederse fetal SSS'nin gelişimini tamamlanması uzamaktadır. Gelişimini tamamlayamayan SSS FGR olan fetüslerde fetal iyilik halini gösteren parametrelerde değişimler olur. Ultrason cihazı ile baktığımızda fetüsün yeterince hareketlenmediğini, NST'de kalbin atım değişimlerinin sayısal olarak azaldığını ve ayrıca fetal taşikardi durumunu görürüz. SSS'nin gelişimini tamamlayabilmesi fetüsün kardiyak aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Kardiyak aktivite, fetüsün hareketli olması, NST'de fetal kardiyak atımların değişiklik göstermesi fetüsün iyilik hali için değerli parametrelerdir. SSS gelişimini 32.gebelik haftasında tamamladığından NST genellikle 32.haftadan sonra çekilmektedir. 32.haftadan önce çekilen NST' lerde bu durumu göz önünde bulundurmak gerekiyor (73-74).

Beslenmenin bozulması sonucunda metabolizmada da farklılıklar olmaktadır. Bazı hormon düzeylerinde artma plurken bazı horman düzeylerinde azalma olmaktadır. Buna ilgili hormonu salgılayan hücrelerin bozulmadan nasıl etkilendiği sebep olur. Örneğin; CRH, ACTH yükselmekte iken D-VIT'de düşme görülür. Artış görülen hormonlar aynı zaman da stres hormanları olarak bilinmektedir. Oksijen seviyesinin düşmesi ile EPO artmakta bu da kırmızı kan hücrelerinin yapımını artırmaktadır. Böylelikle kan miktarı azalmış ancak varolan kanın oksijenlenme kapasitesi yükselmiştir (75-76). Stress hormonları ve vazokonstriktör hormonların kandaki seviyesinin yükselmesi asiditenin artmasına neden olmaktadır (VIP, ANP, NE gibi) (77). Asitlik seviyesi arttıkça fetüsün patolojilerle mücadelesi zorlaşmaktadır. Mücadelenin azalması sonucu enfeksiyon artmaktadır. FGR görülen neonatallerde böbrek dolaşımı bozulmuş olması ile amnion sıvısının azalması söz konusudur. Amnion sıvısının azalması ile fetüsün soluk alıp vermesinin etkilenmesi ile fetüsün yeterince hareketlenmemesi

ölüm oranını yükseltmektedir. Asideminin şiddetiyle ilişkili olarak bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısında azalma görülmektedir.

1.1.6. FGR Tanısı:

FGR tanısının konulabilmesi için gebenin öyküsünün etkili bir şekilde alınması gerekir. Öyküde FGR yaratabilecek etkenler varsa belirtilmelidir. Daha sonra annenin FM yapılır ardından fetüse ultrason cihazı ile bakılır. Bu üç ana parametre FGR tanısının konulmasında etkilidir. Erken aşamada gelen gebelerde FGR tanısının konulması daha güvenilirdir. 0-14.haftalar arasında baştan popoya kadar olan uzunluğun ölçümü fetal yaşı tespitinde değerlidir. 14.haftadan sonra fetal yaşı tespiti güçleşmektedir. 2-3.trimesterde da doğru tespit için farklı yöntemler denenmiştir. Gebelik yaşının geç dönemde tespiti için birçok parametre üzerinde çalışılmıştır. Cerebellum boyutunun ultrason cihazı ile tespit edilmesi yaygın olarak fetal yaş belirlemede kullanılmaktadır. Fetüs büyüdükçe yaş tahmininin doğruluğu düşmektedir. 0-14. haftada yanlış payı maximum 7 gün iken, >28.haftalarda bu yanlış payı dört haftalık bir süreyi bulabilmektedir. Bu nedenlerle anne adaylarının takiplerine zamanında gitmeleri ve doğru bir anamnez vermeleri çok yaş tayininde çok değerlidir. Yaş tayini ilerleyen zamanlarda doğum zamanının belirlenmesinde etkili olmaktadır (78).

FGR gelişimde anne kaynaklı etkenlerin rol alabileceği belirtilmiştir. Bu etkenlerin net bir şekilde ortaya konması için büyük bir kısmını halletmemizi sağlar. Anneden alınan öykü annenin daha önceki gebeliklerini de öğrenmemize yardımcı olur. Önce ki bebeğinde FGR olan annenin bu bebeğinin FGR olma riski 1/5'tir. Bunu bilmemiz gebeye yaklaşımımız konusunda bize yol gösterir. Öykü alınırken efektif soruları sormaya dikkat etmeliyiz. Ayrıca FGR etyopatogeneziindeki etkenlere yönelik sorular da sormaya çalışmalıyız (79).

Öykü alındıktan sonra gebenin FM'si yapılmalıdır. Muayene de uterus büyüklüğüne bakılmaktadır. Ölçüm yapılırken uterusun tepe kısmından kaburgaların alt kısmı baz alınarak uzunluk hesaplanır. Bu ölçümü FGR tanısında kullanacaksa gebenin tekrarlayan muayenelerinde rutin olarak mesafe hesaplanmalıdır. Ancak hesaplamalar FGR tanısı konulmasında eksik kalmaktadır. İkinci trimester de uterusun tepe kısmından kaburgaların alt kısmı baz alınarak uzunluk hesaplandığında 14 günlük hata ile yaş tayini yapılabilir. Hesaplanan uzunluk olması gereken uzunluktan <3 santimetre olduğunda FGR akılda tutulmalıdır (80). Gebenin FM'de kilosu boyu ölçülür. Ayrıca ultrason cihazı ile uterusu herhangi bir kitle olup olmadığı görülür. Gebedeki kilo fazlası varlığında ya da uterusu kitle bulunması durumunda uzunluk hesaplamasında bizi yanıltır. Bu yöntem ekonomik, hızlı ve

pratik bir yöntemdir. Çalışmalar uzunluk hesaplanmasının FGR göstermede sensitivite <yüzde otuz beş, spesifite ise >yüzde doksan olduğunu saptamıştır (81).

Fetüsün ultrason cihazı ile değerlendirilmesi FGR tanısında, takibinde önemlidir. Ultrason cihazı ile fetal ağırlıkta ölçülür. Yapılan ultrasonun yanlış değerlendirilmemesi için bazı biyometrik parametreler kullanılmaktadır (82-83). Biyometrik parametreler; femur uzunluğu, karın çevresi, kafa çevresi ve biparietal çaptır. Biyometrik parametreler kullanılarak fetal ağırlık hesaplamada etkili olan yöntemler bulunmuştur. Fetal ağırlık hesaplanmasında Hadlock yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir (84). Fetal ağırlık tercih edilen yöntemle belirlendikten sonra çizelgede işaretlenir. Gebenin rutin muayenelerinde bakılır ve çizelgede işaretlenir. Fetal ağırlık eşik değeri <10 persentil fakat fetüsün içinde bulunduğu sıvı normal, fetüsde malformasyon olmaması ve fetüsün gelişiminin olması gereken değerde olduğu fetüs gebelik yaşına göre küçük fetüs diye isimlendirilir. Karın çevresi ölçümü FGR'nin tespitinde sensitivitesi yüksektir (85-86). FGR'de fetüsün karın bölgesindeki adipoz oranı azalır, KC ebatlarında küçülme olur. Bunun nedeni fetal beslenme bozulduğunda glukoneogenez olmasıdır. Tüm bunların neticesinde FGR olan fetüslerde karın çevresi olması gereken değer altıda ölçülür. Karın çevresinin eşik değerde ve üzerinde olmaması kilogramı düşük yenidoğanlar hakkında fikir yürütmemizi sağlar. Karın çevresi FGR takibinde değerli bir parametredir (87). Kafa çevresinin karın çevresine oranı ile femur uzunluğunun karın çevresine oranlanması FGR takibinde kullanılabilir (88). FGR'de kafa çevresinin karın çevresine oranı duyarlılığı yüksektir. Ancak bu oranın da eksik yönleri bulunmaktadır. FGR tanımlanmasında hiçbir parametre tek başına kabul görmemektedir. Çünkü FGR'de doppler akım değerlerinde, biyometrik parametrelerde bozukluklar olmaktadır (89).

Fetüse ultrason cihazı ile değerlendirilirken fetüsün içinde bulunduğu sıvı ve fetüsü besleyen organa da bakılır. Anne ve fetüs arasındaki dolaşımın bozulması sonucu fetüste oksijen seviyesi düşer. Bunun sonucu olarak böbreklerdeki dolaşım bozulur. Böbreklerin görevini yerine getirememesi ile amnion sıvısı azalır. Amniyon sıvısının azalması fetal hareketlerde azalmaya neden olmaktadır. FGR olan fetüslerin çoğunda amniyon sıvısının azaldığı saptandı (90). Ultrason FGR izleminde de değerli bir cihazdır. Fetüsün oksijen seviyesinin azalması asidemiye neden olmaktadır. Asideminin artması BFP'de değişimlere neden olmaktadır.

FGR tanısı alan fetüslerde belli damarların ultrason cihazı ile değerlendirilmesi rutine girmiştir. Bu damarların başında UmA yer almaktadır. UmA'in değerlendirilmesi rutin muayenelerde yapıldığında FGR fetüslerde prognozun kötüye gidişinin engelleyebilmektedir

(91). Fetüsü besleyen organın yeterli hacme ulaşamaması durumunda birincil işareti UmA lümeninde rezistans artmasıdır. İkincil işaretler UmA'de end diyastolik akımda yokluk ile akımın tersine dönmesidir. FGR'de UmA'e ek olarak middle serebral arter ve DV akımları da değerlidir. Fetal beslenmenin yeterli olmadığı FGR fetüslerde öncelikli olarak yaşamsal organları ayakta tutabilmek için UmA ve orta serebral arterde farklılıklar olmaktadır. Geri dönüşümsü evrede ise DV, aortada ve akciğer vasküler yapılarında farklılık görülmektedir (92).

1.1.7. FGR'ye klinik yaklaşım:

FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir (2). FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere göre komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar respiratuvar distrees sendromu, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekeri düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlar ile bu enfeksiyonların sebep olduğu sepsis tablosudur (3). Yukarıda sayılan komplikasyon ve ölüm gibi nedenlerden ötürü takiplerinin sıklığı fetüsün durumuna göre belirlenir. FGR olanlarda klinik yaklaşım açısından BFP, NST, belli damarların akım değerlerinden faydalanabiliriz.

1.1.7.1. BFP:

Ultrason cihazı ile fetal hareketlere, fetüsün içinde bulunduğu sıvıya, fetüsün soluk alıp vermesine bakılmaktadır. Tüm bu parametreler NST ile birlikte BFP'ni oluşturmaktadır. BFP olması gereken aralık 8-10 arasındadır. Bu aralıkta olduğunda fetal durumun iyi olduğundan bahsedilir. Fetal Oksijen seviyesinin azalması ve fetal beslenmenin azalması sonucunda fetüs de asidemi meydana gelmektedir. Bu asidemi BFP'de bariz bozulmalara neden olmaktadır. Değerlendirilmesi rahat ve pratik olduğundan FGR olanların izleminde değerlidir.

BFP'nin anormal olması çeşitli komplikasyonlara ve komplikasyonlara bağlı ölümlerle bağlantılıdır (93).

FGR'de ultrason cihazı ile rutin olarak fetüsün içinde bulunduğu sıvı ölçülmelidir. Çünkü amniyon sıvında azalma bu fetüslerde organ hasarlanmaları oluşmadan önce olmaktadır (94-95). Daha önceki araştırmalarda da fetal sıvının fetüs için önemi belirtilmiştir. Sıvının azaldığını tespit etmek fetal prognozu değiştirebilir. Ayrıca ASİ < beş santimetre

olması da neonatal dönemde değişimlere neden olmaktadır (fetal hareketlilikte azalma, taşikardi, vücut renginde değişim gibi) (96). FGR gelişen fetallerde fetal oksijen seviyesinin düşmesi sonucunda böbrek dolaşımında bozulma görülür. Fetüs bu durumda yeterli miktarda sidik üretemez ve oligohidroamnioz olmaktadır. K. ile ark. Aşırı düşük doğum ağırlıklı FGR fetüslerde gebeliğin ne zaman sonlandırılacağını belirlemek amacıyla hergün BFP bakılmaktadır. Bu çalışmada BFP'nin normal aralıkta olduğu fetallerde dahi asidemi görülmüştür. Bu da her gebeliğin kendi için de değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir (97). FGR fetüsler belli kalıplar ya da kriterlere takip edilememektedir. Her fetüsün takibi, prognozu ve doğum zamanı kendine özeldir.

1.1.7.2. NST:

Fetüsün kardiyak gelişiminde SSS'nin maturasyonu önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda kardiyak atımlar fetal oksijenlenme düzeyiyle bağlantılıdır. Bu durumda fetal kardiyak atımların prob aracılığıyla ekrana yansıtılması ile nonstress test meydana gelmektedir. Aynı zaman da uterin kontraksiyonlarda kaydedilmektedir. SSS gelişimi 32.haftada tamamlandığından NST çekimi bu haftadan itibaren olmaktadır. Öncesinde çektiriyorsak SSS'nin tam aktif olmadığını bilmemiz gerekiyor.

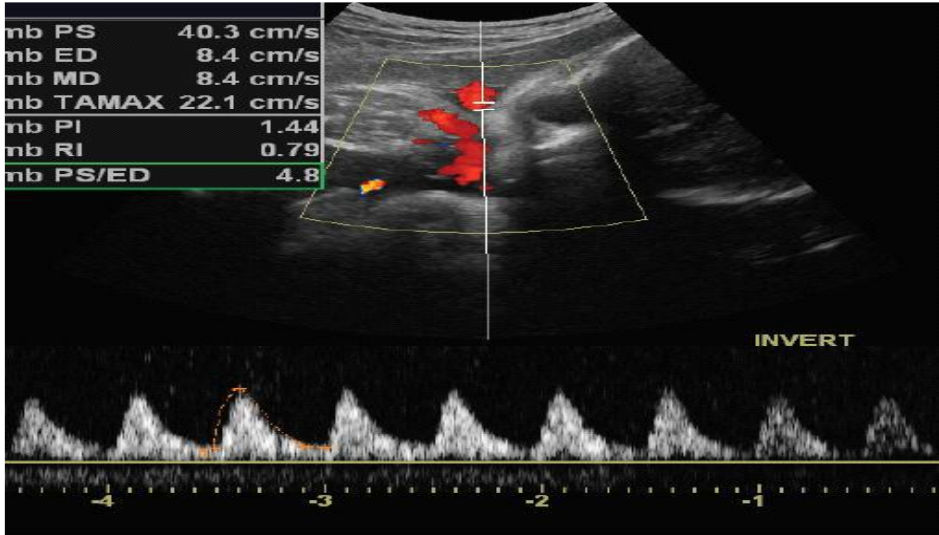
Fetüsün >32 hafta ve en az yirmi dakika boyunca onbeş sn.devam eden kardiyak hızda onbeş kardiyak atım olması NST'nin iyi olduğunu göstermektedir. Bu NST'ler fetal iyilik halinin devam ettiğini gösterir. Fetüste oksijen seviyesinin önemli derecede düştüğü durumlarda SSS'nin PS bölümü devreye girer ve fetal kalp atımlarında azalma görülür. Bu NST'ler istemediğimiz NST'lerdir. FGR'nin geri dönüşümsüz evresinde asit baz dengesindeki bozulmalar sonucu denge asit lehine bozulur. Asitliğin artması SSS'nin yanında kardiyak atımlarda azalmalara sebep olmaktadır. FGR gibi fetüslerde patolojilerin belirlenmesinde sensitivitesi fazladır ancak yanlış sonuçlanabildiği de bilinmelidir (98).

1.1.7.3. UmA incelenmesi:

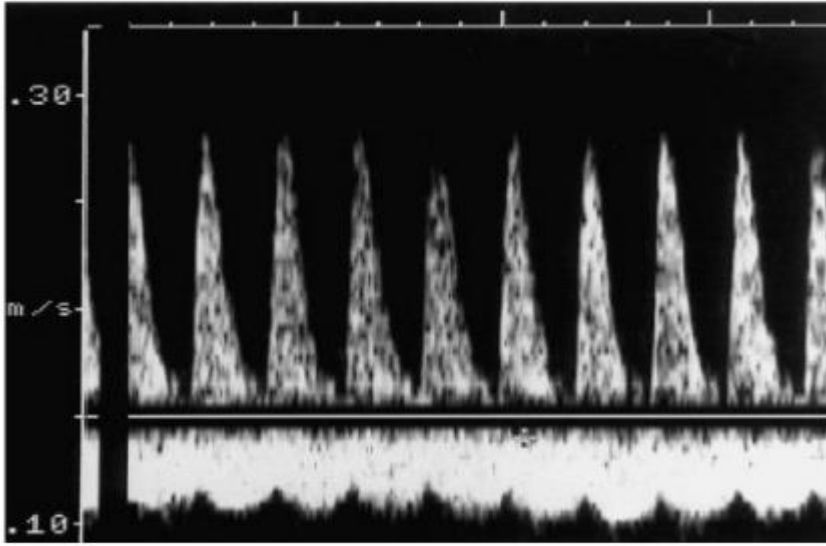
FGR tanısı alan fetüslerde belli damarların ultrason cihazı ile değerlendirilmesi rutine girmiştir. Bu damarların başında UmA yer almaktadır. UmA'in değerlendirilmesi rutin muayenelerde yapıldığında FGR fetüslerde prognozun kötüye gidişinin engelleyebilmektedir (91). Fetüsü besleyen organın yeterli hacme ulaşamaması durumunda birincil işareti UmA lümeninde rezistans artmasıdır. İkincil işaretler UmA'de end diyastolik akımda yokluk ile akımın tersine dönmesidir. FGR'de UmA'e ek olarak middle serebral arter ve DV akımları da değerlidir (91). İkincil işaretler fetüsün prognozunun iyi olmayacağını gösterirken, birincil

işaretin olmaması ise perinatal komplikasyon ve komplikasyonlara bağlı ölüm oranların az olduğu gösterilmiştir (99). Ultrason cihazı ile UmA’da end diastolik akımda yokluk görülmesi hasarlanmaların en fazla yedi gün içerisinde başlayacağını sinyali verir. Bu nedenle bu arterdeki doppler akım değerleri rutin olarak bakılmalıdır. Asidemi gelişen fetallerde end diastolik akımda yokluk saptanmıştır (100). Fetüsü besleyen organdaki vasküler yapılarda bozulmanın yüzdesi arttıkça geri dönüşümsüz yola girilmektedir. Önce meydana gelen değişim UmA’ da S/D’ nin yükselmesi, daha sonra bozulma arttıkça UmA’da end diastolik akımda yokluk görülmekte son olarak da UmA’da akımda geriye dönme izlenir. FGR olan fetallerde vasküler yapılardaki farklılık sırayla aşağıdaki gibidir:

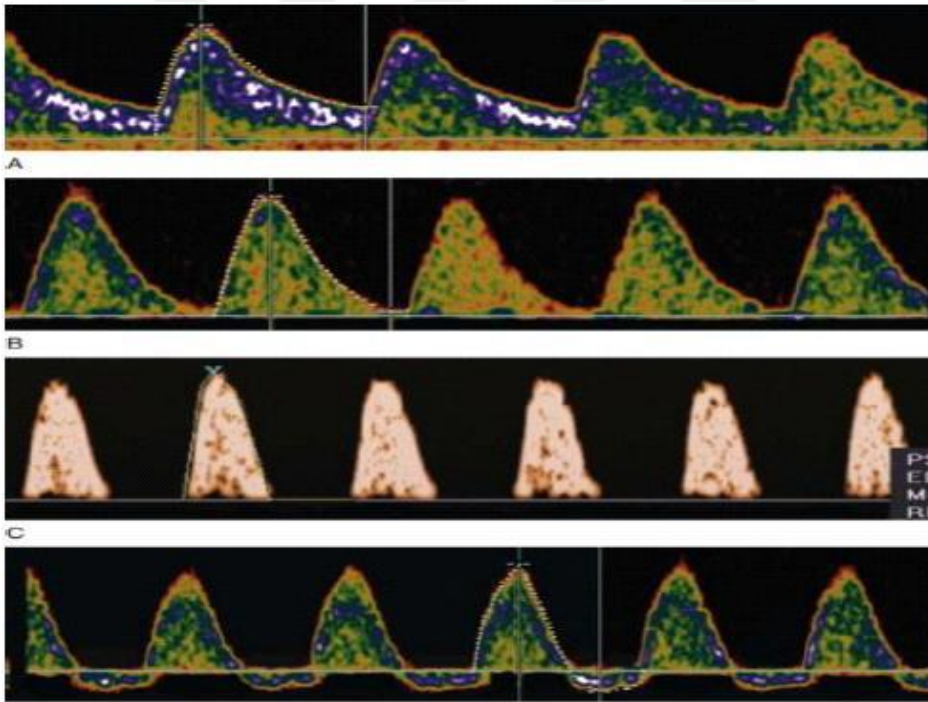
- Öncelikle karın çevresi olması gereken değerin altındadır.
- UmA’da sistol/diyastol yükselmekte.
- Middle serebral arterde Sistol/Diyastol düşmekte.
- UmA’ da end diastolik akımda yokluk ya da geriye dönme izlenir.
- Kalbin kas tabakasında hasarlanma olur.
- DV akımında patolojik a stigması görülür (101).



Şekil 1: Gebeliğin 30.haftasında FGR gelişenlerde UmA’da rezistansın artma durumu (Kurt A. İpek A, Obs. doppl. Usg. Trd S. 2017’den alınmıştır).



Şekil 2: Umblikal arterde end diyastolik akım kaybı (P. PH, M. K: Usg measurement of fetal blood velocity waveform as a secondary diagnostic test in screening for IUGR J Clin Usg 1988'den alınmıştır)

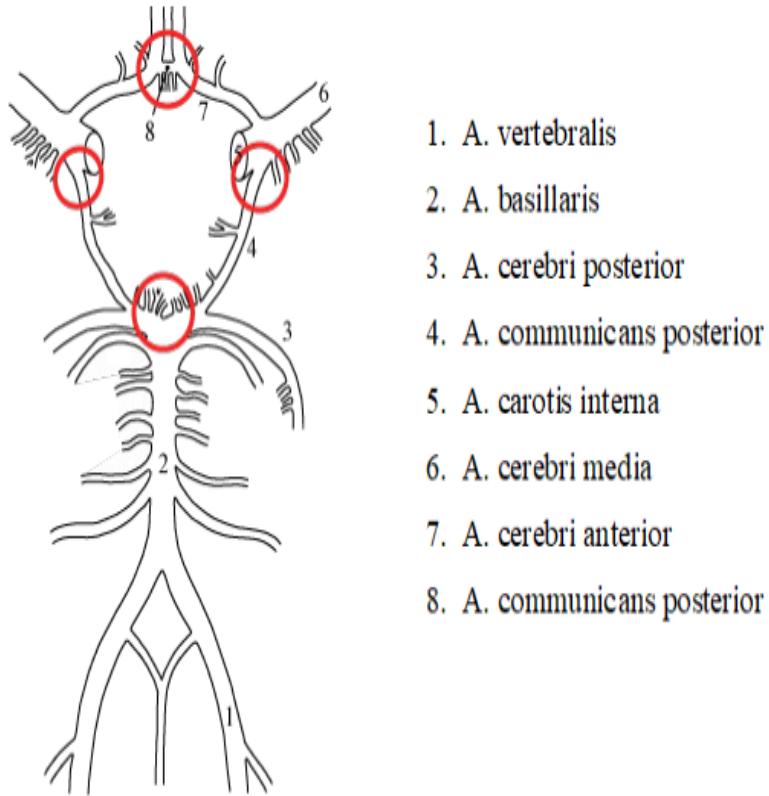


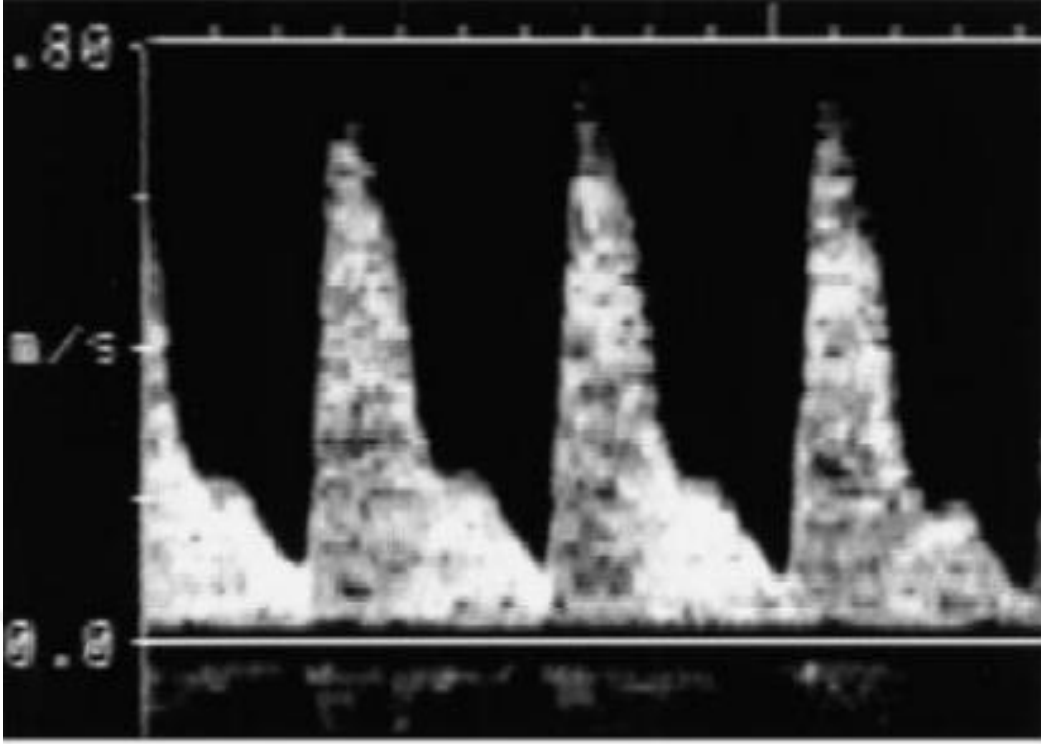
Şekil 3: UmA'da doppler paternleri. A- Patoloji oluşmayan UmA doppler paterni B- rezistans artması sonucu end diyastolik akımda düşme C-Patolojinin ilerlemesi ile end diyastolik akımda yokluk ve geriye dönme (Kenneth JL, Hauth JC, Bloom SL Cunningham FG, Spong CY, Rouse DJ. Williams Obs. 23rd ed. 2010'dan alınmıştır)

1.1.7.4. MCA akımının incelenmesi:

Fetüsü besleyemeyen ve yeterli oksijeni taşımayan plasenta olması gereken hacme ulaşamamıştır. Bunun neticesinde fetüste oksijen seviyesi düşmektedir. Fetüs bu durumlarda hayati organlara besin ve oksijen iletimini sağlamaya çalışmaktadır. Mekanizmada esas patogenezi beyin damarlarında genişleme olması, rezistansta ise düşme görülmesidir. Yeniden dağılım dediğimiz aşamanın gerçekleşmesi FGR'nin derinleştiğini göstermektedir. Bu etkinin görülme sıklığı farklı çalışma gruplarında farklı oranlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu da FGR olan fetüslerin tamamında yeniden dağılımın olacağı kesin değildir (93).

Resim 1: Willis Poligonu

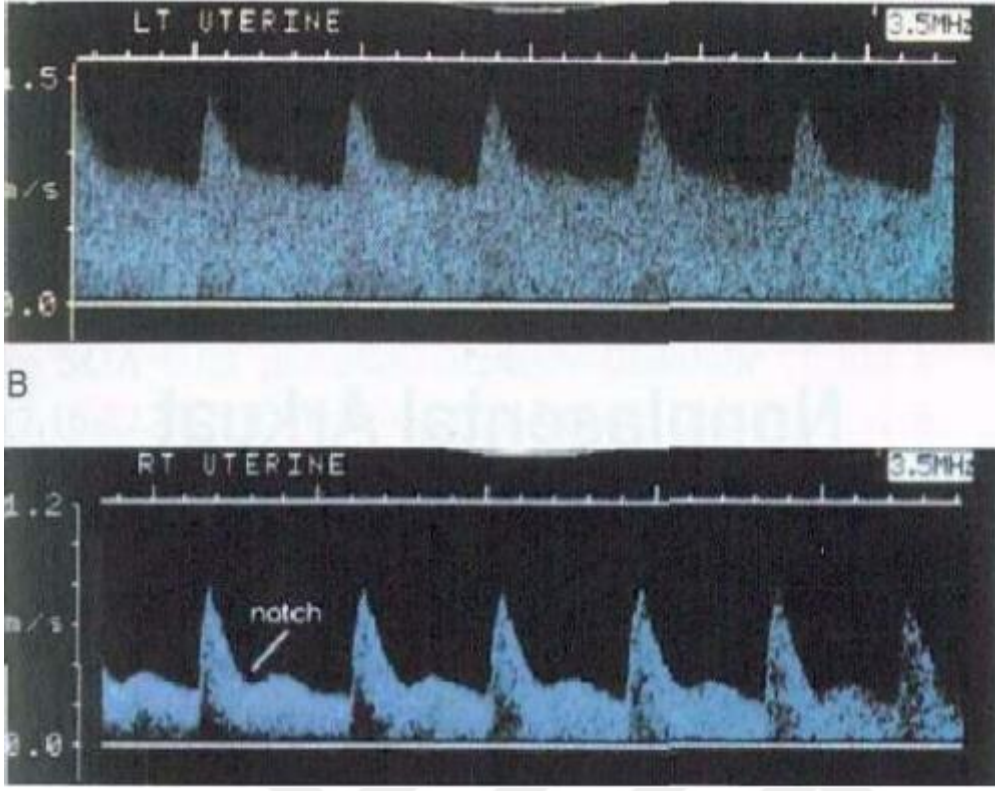




Şekil 4: MCA akım paterni, geri dönüşümsüz evre (P. PH, M. K: Usg measurement of fetal blood velocity waveform as a secondary diagnostic test in screening for IUGR J Clin Usg 1988'den alınmıştır)

1.1.7.5. UA akımının incelenmesi:

Gebeliğin başlangıç aşamalarında trofoblastik penetrasyon sonucunda temel farklılıklar UA'de meydana gelmektedir. Bu penetrasyonda kanın akışkanlığının gebelik döneminde azalmış olmasının etkisi bulunmamaktadır.



Şekil 5. A- Patolojik olmayan UA paterni. **B-** Patolojik UA paterni (Pulsatile blood flow, Milnor WRN Engl J Med 1972’den alınmıştır)

Erken haftalarda beslenme bozulursa FGR derinleşir. Gerekli penetrasyon olmadığından dirençte azalma olmaz artma olur ve vazokonstriksiyon oluşur. (60-61). Oksijen seviyesinin düşmesi ile damarlanma olmaz, vazokonstriktörler artar. Bunların neticesinde fetal beslenme organının kendi perfüzyonu bozulur. Anne ile fetüs arasındaki bağlantı bölgesinde vazokonstriksiyon, skarlaşma, dirençte artma sonucu anne ve fetüs arasındaki dolaşım bozulur (62). Penetrasyonun yeterli olmaması küçük damarlarda rezistansın artmasıyla PE arasında ilişki bulunmaktadır.

Ultrason cihazı hem vajen hem de abdomenden kullanılabilir. Ancak UA’de abdomenden yapılan ölçümlerde ergonomi bozulmakta. Hekimin işi zorlaşmaktadır. Bu nedenle UA’nın değerlendirilmesinde ultrasonun vajenden uygulanması daha sağlıklı sonuçları almamızı sağlar.

UA’da doppler paternleri fetüsü besleyen organın ve gebeliğin haftasıyla ilişkili olarak farklılık göstermektedir. Gebeliğin başlangıç aşamalarında Rigt UA’nın Left UA’ya oranının değişimleri barizdir. Gebeliğin geç aşamalarında ise bu orandaki değişimler düşmektedir.

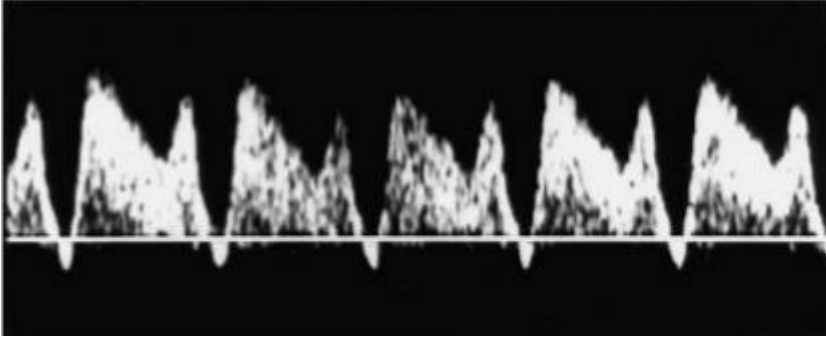
Sağ ve sol UA'de bozukluk olması daha çok sistemik olarak dolaşımı etkileyen PE gibi hastalılara işaret etmektedir. Erken aşamalarda maternal fetal vasküler yapılarda atım fazladır. Penetrasyon ilerledikçe 14-28. haftalar arasında rezistansta düşme olmaktadır.

UA de belli haftalarda belli değişimler olmaktadır.<24 haftada çentiklenme (notch) normal gelişimde görülmektedir. >24 hafta ise notch PE için patogonomiktir. Ayrıca UA doppler akım değerleri otuzuncu gebelik haftasından sonra belirgin farklılık göstermeyen değişimler izlenmektedir. Gebeliğin 20'nci haftasından sonra ise değişmeye parametreler vardır.

1.1.7.6. DV akımının incelenmesi:

Temiz kan dediğimiz oksijenlenmenin ve gıda içeriğinin yüksek olduğu kan öncelikle KC'e ulaşmaktadır. DV 'da yükselme mevcut ise UmV' de düşme olmuştur. Bu durumda da DV kalbe daha çok kan getirmektedir. DV ile temiz kan KC' ye uğramadan kalbe gelmekte. Akciğer beslenmesinde etkili olan damarlarda rezistans artışı olmaktadır. Bu durumda kalbin önündeki engeller artmaktadır. Bağlantıların bozulması neticesinde oksijen seviyesinde düşme olması ile beyin damarlarında genişleme olmaktadır. Tüm bunlar gösteriyor ki metabolik ya da başka nedenlerden ötürü meydana oksijen seviyesi düşüklüğü durumunda fetüs öncelikle yaşamını sürdüreceği organlara iletim sağlamaktadır. Bunun sağlanmasında temel mekanizma santral organlardaki yani kalp ve beyindeki damarlarda genişleme olması ve rezistansta düşme olması diğer damarlarda genel olarak daralma olması ve rezistansta artış olmasıdır. Mekanizma yeniden dağılım olarak tanımlanır. Amaç fetüsün yaşaması için önemli organlara kan akımını sağlamaktır.

Yeniden dağılım mekanizması iptal olursa geri dönüşsüz evreye girilir, KVS'de patolojiler oluşur. Kalbin önündeki gelenlerin düşmesi ancak venlerdeki basıncın yükselmesi ile kalpten vücuda pompalanan kan miktarı düşmektedir. Vücuda pompalan kan miktarının düşmesi ile UmV'de de kan miktarı düşer end diyastolik akım kaybı saptanır. Mekanizmadaki bozukluk derinleştikçe sona yaklaşmaktadır. Bunun göstergerleri ise TY ve kalpte genişleme olmasıdır. Bunların sonucunda fetal ölüm gerçekleşmektedir (102-103).



Şekil 6: FGR fetüste DV paternleri ters “a” dalgaları izleniyor (Persson PH, Marsal K: Ultrasonic measurement of fetal blood velocity waveform as a secondary diagnostic test in screening for IUGR J Clin usg 1988’den alınmıştır)

FGR’nin klinik yönetimi tartışmalıdır. Ancak yapılan araştırmalarda FGR fetüslerin büyük çoğunluğunda BFP’inde patoloji oluşmadan 2-3 gün öncesinde duktus venosusta patolojiler saptanmıştır (104). Bu da bize FGR takibinde BFP ile duktus venosusun eş zamanlı bakılmasının efektif olduğunu göstermektedir (105). Önemli parametrelerden olan kan akımında devamlılık olmaması ya da akımın geriye dönmesi komplikasyonların yükselmesine ve bu komplikasyonlara bağlı olarak ölüm oranlarının yükselmesiyle bağlantılıdır (102-103). FGR’lerin izlemi, tedavisi netlik kazanmamıştır. BFP, NST, doppler akım değerlerinden FGR izleminde, gebeliğin sonlandırılmasında bu parametrelerden biri diğerine üstünlük sağlayamamıştır. Nörolojik bozukluklar neonatal ağırlıkla ilişkilendirilmiştir (106). FGR yönetiminde her fetüs kendine özel olmak şartıyla damarlar ile fetal yaşa bakılması değerlidir (107).

FGR <32 hafta UmA parametrelerinde patoloji bulunmuyorsa genel durumu da gözönünde bulundurularak 15-20 günde bir muayeneye çağrılır. Rezistans yükselme görülürse 7-14 günde bir muayeneye çağrılır. Bu muayenede BFP ile damar yapılarına bakılır. Orta serebral arter pulsatilite indeksi düşmüşse ya da serebroplasental oranda düşme tespit edilmişse 7 günde bir muayeneye çağrılarak, BFP ve damar yapılarına bakılır. Kan akımında devamlılığın olmaması durumunda ya da akımın geriye dönmesi durumunda hasta hastaneye yatırılır, üç günde bir damar yapıları ve BFP’ne bakılır. UmA’da geriye dönmüş akımın varlığı, DV’da rezistansta yükselme olması ya da tersine dönmüş a stigmasının olması ve amnion sıvısının azalması ile hasta hastaneye yatırılarak hergün BFP, damar yapıları ve NST’ye bakılarak yakın izlem yapılır (108).

FGR olan fetüs >32 haftada UmA’de rezistansta yükselme görülürse 7 günde bir muayeneye çağrılır. Bu muayenede BFP ile damar yapılarına bakılır. Orta serebral arter

pulsatilite indeksi düşmüşse, serebroplasental oranda düşme tespit edilmişse ya da UA' da pulsatilite indeksi artmışsa 2-3 günde bir muayeneye çağrılarak, BFP ve damar yapılarına bakılır (11).

FGR >30 hafta UmA'de geriye dönük kan akımında, 32-34. Gestasyonel haftalarda UmA'da end diyastolik akımın olmaması, patolojik DV parametreleri oluşursa (pulsatilite indeksi eşik değer 95 persentil üzerinde olması, a'nın olmaması ya da tersine dönmesi), NST'de düşmelerin görülmesi ve kardiyak atımlarda gerekli değişimlerin olmaması sonucunda gebeliğin doğurtularak sonlandırılması kanaatine varılır (11).

1.1.8. FGR ile ilişkili morbiditeler

FGR günümüz kadın doğum camiasının sık ve çözülmesi zor bir problemidir. Bunun nedeni görülme sıklığı yüksektir ve henüz net bir şekilde açıklığa kavuşamamıştır. FGR, perinatal mortalitenin yüzde 10-12 lik kısmına neden olmaktadır. Bu oran FGR nin önemli problem olduğunu göstermektedir. FGR'nin anneden, fetüsten, plasentadan ve çevreden kaynaklı birçok sebebi bulunmaktadır. FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir. FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere göre komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar respiratuvar distres sendromu, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekerinin düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlar ile bu enfeksiyonların sebep olduğu sepsis tablosudur (13).

FGR, preterm doğum ve preterm doğum sonucunda oluşan morbidite ile ilişkili sorunlardan sonra mortalitenin ikinci sıklıkta sebebi olarak gösterilebilir. FGR görülen fetüslerde FGR görülmeyenlere göre komplikasyon ve ölüm riski daha fazladır. Ancak FGR'nin altında yatan nedene bağlı olarak fetüsün bu durumdan etkilenme derecesi farklılık göstermektedir (109-110). FGR fetüslerin takiplerinde zamanla nörogelişimsel patolojiler saptanmıştır. Bu patolojilerin yapılan çalışmalar sonucunda neonatal dönemde FGR'nin neden olduğu morbiditelerle ilişkili olduğu görülmüştür. Yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır. Bunun neticesinde sepsis oluşabilmekte ve sepsis gelişen bebekler serebral palsy ile karşımıza çıkabilmektedir (16-18). FGR fetüs taşıyan gebelerde beslenme yetersizliğinde gebeliğin geç evrelerinde HT, Tip2 DM gibi hastalılarla ilişkilendirilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar çok sayıdadır. Gebenin yeterli düzeyde beslenmesi fetal gelişime destek sağlaması yanında anne sağlığı açısından da değerlidir (20). FGR fetüslerin bozukluklardan etkilenmesi farklılık göstermektedir. Daha fazla etkilenen

gruba bakıldığında erken evre FGR fetüsle ile UmA parametrelerinde bozulma görülenlerdir (111-19).

1.1.9. Önleme

FGR oluşumunu engellemek için birden çok faktöre müdahale etmek gerekir. Anne adaylarına sigarayı gebe kalmadan önce veya gebeliğin birinci trimestrında bırakmaları nedenleri ile anlatılmalıdır. FGR'nin engellenmesi ile gebenin ek gıda alması arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturmak için araştırmalar öne sürülmüştür. Fakat FGR ile ilişkisi net değildir (21). Yapılan araştırmalarda ek gıda verilen gebelerdeki bebeklerin verilmeyenlere göre hayatlarının ilerleyen dönemlerinde bilişsel düzey ile hareket becerilerinde olumlu katkı sağladığı görülmüştür (112). Gebelik döneminde verilen folat, demir preparatları gebeliğin sonlarına doğru kansızlık oranını düşürmektedir (21).

2. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

2.1. Geçmişten günümüze doppler

Ultrason cihazlarının doppler modülünün kullanımı başlarda sadece fetüsün kardiyak aktivitesini belirlemek için kullanılmıştır. Ancak sonraki yıllarda bu tekniğin noninvazif olması ve klinikte kullanımının rahat olması nedeniyle yaygınlaşmıştır. Bu modülünün kullanılabilmesi için biri hasta biri hekim olmak üzere en az iki kişiye ihtiyaç vardır. Hastadan proba geri dönen titreşimlerin farklılaşması olarak tanımlanmaktadır. Hasta ve hekim birbirine yaklaştıkça titreşim artar, uzaklaştıkça titreşim azalmaktadır (113-114). Ultrason cihazlarında doppler modülünün kullanımı damarsal yapıların incelenmesinde girişimsel olmayan bir yöntem olduğundan fetüslerin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamıştır (115-116).

2.1.1. Dopplerin mekanizması

Ultrasonda doppler modülünün kullanılabilmesi için biri hasta biri hekim olmak üzere en az iki kişiye ihtiyaç vardır. Hastadan proba geri dönen titreşimlerin farklılaşması olarak tanımlanmaktadır. Hasta ve hekim birbirine yaklaştıkça titreşim artar, uzaklaştıkça titreşim azalmaktadır. Mekanizması ultrason probuna gelen titreşimlerin vasküler yapılardaki kırmızı kan hücreleri üzerinedir. İnsonasyon açısının sıfıra yakın olması gerekmektedir. Eğer >30 derece olursa titreşim alınamayabilir.

Ölçüm yapılırken gebe sırtüstü yatar pozisyonda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz

olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı. Art arda minimum 5 adet kalp döngüsünün görülmesi ve bunlardan değişik 3 tanesinin kaydedilerek ortalaması alınmalıdır (117).

Frekansı etkileyen faktörler:

- Vasküler yapıdaki kırmızı kan hücreleri hızlanınca titreşim de hızlanmaktadır.
- Cihazlardaki titreşim gücünün yüksek olması dopplerinde frekansını yükseltmektedir. Ancak frekans artınca odaklanma azalmaktadır.
- Prob ile vasküler yapıdaki kırmızı kan hücreler arasındaki açı insonasyon açısı olarak adlandırılır. Sıfır yakın olması istenilen açıdır. İnsonasyon açısı >30 derecede titreşim efektif olmamaktadır (118).

2.1.2. Dopplerin ölçüm yöntemleri

Vasküler yapılardaki kırmızı kan hücrelerinin ölçümü için farklı yöntemler geliştirilmiştir:

2.1.2.1. Devamlı titreşim doppleri:

Kullanılması rahat ve maliyetli değildir. Ancak istediğimiz damarı net olarak gösterememektedir. Çünkü hedef gözetmeksizin vasküler yapılara devamlı titreşim gönderilmektedir (119).

2.1.2.2. Devamlı olmayan titreşim doppleri:

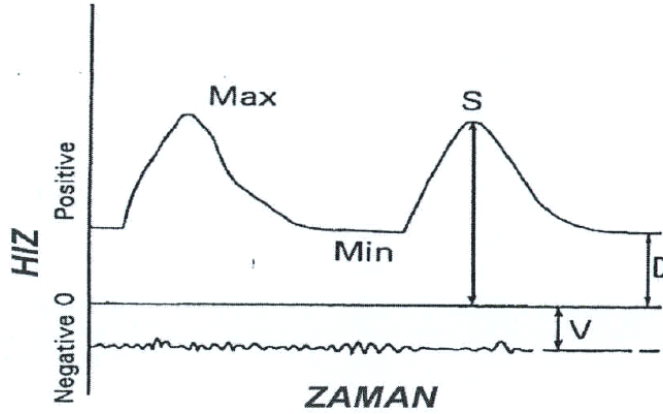
Devamlı olmayan titreşim dopplerinin devamlı titreşim dopplerine üstünlüğü istenilen vasküler yapılarda hızı da yorumlayabilmesidir (120).

2.1.2.3. USG’de renkli görüntüleme:

Temel mekanizması hedef dokuyu hızına göre renkli olarak yansıtmasıdır. Üstünlükleri olan bir yöntemdir. Çünkü incelediği alan geniş olmaktadır. Proba yakın olup olmamasına göre renklendirmektedir (120).

2.1.3. Kanın doppler parametreleri

Ultrason ile ölçülen doppler de 3 adet parametre çalışmalarımız için değerlidir. Bunlar; rezistans indeks, pulsatilite indeksi ve sistol/diyastol oranıdır.



Şekil 7: Akım parametreleri (Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané in: Pourcelot L, ed. Editions I. Seminaire I. Paris: 1974'den alınmıştır)

Kan akım incelemelerinde PI, RI, S/D dışında kan akımının devamlı olmaması, akımın geriye dönmesi, notch olmasında yer almaktadır. Damar yatağında vazodilatasyon olması ile pulsatilite indeksi ile rezistans indeksi azalmaktadır. Damar yatağında vazokonstriksiyon olması ile pulsatilite indeksi ile rezistans indeksi artmaktadır. İnceleme yapılırken art arda gelen en az beş dalga ya da onbeş dalga ele alınmalıdır. Bu dalgalar içerisinde de art arda gelen üç tanesi kaydedilir (120 - 121).

2.1.4. Kan akım hızında etkili olan etmenler

2.1.4.1. Gebenin muayene şekli:

Ölçüm yapılırken gebe sırtüstü yatar pozisyonda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı.

2.1.4.2. Fetüsün solunumu:

Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı (122).

2.1.4.3. Fetüsün kardiyak atım sayısı:

Fetüste taşikardi ya da kardiyak atımların olması gerekenden daha düşük olması frekanslarda farklılıklara sebep olmaktadır. Bu da pulsatilite indeksinde, rezistan indeksinde, sistol/diastol oranında değişimlere neden olmaktadır (123). Kan akım parametrelerine bakılırken fetüsün solunumu bariz şekilde görülmemelidir.

2.1.4.4. Gestasyonel hafta:

Gebelik haftası ilerledikçe vazodilatasyon olmakta pulsatile indeksi, rezistans indeksi, sistol/diyastol oranı azalmaktadır.

2.1.4.5. USG ile bakılan kordun kısmı:

İncelen kord kısmı rahat olmalıdır. Hem plasentaya hem de fetüsün karın duvarına yakın olmamalıdır.

2.1.4.6. Hct seviyesi:

Hct seviyesinin düşmesi ile kanın akışkanlığı artmakta ve bu da parametreleri etkilemektedir.

2.1.5. Fetüs ile plasenta arasındaki ilişki

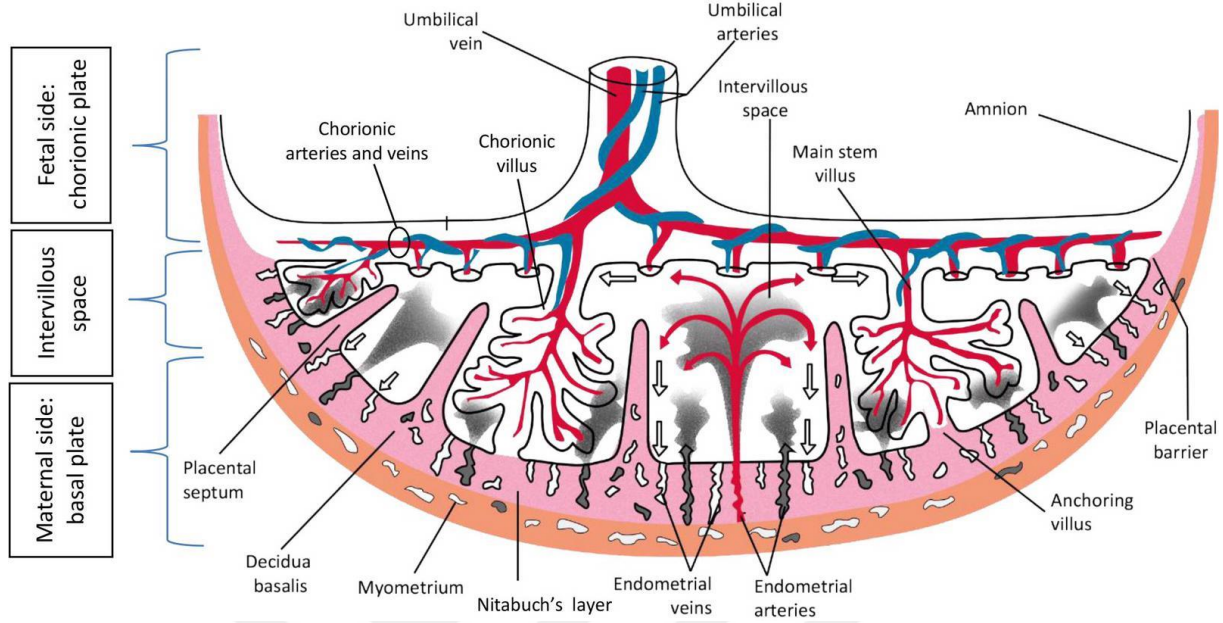
Fetüsün metabolik artıkları yönüyle zengin olan kan 2 adet UmA ile fetüsü besleyen ve artıkları uzaklaştıran organa gelir. UmA plasentanın içinde uç dallarına ayrılır. Uç dallar küçük kümelenmeler yapar. Sonunda arter ve venlerin malformasyonları bulunmaktadır. Besin ve oksijenlenmesi fazla olan temiz kan UmV ile plasentadan fetüse aktarılmaktadır (124).

2.1.6 Uterus ile plasenta arasındaki ilişki

Plasentanın anne yüzü ve fetal yüz olmak üzere iki yüzü bulunmaktadır. Anneye ait olan yüzünü UA ve dalları oluşturmaktadır. UA iliaca internanın dalıdır. UA daha sonra uterusun kas tabakasında uç dallarına ayrılmaktadır. Bu uç dallar arcuat, radial, bazal ve spiral arterlerdir.

Trofoblastik penetrasyon spiral arterlerde normal lümen gelişimini sağlamaktadır (125). Spiral arterlerin çeperinde bulunan elastik doku bu damarda rezistansın azalmasına neden olur. Bu durum, fetüs taşıyan uterusun taşımayan uterusla karşılaştırıldığında kanın geçişini yaklaşık on misli kadar artırmıştır. Trofoblasta penetrasyonunun tamamlandığı ikinci trimesterde gebenin tansiyonu düşmüştür. Villözler arası kısım anne ve fetüs arasında geçişin olduğu kısımdır. Bu alanda basınç genel olarak düşmüştür. Sadece arter ve venler arasında besinlerin ve atıkların uzaklaştırılması için venlerdeki basıncın düzeyi minimal de olsa artmıştır. Uterus ile plasenta arasındaki besin maddelerinin değişiminin olduğu alanda basınç düşüklüğü ve vazodilatasyon olması bu alana kan akım hızı artmaktadır.

Term gebede fetüsü besleyen organın toplam damar alanı on ila on beş m². Plasentanın ağırlığı 750 gr.a kadar çıkmaktadır. Plasentanın çapı on sekiz santimetredir (126).



Şekil 8: Plasental kan dolaşımı (The anatomy of the normal placenta. Huppertz B. J Clin Pathol. 2008'den alınmıştır)

2.1.7. Serebro-Plasental Oran

CPR; redistribüsyon şiddetini gösteren bir klinik bir oranlamadır. MCA-PI/UmA-PI oranlanması ile CPR hesaplanmaktadır. Bu parametrenin değerine bakarak fetüsün durumu hakkında fikir yürütürüz. CPR normal değeri <1 olmamalıdır. İstedığımız değer <1 ve >1.08 olmasıdır. MCA-PI fetüsün serebral dilatasyonunu, UmA-PI ise plasentanın kasılmasını göstermektedir (127).

2.1.7.1. CPR'na bakarak fetüsün durumunu değerlendirme

CPR <1.08 fetal patolojilerle ilişkilendirilmiştir. Oksijen seviyesinin düşmesi ile plasentada rezistans yükselmesi ve redistribüsyondan dolayı serebral genişleme olmaktadır. Bu durumda orta serebral arterde S/D, pulsatilite indeksi, rezistans indeks düşmektedir. Bu mekanizma UmA doppler akım değerlerinin artışına neden olur.

Yapılan araştırmalarda CPR'nın 1-1.08 Aralığında olmaması fetal prognoz açısından UmA ve orta serebral arterlere göre anlamlı bulunmuştur. CPR'nin normal olmadığı gebelerin ameliyat olma riskleri CPR normal olanlardan yüksektir (128). Serebroplasental oran fetüsün

genel durumunu göstermede umbilikal ve orta serebral artere göre daha değerlidir. Serebro plasental oranın normal olduğu gebelerin çoğunda normal doğum olmakta genellikle ameliyat gerekmemektedir.

Serebroplasental oran sadece gebelikte değil aynı zaman da doğum sonrası bebeklerin takibinde nörogelişimsel patolojiler hakkında bilgi verir. İki grup oluşturulmuştur. 1.grup term ancak gebelik yaşına göre küçük fetüs. 2.grup erken doğum ve gebelik yaşına göre küçük fetüs. İki grupta da MCA-PI olması gereken değerın altında yani serebroplasental oran düşüktür. 1.grupta yaklaşık 2-3 yaşta hareket, sorunlarla başetme kabiliyetleri kötüdür. 2.grupta ise 1.gruptan daha kötü sonuçlar görülmüştür (129).

Serebroplasental oranın normal olmadığı FGR fetüslerde çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar arasında erken doğum, APGAR skorunun kötü olması, yenidoğan dönemde kan şekerinin düşük olması, yenidoğan dönemde asidemi bulunmaktadır. Bu komplikasyonlara bağlı olarak hasta hastaneye yatırılır ve yakın izleme alınır. Bazen bu komplikasyonlar yenidoğanın ölümüne de neden olmaktadır. Araştırmalar gebeliğin normal doğum mu ya da sezaryan mı olacağı konusunda serebroplasental oranın orta serebral artere göre değerli olduğunu göstermiştir (130). Fetüslerde bakılan serebroplasental oran gebeliğin prognozu, izlemi hakkında sağlıklı bilgiler vermektedir.

>32 hafta FGR’lerde serebroplasental oranın patolojik olduğu grup serebroplasental oranın normal olduğu grupla karşılaştırıldığında; ameliyata alınmaları fazladır. Ayrıca venöz kan gazında $ph < 7$ ve bu bebeklerin hospitalizasyon ihtiyaçları daha fazladır. Ameliyat kararıda bazı parametreler önem kazanmaktadır. Serebroplasental oranın normal değerın atında olması, fetal ağırlığın eşik değer < 3 persentil, UA’nın pulsatilite indeksinin olması gerekenden yüksek olması. Fetal takiplerde UmA-PI bizi yanıltmamalı serebroplasental oran bakılmalıdır (131).

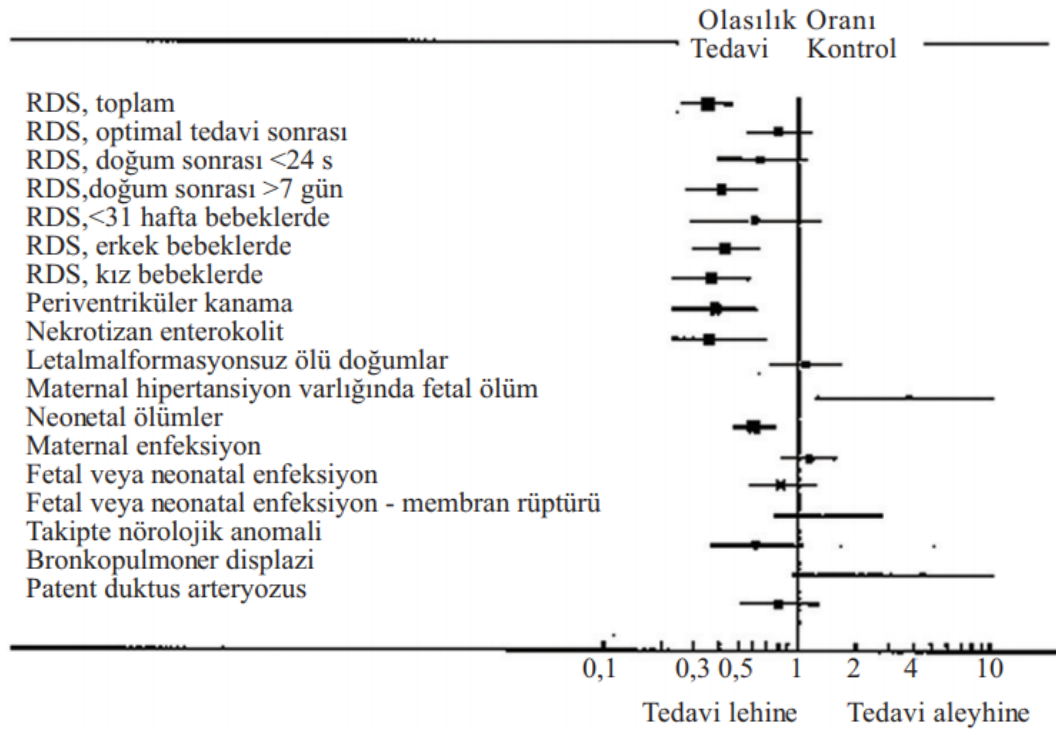
Term ya da >32 hafta FGR fetüslerde serebroplasental oranın beklenen değerde olmaması neonatal hospitalizasyonda artma, doğumun başlatılması ve ameliyat oranında artış görülmüştür (132).

Serebroplasental oran ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmaların çoğu normal olmayan serebroplasental oranın artmış ameliyat riski ile ilişkilidir. Ayrıca sadece ameliyat değil neonatal dönemde de birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Serebroplasental oran aynı zamanda fetüsün prognozunda da yol göstericidir (133).

2.1.8. Antenatal Kortikosteroidler

SAT <37.gebelik haftasında meydana gelen fetal ağırlığın önemli olmadığı doğumlara erken doğum denmektedir (134). 34.haftadan önce erken preterm; 34-36. haftalarda doğum geç preterm olarak tanımlanır. Erken doğan bebeklerde yenidoğan dönemde komplikasyonlar görülmekte ve bazen bu komplikasyonlara bağlı ölümler meydana gelmektedir. Sıklıkla izlenen neonatal komplikasyonlar düşük APGAR skoru, yenidoğan vücut sıcaklığının düşük olması, yenidoğan kan şekereinin düşük olması ve bunların yol açtığı enfeksiyonlardır. Prematürelerin hospitalizasyonu günlerce sürmektedir. Bu da onlarda morbiditeleri artırmakta ve buna bağlı harcanan bütçede artmaktadır. Baktığımızda NEK, RDS, İVK prematüre olanlarda miad bebeklere göre sıklığı fazladır (135).

Betametazonun erken doğum öncesi kullanımı neonatal çeşitli komplikasyonların oranını düşürmektedir (Şekil 9).



Şekil 9: Betametazonun erken doğumdan kullanımının komplikasyonlara etkisi (S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2011'den alınmıştır)

Betametazon 2 doz şeklinde yapılmaktadır. Bir ampulde 12 mg bulunmaktadır. Bir ampul betametazon yapıldıktan 1 gün sonra diğer dozu yapılmaktadır. Betametazon kas için

uygulanmaktadır. Diğer steroidimiz deksametazondur. Deksametazon uygulaması daha farklıdır. O da aynı şekilde kas içine uygulanmakta ancak bir ampülü 6 mg içermektedir. Deksametazon yapılacak ise on iki saatlik zaman aralıklarıyla 4 uygulama şeklindedir (136).

Steroid yapısındaki bu ilaçların fetüsün akciğerine rahatlıkla geçmeleridir. Fakat betametazonun daha etkin olduğu açıklanmış klinik uygulamalarda daha çok kullanılmaktadır.

2.1.8.1. Ne zaman betametazon uygulanmalıdır?

Betametazon >24 ile < 33 +6 haftalardaki gebelere bir haftada gebeliğin sonlandırılması ön görülüyorsa yapılır. Bu gebelere FGR olan fetüs taşıyanlar, EMR olanlar, tekil olmayan gebeler, HT olan hastalar, kanaması olan hastalar da dahildir (137-138).

Tablo 2. Antenatal Kortikosteroidlerin Kısa Dönem Faydaları (Brown J, Medley N, Roberts D, et al. Cochrane Database SystRev.2017‘ den alınmıştır)

- Çok sayıda vakada rölatif risk hesaplanmış ve orta ile şiddetli respiratuvar distress sendromunda azalma olduğu görülmüştür.
- Mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür.
- IVK’da azalma görülmüştür.
- NEK’de azalma görülmüştür.
- Yenidoğan ölüm oranlarında azalma görülmüştür.
- Uygulama sonrası 2 gün içinde sistemik enfeksiyonlarda azalma görülmüştür.

Tablo 3. Betametazonun geç preterm gebelere yönelik uygulanması

(**NICE**: National Institute of Health and Care Excellence, **SMFM**: Society of Maternal-Fetal Medicine, **ACOG**: American college of obstetricians and gynaecologists, **WHO**: World Health Organization, **FIGO**: International Federation of Gynecology and Obstetrics'den alınmıştır)

		Öneri
ACOG (2)	Gebelik haftası <34 ve <36+6 olan çoğul olmayan gebelere korioamnionit bulguları yoksa bir kür betametazon uygulanmalıdır. Öncesinde betametazon uygulananlarda neonatal hipoglisemi açısından dikkatli olmamız gerekiyor	önerilmekte
NICE(7)	Gebelik haftası >34 ve <35+6 hafta olan erken doğum riski olan ya da EMR olan gebelere bir kür betametazon düşünülebilir.	Önerilmekte(>34 <35+6)
SMFM(8)	Gebelik haftası >34 ve <36+6 olan çoğul olmayan gebelere bir hafta içerisinde doğum planlanıyorsa bir kür betametazon uygulanmalıdır.	önerilmekte
WHO (3)	Gebelik haftası >34 ve <36+6 olan gebelere sezaryan planlanıyorsa betametazon önerilmemektedir.	önerilmemekte
FIGO(4)	Gebelik haftası >34 ve <36+6 olan çoğul olmayan gebelere bir hafta içerisinde doğum planlanıyorsa bir kür betametazon önerilir.	önerilmekte

2.2.8.2 Betametazonun negatif etkileri

Betametazonun uygulamasının fetüs üzerinde bilinen bir yan etkisi net bir şekilde saptanmamıştır (139). Önerilen dozların dışında betametazon kullanımının fetal ağırlığı azalttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (140,141). Bazı çalışmalarda farklı dozlarda betametazon kullanımı olan fetüslerde nörogelişimsel patolojiler görülse de bu anlamlı değildir (142). Gestasyonel haftaları 34+0-36+6 arasında olan gebelere uygulanan betametazon tedavisine maruz kalmış çocuklar ile ilgili uzun dönem nöro-gelişimsel sonuçlar bilinmemektedir. Araştırmalarda okul çağındaki çocuklarda yapılan incelemelerde okul başarısı düşük olan gruptaki çocukların annelerine kortikosterid yapılmıştır. Bu çalışmalar uluslararası düzeyde değildir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Adıyaman Kadın Hastalıkları ve polikliniğine ya da aciline 01/07/2021 – 01/07/2022 tarihleri arasında başvuran 24-34 hafta arasında 100 gebe dâhil edildi. Bu gebeliğinde betametazon uygulanmamış olan hastalara gebelik takibinde önemli olan dört damara (umbilikal, uterin MCA ve DV) doppler ultrasonografi yapıldı. Profilaktik akciğer maturasyonu sağlayan betametazon 12 mg im. 24 saat ara ile uygulandı. Hastaya 24, 48 ve 72.saatlerde doppler parametreleri ölçümü tekrar yapıldı. Dopplerde PI (pulsatilite indeksi), RI (rezistans indeksi) değerlerine bakıldı.

Ultrason incelenmeleri transabdominal yoldan, 5 MHz 4C-RS probu (Voluson P8 ultrason cihazı) kullanılarak gerçekleştirildi. UmA incelenirken, gebe sırtüstü yatar pozisyonunda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı. Açık frekansı alacak ayarlandı. Kordun serbet kısmı incelendi. Art arda minimum 3 kez ölçüm kaydedildi. Ölçüme yaklaşık onbeş dalga dâhil edildi. Art arda gelen 3 adet döngüden alınan değerlerin ortalamaları kayıt altına alındı.

DV incelenirken, gebe sırtüstü yatar pozisyonunda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı. Prob açısı mid-sagittal ya da fetal abdomenin oblik transvers kesitinde, fetal karaciğerden dikey insonasyon alınarak düzenlendi. DV incelenirken fetal üst abdomen transvers kesitinde, umbilikal venden çıktığı yerden başlanarak Art arda minimum 3 kez ölçüm kaydedildi. Ölçüme yaklaşık onbeş dalga dâhil edildi. Art arda gelen 3 adet döngüden alınan değerlerin ortalamaları kayıt altına alındı.

Uterin arterin doppler akım hız ölçümü, gebe sırtüstü yatar pozisyonunda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı. Ultrason probu SIAS'ın yaklaşık üç santimetre medialine yerleştirilerek UA'in uç dallarını verdiği rahimde prob tutularak art arda minimum 3 kez ölçüm kaydedildi. Ölçüme yaklaşık onbeş dalga dâhil edildi. Art arda gelen 3 adet döngüden alınan değerlerin ortalamaları kayıt altına alındı.

MCA doppler akım hız ölçümü, gebe sırtüstü yatar pozisyonda olmalı ve tansiyonun düşmemesi için düz yatmamalı biraz sol tarafına dönmelidir. Ultrason ile bakıldığında fetüsün daha hareketsiz olduğu veya soluk alıp vermenin bariz görülmediği esnada ölçümler yapılmalı. Orta serebral arter Ultrason probuna 90 derecede görünerek art arda minimum 5 kez aynı dalgalar görülmesinin ardından 3 adet döngüden alınan değerlerin ortalaması kayıt altına alındı.

Aktif doğum eylemindeki gebeler, ciddi preeklampsi ya da koryoamnionit olan gebeler, fetal kromozomal anomali ya da majör anomali olan gebeler, çoğul gebelikler çalışmamıza katılamadı.

4. İSTATİSTİKİ ANALİZ

İstatistiki analizler SPSS 23 kullanılarak yapıldı. Veriler arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren ve göstermeyen değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sürekli ile süreksiz değişkenler ortanca değer, ortalama değer veya yüzde olarak verildi. Doppler parametrelerinin tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında ‘Tekrarlayan Değerlerde ANOVA Testi’ kullanılmıştır. Varyantlar arasında anlamlı fark olup olmadığının analizi için Sferisite Testi yapılmıştır. Gruplararası karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık değeri için $P < 0.05$ olarak belirlendi. Bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Related Samples Cohrane’s Q testi kullanılmıştır. Bu testte gruplararası karşılaştırmalar için 0.1 altı p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4.1. Sonuçlar

Çalışmada toplam 100 katılımcı değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 30.51 ± 5.52 , gebelik haftası ortalaması ise 29.48 ± 2.09 hafta idi. Katılımcıların demografik bulguları Tablo 4’de gösterilmiştir. EDT öyküsü, sigara kullanımı, ilaç tedavisi, kronik hastalığı olan gebeler çalışmaya dâhil edilmedi. Tüm hastalar betametazon tedavisi aldı.

Umbilikal arter doppler PI değerleri kıyaslandığında betametazon öncesi ve 48 saat sonraki PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 24 saat sonraki ve 72 saat sonraki PI değerleri karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak betametazon öncesi PI değeri 24 saat ve 72 saat sonrakine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 48 saat sonraki değer 24 saat sonraki değere göre daha yüksek saptanmıştır, ancak 72 saat sonraki değer 48 saat sonrakine göre daha düşüktür (Tablo 5, Şekil 10).

Umbilikal arter RI değerlerinde ise sadece 24 saat ve 72 saat ile 48 saat ve 72 saat arası değerlerde anlamlı fark saptandı(Şekil 11, Tablo 5).

Uterin arter doppler PI değerleri kıyaslandığında betametazon öncesi PI değeri ile 48 saat sonraki ve 72 saat sonraki PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Betametazon öncesi PI değeri 24 saat sonrakine göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca 48 saat sonraki değer 24 saat sonraki değere göre yüksek saptanmıştır. 72 saat sonraki değer 24 saat sonraki değere göre yüksek saptanmıştır.

Uterin arter RI değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo 6 ve Şekil 12-13)

MCA doppler PI değerleri kıyaslandığında betametazon öncesi, 24 ve 48 saat sonraki PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 24 saat sonraki PI değeri, 48 saat ve 72 saat sonraki PI değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır, Ancak betametazon sonrası 72 saat PI değeri betametazon öncesine 48 saat sonrakine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

MCA RI değerlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Fetal MCA doppler PI ve RI değerlerinin zamanla değişimi Tablo 7 ve Şekil 14-15 te gösterilmiştir.

Duktus venozus doppler PI incelemelerinde ise sadece betametazon uygulamasından 48 saat sonraki PI değeri diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Duktus venozus RI değerlerinin zamanla değişiminde sadece 24 ve 72 saat arasında fark saptanmamıştır (Tablo 8, şekil 16-17).

Tablo 4: Demografik özellikler

Parametre	Değer
Yaş, yıl	30.51±5.52
Gebelik haftası, hafta	29.48±2.09
Gravida	3(1, 6)
Parite	2(0, 5)
Abortus	0(0, 3)
Yaşayan	1 (0, 4)
Ölen	0 (0, 1)
APGAR1	8(3, 8)
APGAR2	9(6, 9)
APGAR3	9(7, 9)
Baş çevresi, cm	32.88±1.65
Yenidoğan ağırlığı, gr	2740±409
Kan gazı Ph	7.36±0.5
Kan gazı baz açığı	22.76±2.37
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	15(15)
Neonatal ybü yatış endikasyonları	
Solunum sıkıntısı	12(80)
Sarılık	1(6,6)
Pnömoni	1(6,6)
Diğer	1(6,6)
Verilerimiz ortanca, ortalama ve yüzde şeklinde sunuldu.	

Tablo 5: Umblikal Arter Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

	Betametazon öncesi (I)	24. saat (II)	48. saat (III)	72. saat (IV)	P değeri	Gruplar arası karşılaştırma
PI	1.06±0.16	0.96±0.21	1.03±0.20	0.99±0.20	<0.01*	NS ^{b,e} <0.05 ^{a,c,d,f}
RI	0.72±0.11	0.73±0.12	0.73±0.12	0.71±0.12	<0.01*	NS ^{a,b,c,d} <0.05 ^{e,f}
PI>95th percentile	6(6)	12(12)	18(18)	14(14)	<0.05**	NS ^{a,c,d,e,f} <0.05 ^b
RI>95th percentile	40(40)	54(54)	55(55)	54(54)	<0.05**	NS ^{d,e,f} <0.05 ^{a,b,c}

a: 1-2 karşılaştırılması

b: 1-3 karşılaştırılması

c: 1-4 karşılaştırılması

d: 2-3 karşılaştırılması

e: 2-4 karşılaştırılması

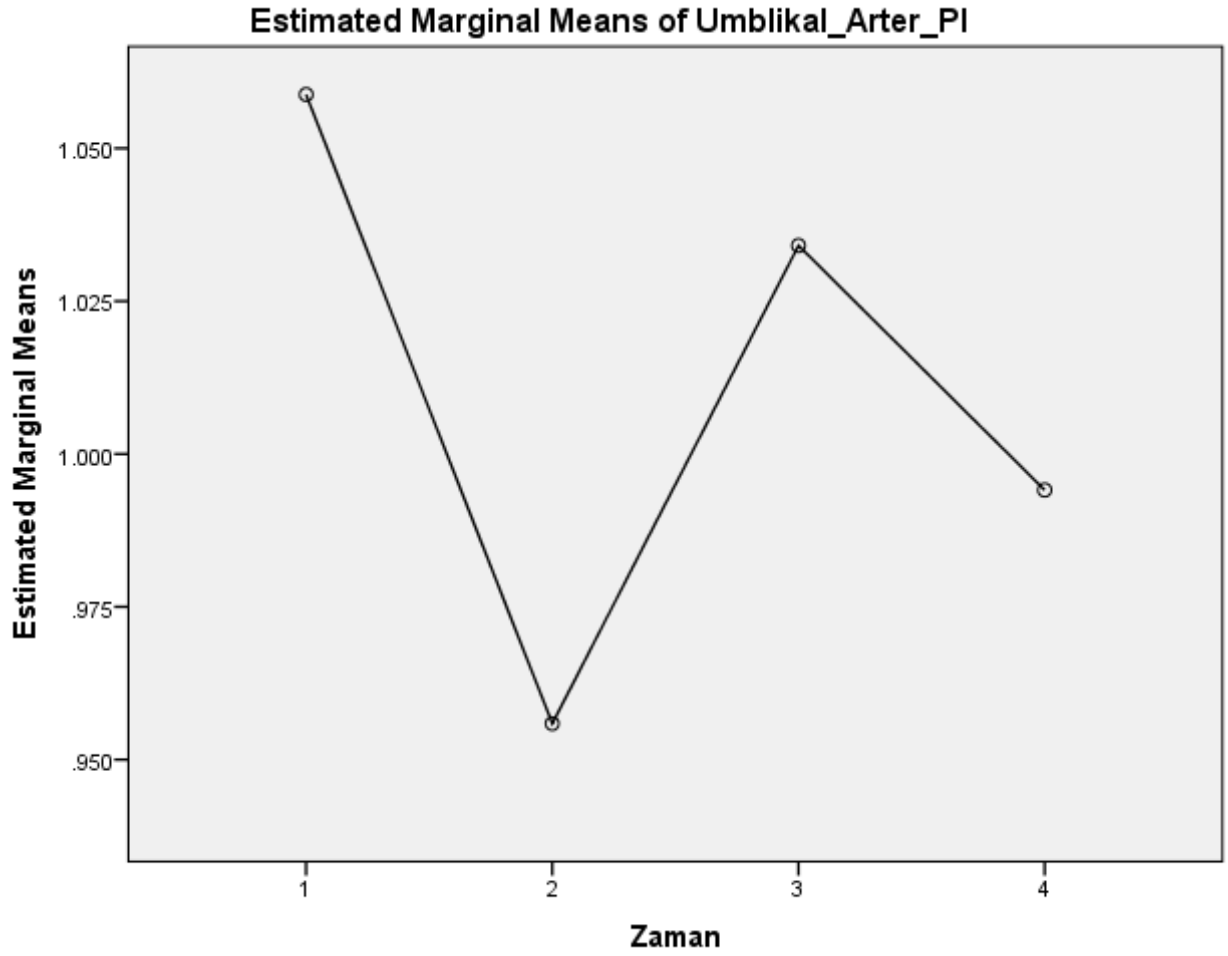
f: 3-4 karşılaştırılması

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır(repeated measures ANOVA). *P değeri Sferisite testi ile elde edilmiştir. Multible karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi yapılmıştır. **P değeri Related Samples Cochrane's Q testi ile elde edilmiştir.

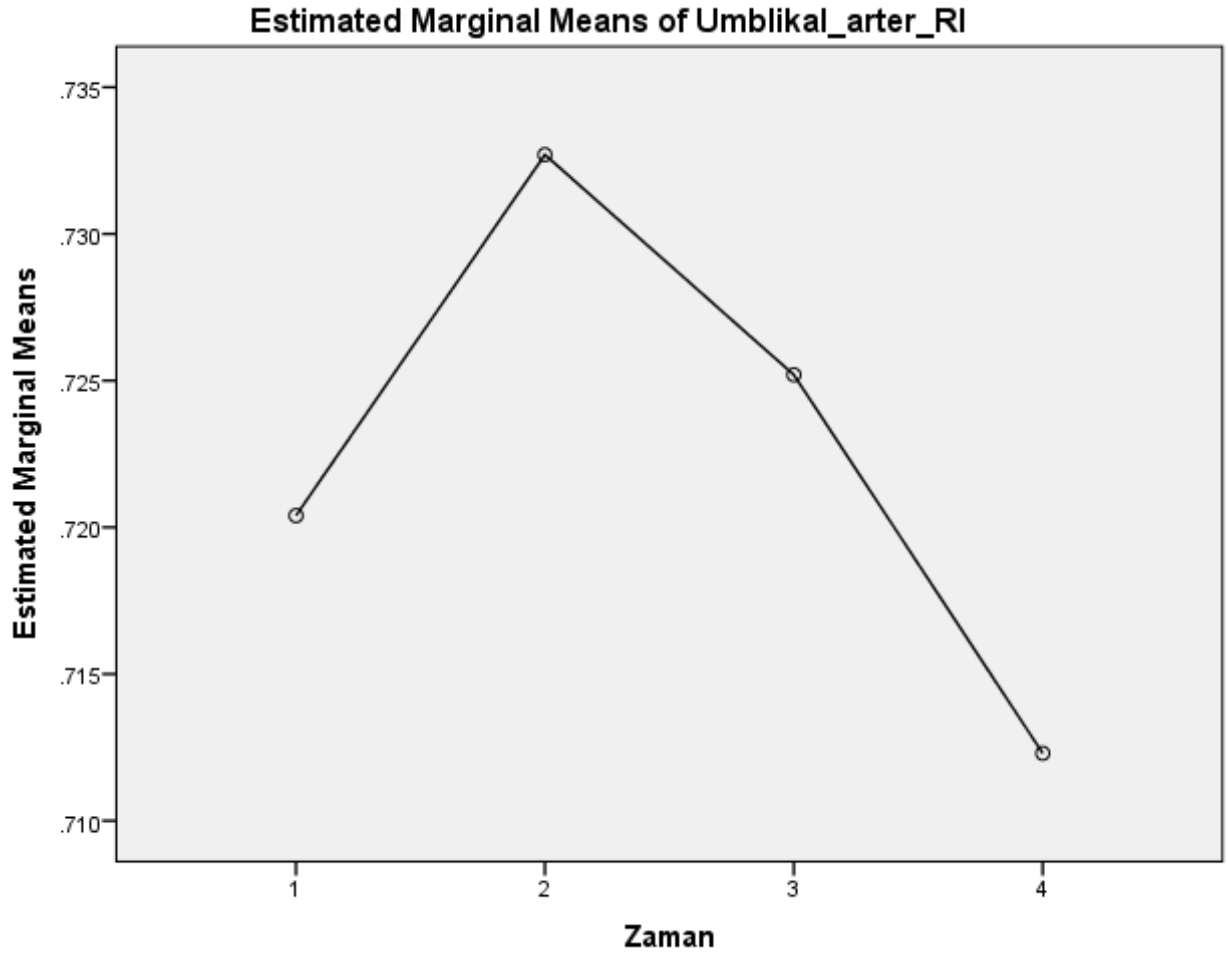
PI, pulsatilite indeksi;

RI, rezistans indeksi;

NS, nonsignificant



Şekil 10: Betametazon uygulaması sonrası Umbilikal arter doppler PI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası



Şekil 11: Betametazon uygulaması sonrası Umbilikal arter doppler RI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası

Tablo 6: Uterin Arter Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

	Betametazon öncesi (I)	24.saat (II)	48. saat (III)	72. saat (IV)	P değeri	Gruplar arası karşılaştırma
PI	0.94±0.40	0.89±0.40	0.94±0.40	0.97±0.40	<0.01*	NS ^{b,c} <0.05 ^{a,d,e,f}
RI	0.60±0.18	0.59±0.19	0.59±0.19	0.59±0.20	<0.01*	NS ^{a,b,c,d,e,f}
PI>95th percentile	44(44)	43(43)	44(44)	44(44)	0.972**	NS ^{a,b,c,d,e,f}
RI>95th percentile	40(40)	49(49)	44(44)	49(49)	0.572**	NS ^{a,b,c,d,e,f}

a: 1-2 karşılaştırılması

b: 1-3 karşılaştırılması

c: 1-4 karşılaştırılması

d: 2-3 karşılaştırılması

e: 2-4 karşılaştırılması

f: 3-4 karşılaştırılması

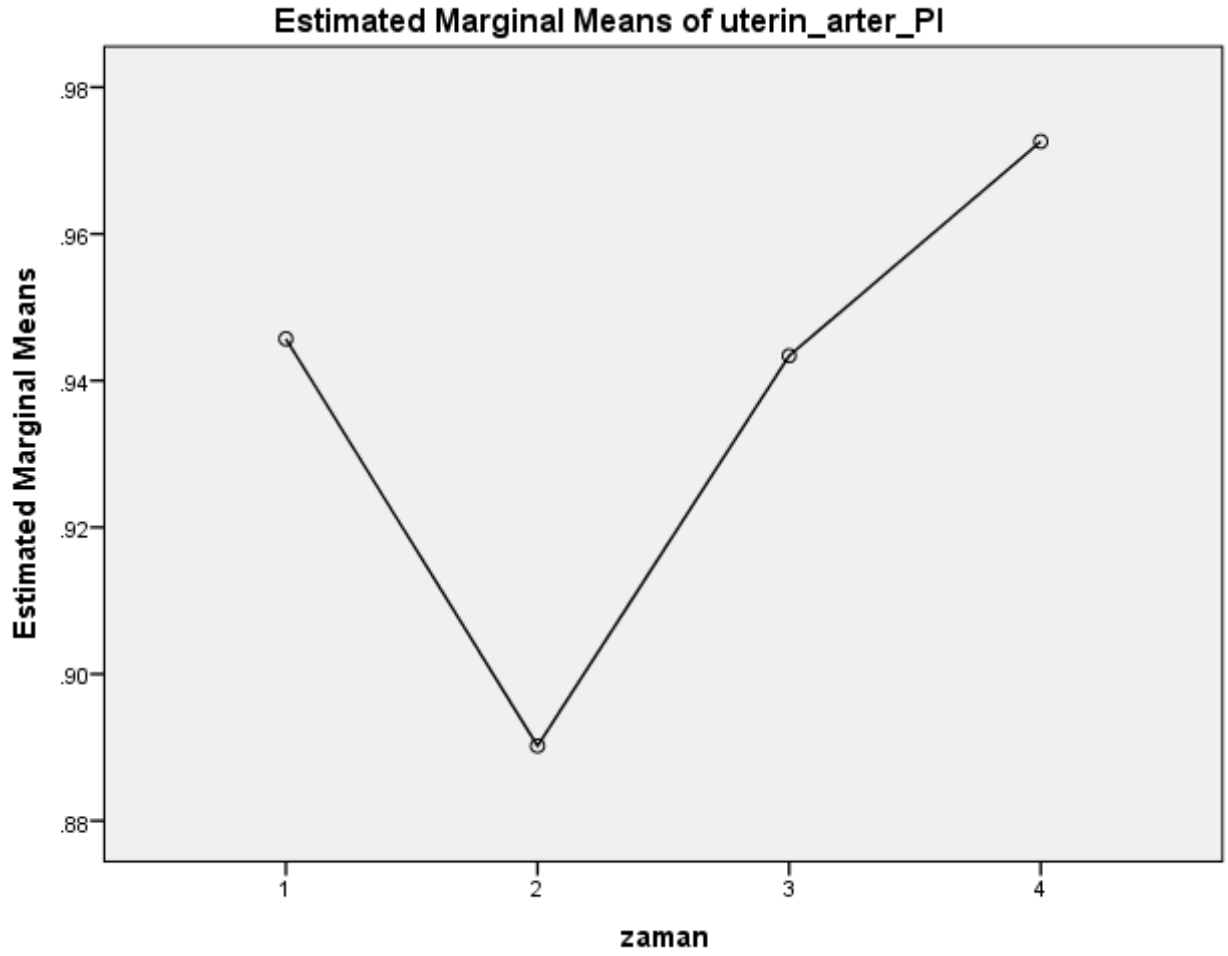
Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır(repeated measures ANOVA). *P değeri Sferisite testi ile elde edilmiştir. Multible karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi yapılmıştır.

**P değeri Related Samples Cohrane's Q testi ile elde edilmiştir.

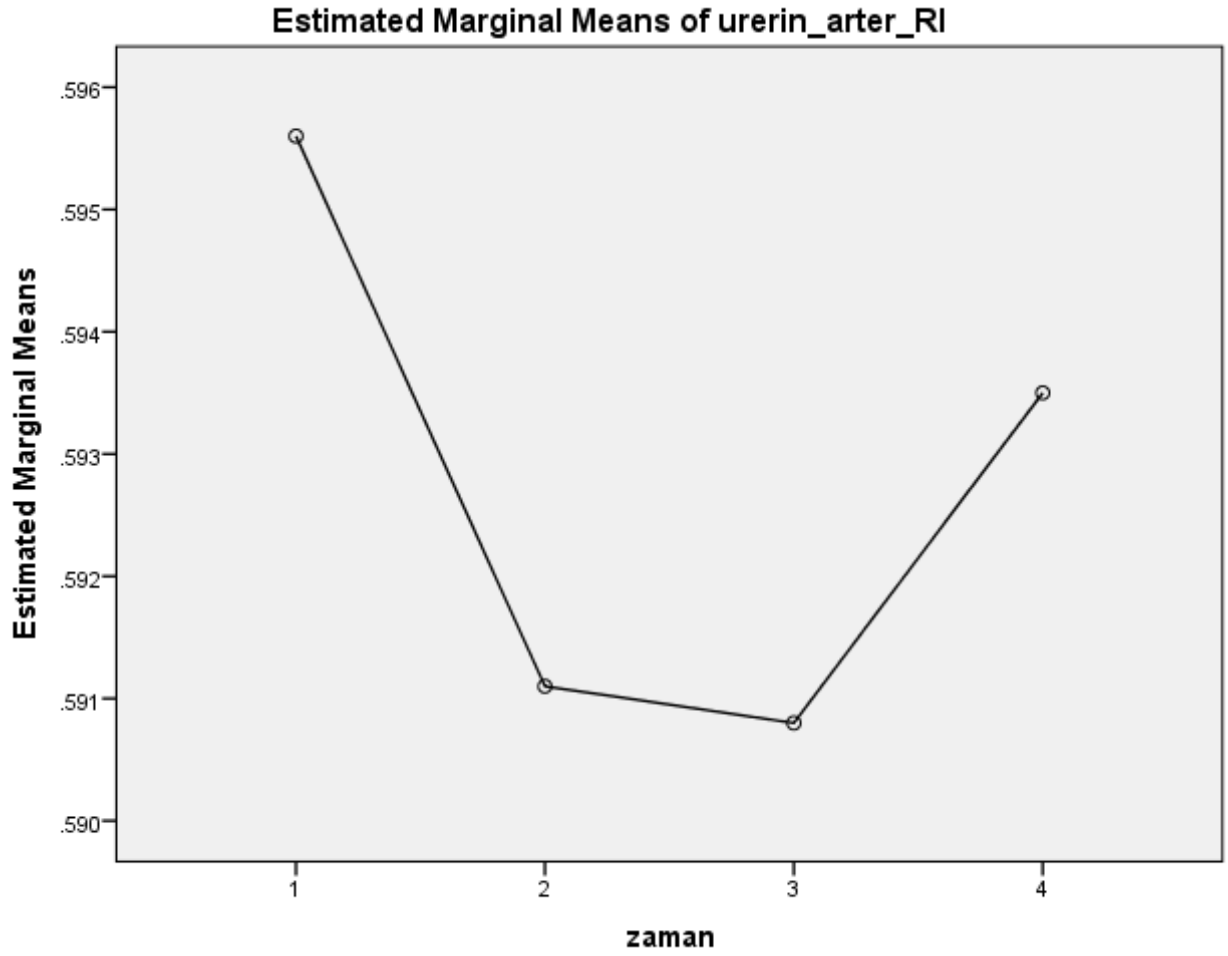
PI, pulsatilite indeksi;

RI, rezistans indeksi;

NS, nonsignificant



Şekil 12: Betametazon uygulaması sonrası Uterin arter doppler PI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası



Şekil 13: Betametazon uygulaması sonrası Uterin arter doppler RI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası

Tablo 7: Fetal MCA Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

	Betametazon öncesi (I)	24. saat (II)	48. saat (III)	72. saat (IV)	P değeri	Gruplar arası karşılaştırma
PI	1.81±0.22	1.80±0.28	1.78±0.25	1.86±0.2	<0.01*	NS ^{a,b,d,e} <0.05 ^{c,f}
RI	0.88±0.13	0.94±0.27	0.93±0.27	0.96±0.27	<0.01*	NS ^{a,b,c,d,e,f}
PI>95th percentile	10(10)	14(14)	7(7)	12(12)	0.034**	NS ^{a,b,c,e,f} <0.05 ^d
RI>95th percentile	6(6)	19(19)	24(24)	54(54)	<0.001**	NS ^{d,f} <0.05 ^{a,b,c,e}

a: 1-2 karşılaştırılması

b: 1-3 karşılaştırılması

c: 1-4 karşılaştırılması

d: 2-3 karşılaştırılması

e: 2-4 karşılaştırılması

f: 3-4 karşılaştırılması

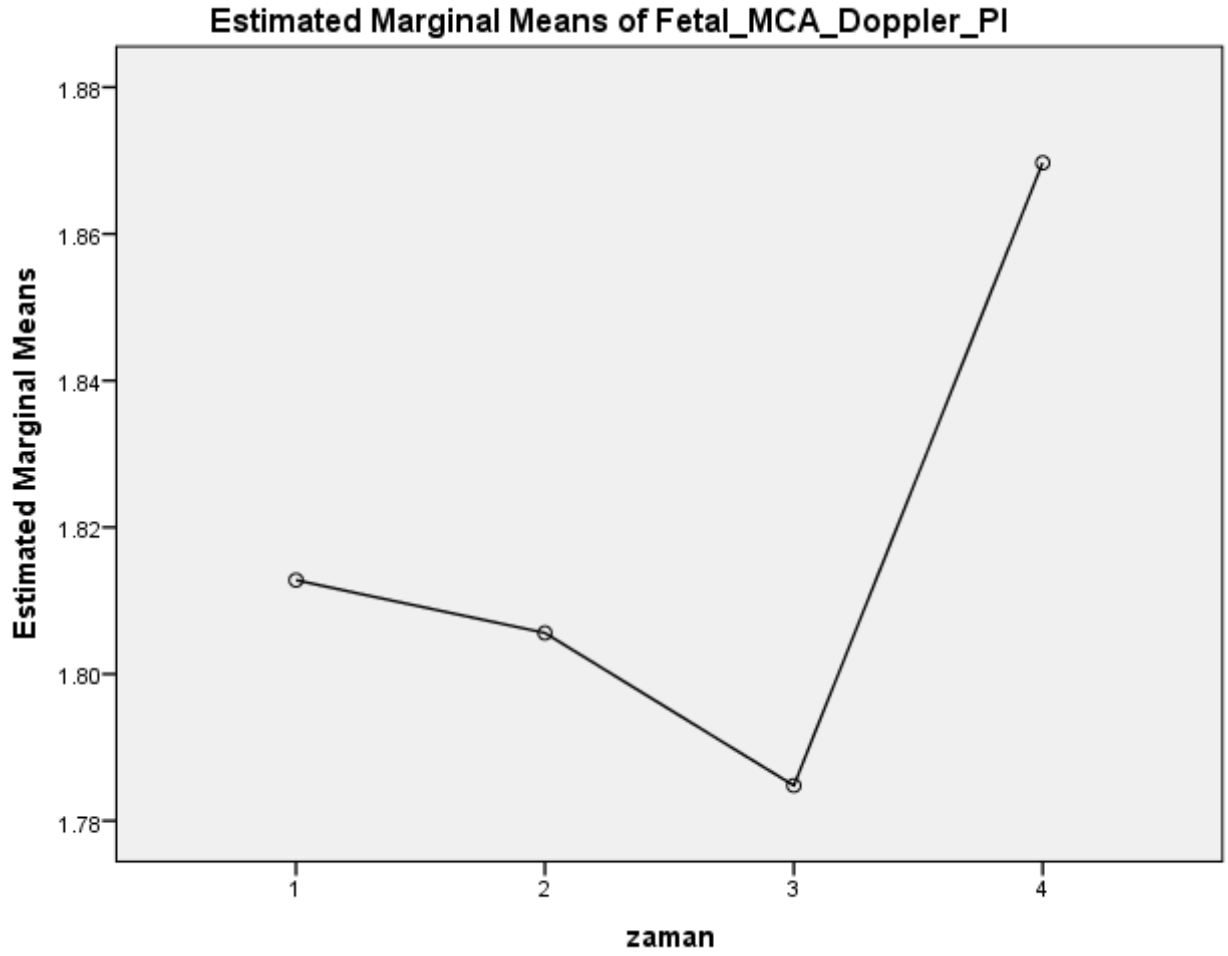
Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır(repeated measures ANOVA). *P değeri Sferisite testi ile elde edilmiştir. Multible karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi yapılmıştır.

**P değeri Related Samples Cohrane's Q testi ile elde edilmiştir.

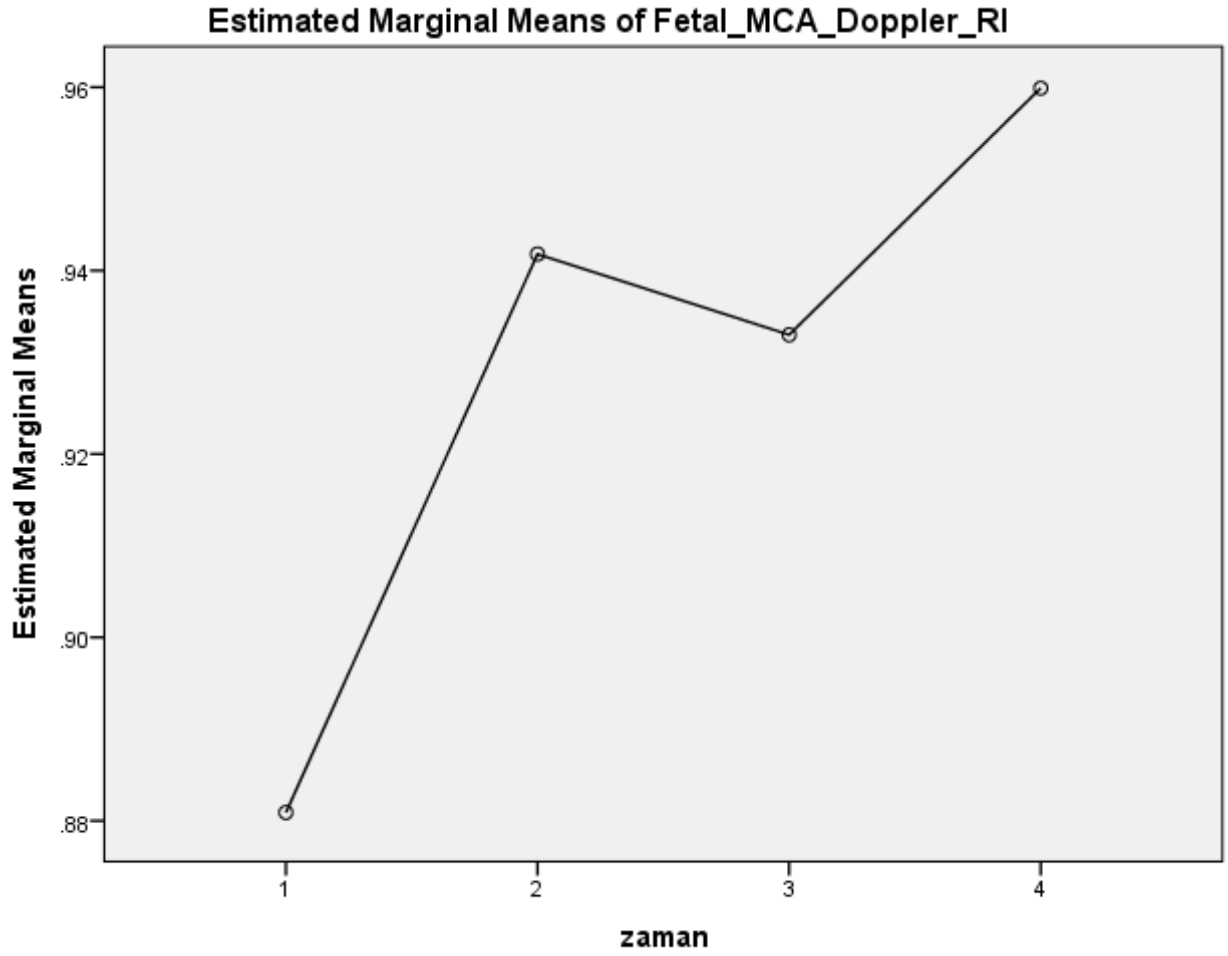
PI, pulsatilite indeksi;

RI, rezistans indeksi;

NS, nonsignificant



Şekil 14: Betametazon uygulaması sonrası Fetal MCA doppler PI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası



Şekil 15: Betametazon uygulaması sonrası Fetal MCA doppler RI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası

Tablo 8: Duktus Venozus Doppler değerlerinin zamanlara göre karşılaştırılması

	Betametazon öncesi (I)	24. saat (II)	48. saat (III)	72. saat (IV)	P değeri	Gruplar arası karşılaştırma
PI	0.55±0.11	0.58±0.14	0.61±0.16	0.59±0.15	<0.001	NS ^{b,d,f} <0.05 ^{a,c}
RI	0.42±0.93	0.37±0.09	0.38±0.09	0.37±0.09	<0.001	NS ^e <0.05 ^{a,b,c,d,f}

a: 1-2 karşılaştırılması

b: 1-3 karşılaştırılması

c: 1-4 karşılaştırılması

d: 2-3 karşılaştırılması

e 2-4 karşılaştırılması

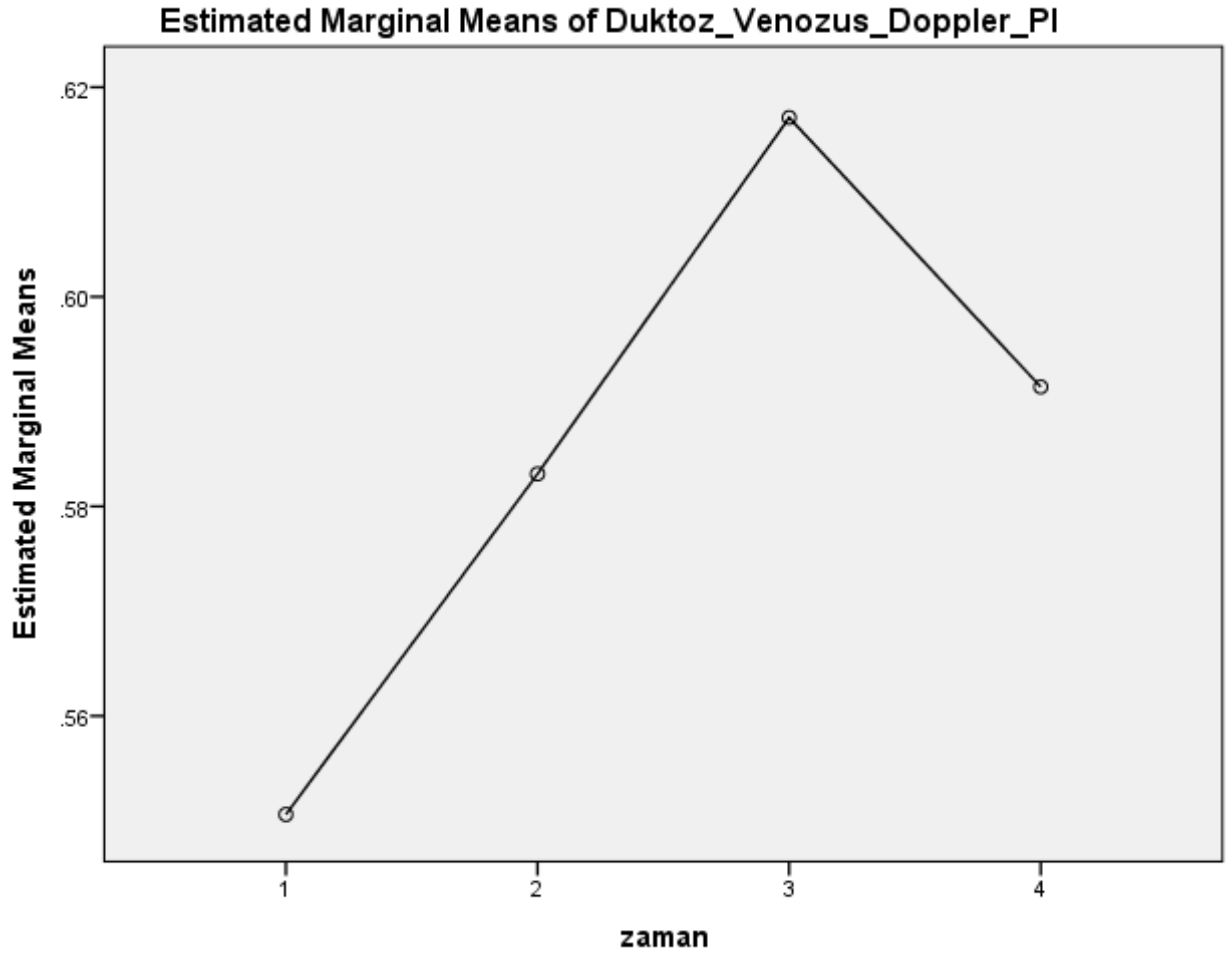
f: 3-4 karşılaştırılması

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır(repeated measures ANOVA). P değeri Sferisite testi ile elde edilmiştir. Multible karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi yapılmıştır.

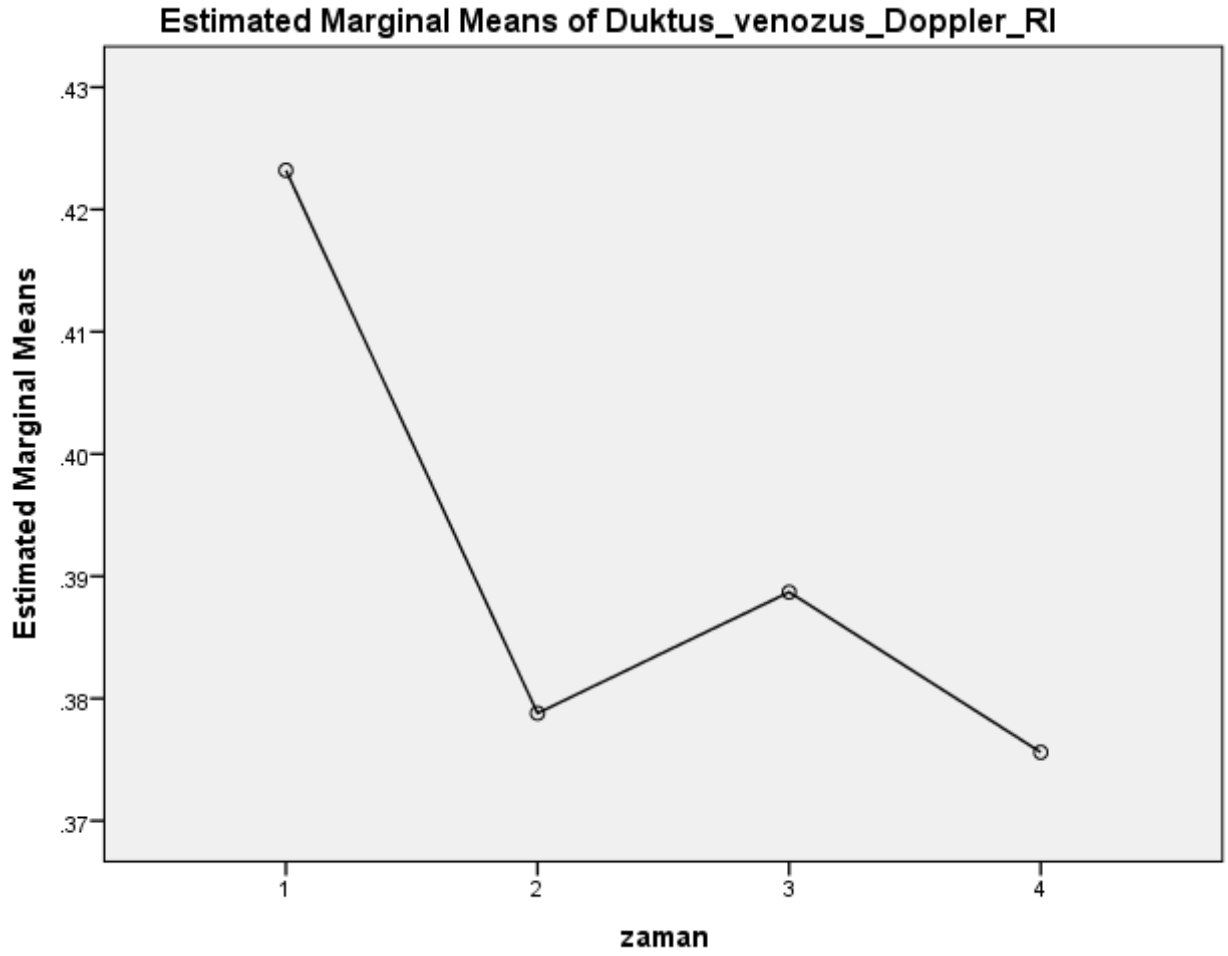
PI, pulsatilite indeksi;

RI, rezistans indeksi;

NS, nonsignificant



Şekil 16: Betametazon uygulaması sonrası Duktus venozus doppler PI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası



Şekil 17: Betametazon uygulaması sonrası Duktus venozus doppler RI değerlerinin zamanla değişimi. Yatay eksen 1, Betametazon öncesi; 2, Betametazon uygulamasından 24 saat sonrası; 3, Betametazon uygulamasından 48 saat sonrası; 4. Betametazon uygulamasından 72 saat sonrası

5. TARTIŞMA

FGR, obstetride gebelik döneminde ve neonatal dönemde ciddi komplikasyonlar ile ölümlere neden olmaktadır (144,145). Betametazon kullanımının yaygınlaşması ile komplikasyon oranlarında azalma saptanmıştır (146) .

İntrapartum dönemde betametazon kullanımı sonrasında fetüste kalıcı olmayan farklılıklar meydana gelmektedir. Fetal soluk alıp vermede zayıflık, fetal hareketlenmede azalma, kardiyak atım hızlarında farklılaşmalar olmaktadır. Ancak bu farklılıklar kalıcı değildir. Yaklaşık üç gün içinde farklılıklar düzelmektedir (147).

Stigter ile arkadaşları tarafından antenatal kortikosteroid yapılan fetüslere farklı saatlerde bakılan uterin arter, MCA, umbilikal arter doppler parameterlerinde farklılık tespit etmemişlerdir (148). Başka bir prospektif çalışmada aynı şekilde antenatal kortikosteroid yapılmış fetüslere orta serebral arter ile UmA bakılmıştır. Bu arterlere steroid uygulan gün ile uygulamadan sonraki 1., 2., 3., 4. günlerde bakılmıştır. Bakılan değerlerde farklılık saptanmamıştır (149). Yapılan bir çalışmada erken doğum şüphesi ile takipli gebelere antenatal steroid uygulanmış farklı saatlerde orta serebral arter ile UmA'ye bakılmıştır. Diğer çalışmalara benzer olarak farklılık saptanmamıştır (150).

Ozeren ile arkadaşları bir grup hasta ile yaptıkları çalışmalarında gebelikte betametazon yapılan fetüslere betametazon yapılmadan ve yapıldıktan sonra 1., 2., 3., 4. günlerde UA, DV, orta serebral arter ve UmA akım değerlerine bakılmıştır. Antenatal kortikosteroid yapıldıktan sonraki ilk 1.günde MCA-PI'de düşme tespit edilmiştir. Hastaların bir kısmında UmA'de patolojik bazı kan akım parametrelerinin kısmen toparlandığı görülmüş iyilik halinin oluştuğu belirtilmiştir. Ancak bu iyilik halinin kalıcı olmadığı tespit edilmiş ve yaklaşık üç gün içinde eski haline gerilediği izlenmiştir (151).

Çalışmamızda benzer şekilde preterm eylem riski nedeniyle betametazon yapılan 100 gebe hastada; betametazon öncesi ve betametazon sonrası 1.gün- 2.gün ile 3.gün bakılan orta serebral arter ile UmA akım parametrelerinde farklılık saptanmadı.

FGR fetüslerde DV doppler parametrelerini değerlendiren ilk çalışma 1994 yılında Kiserud ve arkadaşları tarafınca yapılmıştır (152). Fetüse oksijen desteğinin sağlanabilmesi için, umbilikal dolaşımdaki bozulmaya rağmen DV'dan kalbe akım devam etmektedir (153-154). FGR fetüslerde hipoksemi veya beslenmenin bozulması durumunda DV'dan kalbe kan akımı artmaktadır. KC'e kan akımında düşüş görülmektedir. Bu durum vasküler yapıların

genişlemesiyle ilişkilidir (155-156). FGR olanlarda bu mekanizma fetüsü bozukluklara karşı güçlendirmektedir.

Fetal oksijen seviyesinin düşmesi ve fetal perfüzyonun bozulması sonucunda DV ‘da patolojik dalga şekilleri ortaya çıkmaktadır. Bu patolojik dalgalar komplikasyon ile komplikasyonlara bağlı ölümlerle bağlantılıdır. Hecher ve arkadaşları yaptığı çalışmada duktus venozusta akım kaybı veya ters dönme olan 8 fetüsten 5’inin doğduğu gün öldüğünü belirtmiştir (157). DV dalga formlarında pulsatilite indeksi ile rezistans indeksine dair çalışmalar yok denecek kadar azdır. Ancak a dalga formu ile ilgili fazlaca araştırma vardır. . Bununla ilgili olarak, Rizzo ve arkadaşları IUGG fetüslerde duktus venozusta tepe hızının ve sistolik/atrial tepe hızı oranının bariz şekilde arttığını ortaya koymuştur. Bu tepe hızı oranı > %95 güven aralığı olan olgularda fetal sonuçların çok daha kötü olduğu gösterilmiştir (158).

Raghuraman ve ark. çalışmasında <24 >36 haftadaki FGR ve UmA’ da end diyastolik akımın yokluğu ile akımın geriye döndüğü hastalarda gebelikte kortikosteroid uygulamanın UmA üzerindeki değişimleri incelemişlerdir. Hastaların bir kısmına kortikosteroid yapıldı. Ultrasonografi ile vasküler değişimleri incelendi. Yapılan incelemede UmA akım değerlerinde hastaların büyük bir kısmında iyilik hali görüldü. Kortikosteroid uygulamasından fayda görmeyen gebelerde fayda görenlerle karşılaştırıldığında doğum zamanı <34 hafta olabilmektedir.

Bu çalışmada hastaların yüzde ellisinde UmA’da toparlanma görülmüş bundan ötürü kortikosteroid klinik uygulamalarda yaygındır (159).

Çalışmamızda Duktus venozus doppler PI incelemelerinde ise sadece betametazon uygulamasından 48 saat sonraki PI değeri diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Duktus venozus RI değerlerinin zamanla değişiminde sadece 24 ve 72 saat arasında fark saptanmamıştır.

<24 >34 haftadaki hastalara kortikosteroid yapılmış. Kortikosteroid uygulanmadan UA, orta serebral arter, UmA’de değişiklikler incelenmiş. Kortikosteroid yapıldıktan 24 ile 120 saat sonraki değişimlere bakılmıştır. UA’da belirgin farklılık oluşmuş fakat MCA’da farklılık görülmemiş (160).

Çalışmamızda Uterin arter PI ve RI parametrelerinde betametazon öncesi ve betametazon sonrası 24., 48. ve 72. saatte anlamlı fark görülmedi.

6. SONUÇ

Betametazonun gebelerde uygulanması, fetal kan akımında anlamlı fakat kalıcı olmayan değişimlerle ilişkilidir. Bu sebeple, gebelere betametazon uygulaması sonrasında doppler ultrasonografi ve BFP ile fetüslerin yakın takibi önerilmektedir.



KAYNAKLAR

1. **Gulczynska E, Peterson E, Radzik T, Zylinska L.** Biomarkers of intrauterine growth restriction. *Wiad Lek* 2019; 72 (3): 436-441.
2. **Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ.** Recurrent small for gestational age birth: perinatal risks and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 288.
3. **Tanriverdi HA, Kandemir Ö.** Asimetrik IUGG nedeni olarak insertio velamentosae ve plasental faktörler (olgu sunumu). *Perinatoloji Dergisi* 1997; 5: 3-4
4. **Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al.** Optimizing the definition of intrauterine growth restriction– results of the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (290): e1-6.
5. **Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E.** Intrauterine growth as estimated from live-born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
6. **Battaglia FC, Lubchenco LO.** A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2): 159-63.
7. **Seeds JW.** Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 303-10.
8. **Usher R, McLean F.** Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74(6): 901-10.
9. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no: 12, 2000. Washington DC. Accessed 25 Dec 2012.
10. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Womens health investigation and management small gestational age fetus, Green top 31. Published November 1, 2002. Londra UK. Accessed 25 Dec 2012.
11. **Seravalli V, Baschat AA.** A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gyn Clin N Am* 2015; 42(2): 275-88.

- 12. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al.** Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obst Gyn* 2016; 48(3): 333-339.
- 13. Deepak Sharma, Sweta Shastri, Pradeep Sharma.** Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 2016; 10: 67–83.
- 14. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A.** Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198.
- 15. Simschen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Maschiach S, et al.** Neonatal outcome and growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinat* 2000; 17: 187-92.
- 16. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS.** Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001; 138: 87-91.
- 17. Blair E, Stanley F.** Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 229.
- 18. Wienerroither H, Steinder H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L.** Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 449-53.
- 19. Vossbeck S, deCamargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F.** Neonatal neuro developmental outcome in infants born before 30 weeks gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 128-34.
- 20. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL.** Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New Engl J Med* 2008; 359(1): 61-73.
- 21. Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hofman BL, et al.** Fetal Büyüme Bozuklukları. Yıldırım G, çeviri editörü. Williams 24. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015.p. 872-890.
- 22. Campbell S, Thomas A.** Ultrasound measurement of the fetal head-to- abdomen circumference ratio in the assesment of growth retardation. *BJOG* 1977; 84: 165-74.

- 23. Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al.** Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 pt 1): 332.
- 24. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Leandro Cordero, Craig A. Nankervis, et al.** Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011; 21: 43-65.
- 25. Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI, Thhilen U, Webb GD, Niwa K et al.** Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 657-665.
- 26. Levine JS, Branch DW, Rauch J.** The antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 2002; 346(10): 752.
- 27. Rodger MA, Paidas M, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al.** Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 12: 320.
- 28. Pasternak Y, Weintraub AY, Shoham Vardi I, Sergienko R, Guez J, Wiznitzer A.** Obstetric and perinatal outcomes in women with eating disorders. *J Womens Health* 2012; 21(1): 61.
- 29. Liu JM, Mei Z, Ye R, Serdula MK, Ren A, Cogswell ME.** Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: double-blind randomized controlled trial in China. *JAMA Intern Med* 2013; 173(4): 276
- 30. Branham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC.** Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011; 18(7): 623.
- 31. Akın MA, Güneş T, Kurtoğlu S.** Neonatal lupus syndrome: gestational, fetal and neonatal follow-up: review. *J Clin Obstet Gynecol* 2009; 19(5): 293-300.
- 32. Haeri S, Khoury J, Kovilom O, Miodovnik M.** The association of intrauterine growth abnormalities in women with tip 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 278
- 33. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM.** Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-941.

34. **Lin CC, Santolaya-Forgas J.** Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 1044- 55.
35. **Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-sprock RM, van Gejin HP.** Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 79-83.
36. **Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH.** Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.
37. **Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ.** Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82(1): 83–90.
38. **Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA.** Polyhydramnios and fetal growth restriction. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 609-14
39. **Puccio G, Giuffr  M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G.** Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Ital J Pediatr* 2013; 11: 23-39.
40. **Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M.** IUGR and infections. *Early Hum Dev* 2014; 90S1: 42-44.
41. **Divon MY, Ferber A.** Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction In: Lockwood CJ, Barss VA (eds) *UpToDate* <http://www.uptodate.com> accessed Dec 2012.
42. **Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F.** Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital Cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 481-486.
43. **Khan NA, Kazzi SN.** Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinat* 2000; 17 (3): 131-5
44. **Pollack RN, Divon MY.** Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 99.
45. **Figuerola-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR.** The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex* 1999;41 (4): 271-7.

- 46. Klein JO, Remington JS.** Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia. Saunders. 1995, p 1.
- 47. Cot M, Deloron P.** Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63 (4-5): 369-80.
- 48. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and High-Order Multifetal Pregnancies. ACOG** Practice bulletin No 144. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1118-28.
- 49. Blickstein I.** Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 613–623.
- 50. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA.** Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (3): 700-789.
- 51. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R.** Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191 (2): 477-80.
- 52. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM.** Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 467–474.
- 53. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F.** The making of placental bed. *Eur J Obstet Gyn R B* 1984; 18: 255–266.
- 54. Kingdom JCP, Kaufmann P.** Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18: 613–621
- 55. Nardoza LM, Araujo Junior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF.** Fetal growth restriction: current knowledge to the General Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286 (1): 1-13.
- 56. Baschat AA, Galan HL, Gabbe SG.** Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies*. Philadelphia: Elsevier; 2012: p.706–41
- 57. Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, Cetin I, Colombo E, Calcaterra F, et al.** Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013; 34(1): 35–41.

- 58. Hendrix N, Berghella V.** Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32(3): 161–165.
- 59. Sato Y, Benirschke, Marutsuka K, Yano Y, Hatakeyama K, Iwakiri T, et al.** Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol Histopathol* 2013; 28(1): 127–32.
- 60. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB.** Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *BJOG* 1977; 84: 656.
- 61. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A.** A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *BJOG* 1994; 101: 669.
- 62. Sebire NJ, Talbert D.** The role of intraplacental vascular smooth muscle in the dynamic placenta: a conceptual frame work for understanding uteroplacental disease. *Med Hypotheses* 2002; 58: 347.
- 63. Jones CT, Ritchie JW, Walker D.** The effects of hypoxia on glucose turnover in the fetal sheep. *J Dev Physiol* 1983; 5: 223.
- 64. Nicolini U, Hubinont C, Santoloya J, Fisk NM.** Maternal-fetal glucose gradient in normal pregnancies and in pregnancies complicated by alloimmunization and fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 161: 924.
- 65. Cetin I, Marconi AM, Corbetta C, Lanfranchi A, Baggiani AM, Battaglia FC, et al.** Fetal amino acids in normal pregnancies and in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1992; 29: 183.
- 66. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, et al.** Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine and proline in intrauterine growth restricted pregnancies. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 5427.
- 67. Fant ME, Weisoly D.** Insulin and insulin-like growth factors in human development: implications for the perinatal period. *Semin Perinatol* 2001; 25: 426.
- 68. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL.** Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 834-838.

- 69. 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): 1347-1358.
- 70. Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, Taddei F, Arduini D, Romanini C.** Blood flow velocity wave forms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obst Gyn* 1996; 8(2): 87-92.
- 71. 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): 129-138.
- 72. Rizzo G, Capponi A, Pietropolli A, Bufalino LM, Arduini D, Romanini C.** Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gyn* 1994; 4(2): 139-142
- 73. Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, et al.** Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gyn R B* 2000; 89(1): 27-33.
- 74. Pillai M, James D.** Continuation of normal neurobehavioural development in fetuses with absent umbilical arterial end-diastolic velocities. *BJOG-Int J Obstet Gy* 1991; 98(3): 277-281.
- 75. Weiner CP, Williamson RA.** Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis - hematologic and metabolic alterations by etiology. *Obstet Gynecol* 1989; 73(2): 225-229.
- 76. Maier RF, Günther A, Vogel M, Dudenhausen JW, Obladen M.** Umbilical venous erythropoietin and umbilical arterial pH in relation to morphologic placental abnormalities. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 81-87.
- 77. Snijders RJM, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH.** Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2): 615-619.
- 78. Doubilet PM, Benson CB.** Improved prediction of gestational age in the late third trimester. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 647-53.

- 79. Berghella V.** Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007; 110(4): 904.
- 80. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J.** Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 438.
- 81. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB.** Fundal height: a usefull screening tool for fetal growth? *J Matern-Fetal Neo M* 2011; 24(5): 708.
- 82.Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC.** Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umblical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534-42.
- 83. Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell R.** Routine ultrasound screen for antenatal detection of intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 33-9.
- 84. Hadlock FB, Deter RL, Harrist RB, Park SK.** Estimating fetal age: Computer- assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152: 497- 501
- 85. Snijders RJ, Nicolaides KH.** Fetal biometry at 14–40 weeks gestation. *Ultrasound Obst Gyn* 1994; 4: 34–48.
- 86. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA.** Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1030–1038.
- 87. Carrera JM, Figueras F, Meler E.** Ultrasound and Doppler management of intrauterine growth restriction. *DSJUOG* 2010; 4(3): 259-274.
- 88. Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M.** Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. *Isr J Med* 1991; 27: 131–133.
- 89. Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH.** Intrauterine growth retardation: predictive value of ultrasound criteria for antenatal diagnosis. *Radiology* 1986; 160: 415-7.
- 90. Queenan JT.** Management of high-risk pregnancy. 3d ed. Boston: Blackwell Scientific; 1994, p: 402–412.

- 91. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD.** Fetal Büyüme Bozuklukları. Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. Akman AC, çeviri editörü. 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005; 29: 744 -764.
- 92. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee.** Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(4): 300-8.
- 93. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G.** Doppler, cardiotocography and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 2005; 106:1240-5.
- 94. Lin CC, Sheikh Z, Lopata R.** The association between oligohydramnios and intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol 1990; 76(6): 1100-4.
- 95. 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 Obst Gyn 2001; 18: 564-70
- 96. 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: 1473-8.
- 97. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G.** Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh < 1000 g. Am J Obstet Gynecol 2008; 199(3): 264-e1.
- 98. Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, Paul RH.** Antepartum fetal heart rate testing: I. Evolution of the nonstress test. Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 29-33.
- 99. Ott WJ.** Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. J Ultras Med 2000; 19: 661-5.
- 100. 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 Obst Gyn. 2002; 19: 140-6.
- 101. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al.** Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obst Gyn 2008; 32: 160-167.

- 102. Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F.** The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *J Med Ultrason* 2016; 18(1): 103-9.
- 103. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR.** Qualitative venous Doppler wave form analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obst Gyn* 2003; 22: 240-5.
- 104. Spinillo A, Montarani L, Gaia G, Chiara A, Fazzi E.** Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2005; 105.3: 613-620.
- 105. Figueras F, Gardosi J.** Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 288-300.
- 106. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C.** Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33.1: 44-50.
- 107. Turan S, Miller J, Baschat AA.** Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 194–200.
- 108. Nawathe A, Lees C.** Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2017; 38: 24-37.
- 109. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A.** Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198
- 110. Simschen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Maschiach S, et al.** Neonatal outcome and growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinat* 2000; 17: 187-92.
- 111. Wienerroither H, Steinder H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L.** Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 449-53.
- 112. Shankar AH, Sebayang SK, Jahari AB, Aditiawarman AM, Harefa B, Su Muadz H, et al.** Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Study Group: Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomized trial. *Lancet* 2008; 371(9608): 215.

- 113. Doppler C.** Uber das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Abhandl Konigl Bohm Ges Ser 1843; 2:465-482.
- 114. Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE.** Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart Obstet Gynecol 1964; 23:637-641.
- 115. FitzGerald DE, Drumm JE.** Noninvasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. BMJ 1977; 2:1450-1451.
- 116. McCallum WD, Olson RF, Daigle RE, Baker DW.** Real time analysis of Doppler signals obtained from the fetoplacental circulation. Ultrasound Med 1977; 3B:1361-1364.
- 117. HersHKovitz R, Sheiner E, Mazor M.** Ultrasound in obstetrics: a review of safety. Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol 2002;101: 15–18.
- 118. Newnham JP, O’dea M R-A, Reid KP, Diiepeveen DA.** Doppler flow veiocity waveform analysis in high risk pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98:956-63
- 119. Kremkau FW.** Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments, 4th ed. Philadeiphia: Saunders 1993; 240-249
- 120. Abuhamad AZ, Copel JA.** Color applications and limitations in obstetrics. In: Copel JA, Reed KL, eds. Doppler Ultra-sound in Obstetrics and Gynecology. New York: Raven; 1995;8:87-93.
- 121. Giancarlo Mari.** Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. Am J Obstet Gynecol 2009; 613: e1-8.
- 122. Wladimiroff JW.** Fetal cerebral blood flow. Clin Obstet Gynecol. 1989; 32: 710.
- 123. Nicolaides K, Giuseppe R, Hecher K, Ximenes R.** Doppler in Obstetrics. ISUOG educational series. P.22-23.
- 124. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN:** Phatology og human plasenta, 6th ed. Heilderberg, Springer, 2012.
- 125. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG:** The physiological response to the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacterid 1967; 93:569
- 126. Piasek M, Blanusa M, Kostial K, Laskey JW:** Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. Reprod Toxicol2001; 15(6):673- 81.

- 127. Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J.** Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860-6.
- 128. Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder HJ.** Obstruction of ductus venosus stimulates cell proliferation in organs of fetal sheep. *Plasenta* 2001;22:24-31.
- 129. 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: 115-120.
- 130. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, et al:** Venous Doppler in the prediction of acid- base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:277.
- 131. Mavlik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP:** Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry; A prostective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;6:1406-1412.
- 132. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA:** Fetal and umbilical flowvelocity waveforms between 10-16 weeks' gestation: A preliminary study. *Obstet Gynecol* 1991;7:812-814.
- 133. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM:** Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:23-30.
- 134. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A:** Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1443-1449. 82) Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance. *Br J Obstet Gynecol* 1986;43:33-39.
- 135. Schmitz T.** *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Dec;45(10):1399-1417. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.008. Epub 2016 Oct 21.
- 136. Jobe AH, Goldenberg RL.** Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):62- 74.
- 137. Committee Opinion No. 713:** Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102.

- 138. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine.** Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(3):352-355.
- 139. Roberts D, Brown J, Medley N, et al.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3: CD004454.
- 140. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al.** Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:633.
- 141. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al.** Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012;119:917.
- 142. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al.** Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2007;357:1190–8.
- 143. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, et al.** Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTEC trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F195.
- 144. Iams JD, Creasy RK.** Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine: principles and practice.* 5th edition. 2004. p. 623- 62.
- 145. Kişnişçi Hüsnü A. ve ark.** Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1996; 1465- 80
- 146. Crowley PA.** Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 322- 35.
- 147. Urban, R., et al.,** Antenatal corticosteroid therapy: a comparative study of dexamethasone and betamethasone effects on fetal Doppler flow velocity waveforms. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology,* 2005. 120 (2) p. 170-174.
- 148. Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH.** Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Oct;8(4):252-5.
- 149. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO.** The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle

cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Nov;99(1):72-6.

150. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M, Golan A, Moravski G, Ben-Rafael Z. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Oct;78(9):768-73.

151. Ekin A, Gezer C, Solmaz U, Taner CE, Ozeren M, Dogan A, Uyar I: Effect of antenatal betamethasone administration on Doppler velocimetry of fetal and uteroplacental vessels: a prospective study. *J Ultrasound Med.* 2016 Mar;44(2):243-8.

152. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(2):109-14.

153. 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.

154. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. 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

- 159. Raghuraman N, Porcelli B, Temming LA, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG, Dicke JM:** Clinical implications of umbilical artery Doppler changes after betamethasone administration, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun 27;1-7.
- 160. Niroomanesh S, Shojaei K, Moghadam SF, Mohammadi N, Rahimi Z, RezaeiKeyhanaei:** Effect of prenatal betamethasone on fetal, uteroplacental, and maternal blood flow velocity in pregnancies complicated by fetal growth restriction, *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Sep;130(3):270-3.



EKLER

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ (Çalışma grubu için)

Antenatal betametazon uygulamasının fetal doppler parametreleri üzerine optimum etkinlik süresi ve etkisi incelemesi; prospektif çalışma." isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak? Fetal akciğer gelişimini sağlamak üzere preterm doğum riski olan gebelere sentetik glukokortikoid tedavisi yapılmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısından sonra uygulanan bu tedavinin fetüs'a bilinen bir yan etkisi bulunmamaktadır. Bu tedavi 24-34 hafta arasındaki gebelere yapılmaktadır. Mevcut çalışmamızda da gelişme geriliği bulunan gebelere uygulanan bu tedavi sonrası bebeğin gelişimi için önemli olan kan akım değerlerine bakılacaktır. Çalışmaya 100 gebe katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Sizin rutin gebelik muayeneniz esnasında eğer bebeğinizde gelişme geriliği tespit edilir ve erken doğum riskiniz varsa uygulanması gereken betametazon adlı ilacın uygulaması

sonrası bebeğe kan akımı sağlayan damarlardaki iyileşme düzeyi incelenecektir. Bu iyileşme araştırması size ya da bebeğinize herhangi bir zarar vermeyecektir. Toplamda 4 kez doppler renkli ultrasonografi yapılacak olup bebeğinizin iyilik hali yakından tespit edilecektir. Doğuma kadar yakın takibe alınacak olup bebeğiniz doğduğunda bebeğinizin iyilik halini gösteren parametreler (kilo, apgar skoru, umbilikal artar kan gazı değerleri, yeni doğan yoğun bakım küvez ihtiyacı bulunup bulunmadığı) kayıt altına alınacaktır ve yakından bilgilendirileceksiniz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanın söz konusu olmadığı ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların başka insanların yararına kullanılabileceği, çalışmanın yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve kişinin doğrudan yarar görmeyi ya da tedavi seyrinin değiştirilmesini beklememesi, bununla beraber bu araştırmada uygulanan tedavi ile hastalığının kontrol altına alınabilmesi ya da araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle hastalığın tanısının konulabilir olması ve ilaç etkinlik araştırması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmacınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

• Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Necla Kaya

GÖREVİ: Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırma Görevlisi

TELEFON: 0416 225 2996- 4296

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Necla Kaya ve Dr. Mehmet Can Nacar tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim).

c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Adı, soyadı:

Adres: Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı: Dr. Necla Kaya

Adres: AEAH Kadın Doğum Kliniği

Tel: 0416 225 2997- 4296

İmza:

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için gerekli düzenlemeler yapılarak veli veya vasinin onamı alınacaktır.

**ANTENATAL BETAMETAZON UYGULAMASININ FETAL DOPPLER
PARAMETRELERİ ÜZERİNE OPTİMUM ETKİNLİK SÜRESİ VE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

TAKİP FORMU

Ad Soyad: Yaş : EDT Öyküsü / Nedeni: Gebelik Haftası:

G: P: A: Y: Gestasyonel Hafta: Sigara: Kronik Hastalık:

İlaç Kullanım Öyküsü: Bu Gebeliğinde EDT Nedeniyle Hospitalize edildi mi :

Betametazon Tedavisi Aldı mı:

DOPPLER USG DEĞERLENDİRME	BETAMETAZON ÖNCESİ	BETAMETAZON 24 SAAT SONRASI	BETAMETAZON 48 SAAT SONRASI	BETAMETAZON 72 SAAT SONRASI
UMBLİKAL ARTER PI				
UMBLİKAL ARTER RI				
DUCTUS VENOSUS PI				
DUCTUS VENOSUS RI				
FETAL MCA PI				
FETAL MCA RI				
UTERİN ARTER P PI				
UTERİN ARTER P RI				
UTERİN ARTER NP PI				
UTERİN ARTER NP RI				

DOĞUM SONRASI BEBEĞİN FİZİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ		
BEBEĞİN AĞIRLIĞI (GRAM) :		
1 DAKİKA APGAR SKORU:	5 DAKİKA APGAR SKORU:	10 DAKİKA APGAR SKORU:
UMBLİKAL ARTER KAN GAZI DEĞERLERİ	PH :	Baz Açığı :
YENİ DOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ KÜVEZ İHTİYACI	VAR ☐ Nedeni :	YOK ☐

