

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN GEBELİKLERDE
SEREBRO-PLASENTAL ORAN İLE NEONATAL SONUÇLAR ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Mehriban ZEYNALLI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN GEBELİKLERDE
SEREBRO-PLASENTAL ORAN İLE NEONATAL SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mehriban ZEYNALLI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin DOĞAN

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK 2024/02.17 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI.....	12
2.1.1. TANIMI	12
2.1.2. ETİYOLOJİ.....	12
2.1.2.1. Maternal nedenler	13
2.1.2.2. Fetal nedenler	13
2.1.2.3. Plasental nedenler	14
2.1.3. PATOFİZYOLOJİ.....	14
2.1.4. SINIFLANDIRILMASI	15
2.2. FETAL BÜYÜME KISITLILIĞINDA TANI ARAÇLARI	16
2.2.1. Ultrasonografik değerlendirme.....	17
2.2.2. Doppler bulgularının değerlendirilmesi.....	19
2.2.2.1. Umbilikal arter Doppleri	21
2.2.2.2. Uterin arter Doppleri	22
2.2.2.3. Duktus venosus Doppleri.....	23
2.2.2.4. Orta serebral arter Doppleri.....	24
2.2.2.5. Serebro-plasental oran	25
2.3. KLİNİK TAKİBİ VE YÖNETİMİ	25
2.3.1. Non stres test ve biyofizik profili	26
2.3.2. Amniyotik sıvı indeksi değerlendirilmesi.....	27
2.3.3. Doğum şekli ve zamanlaması	28
2.3.4. Antenatal kortikosteroid tedavisi	30
2.4. AKUT FETAL DİSTRES VE KORD KAN GAZI PH'I	30

2.5. APGAR SKORU	31
2.6. NEONATAL KOMPLİKASYONLAR	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT.....	57
9. EKLER	1
10. KAYNAKLAR	4



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süreçte cerrahi bilgisini ve klinik tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, iyi bir cerrah olarak yetişmemde büyük emeği olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aydın Çorakçı' ya;

Meslek hayatım boyunca severek yapacağım gebe takip ve yönetimindeki özgüvenimi sağlayan, tezimin her aşamasında yanımda olan, klinik içerisindeki disiplininden ödün vermemesinin yanı sıra, dışarıda her zaman ablalık yapan sevgili hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Doğan' a;

Bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, farklı vakalardaki yaklaşımlarıyla eğitim hayatıma büyük katkılarda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Emek Doğer' e;

Eğitim sürem boyunca hem cerrahi anlamda, hem hasta takibinde, hem de insanlık olarak bana çok şey katan değerli hocam ve ağabeyim Doç. Dr. Şener Gezer' e;

İyi bir hekim olarak yetişmemiz için büyük özveri gösteren, her şeyi çekinmeden sorabildiğimiz değerli hocam Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek' e;

Güler yüzü ve samimiyeti ile bize olan desteğini hep hissettiren, her türlü sıkıntımızda bizimle ilgilenen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayal Uzelli Şimşek' e;

Teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hem acı, hem tatlı günlerimi paylaştığım başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Klinikte birlikte görev aldığım, zorlu çalışma şartlarını beraber paylaştığım değerli hemşire, ebe, tıbbi sekreter ve sağlık personeli arkadaşlarıma;

Bugünlere gelebilmem için hayatları boyunca her zaman fedakarlık yapan, desteklerini ve karşılıksız sevgilerini esirgemeyen, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anne ve babama, mutluluk ve neşe kaynağım olan kardeşlerim Sabina ve Murad Zeynallı' ya;

Asistanlık hayatımın bana en güzel hediyesi, sevgisiyle hayatımı daha da güzelleştiren biricik eşim Ülvi İsgandarov' a teşekkür ederim.

Hayatın tüm zorluklarına rağmen, kendi ayakları üstünde duran, özgür ve güçlü kadınların sağlığını korumak için çıktığım bu yolda hayatımdaki en güçlü kadın figüranı olan canım anneannem Hemdene İsmayılova'yı sonsuz sevgi ve özlemle anıyorum.

Dr. Mehriban Zeynallı

2024, Kocaeli

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AC	:	Abdominal Çevre
ACOG	:	American College of Obstetricians and Gynecologist
AFAS	:	Anti Fosfolipid Antikor Sendromu
AFİ	:	Amniyotik Sıvı İndeksi
AFP	:	Alfa Feto Protein
APGAR	:	Aktivite- Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration
BPD	:	Biparietal Çap
BFP	:	Biofizik Profili
CRL	:	Baş-Popo Mesafesi
CPR	:	Serebro-plasental Oran
DV	:	Duktus Venosus
DM	:	Diyabetes Mellitus
FBK	:	Fetal Büyüme Kısıtlılığı
FL	:	Femur Uzunluğu
HC	:	Baş Çevresi
İSUOG	:	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
İVK	:	İntraventriküler Kanama
MCA	:	Orta Serebral Arter
NEK	:	Nekrotizan Enterokolit
NST	:	Non Stres Test
PAPP-A	:	Pregnancy-associated Plasma Protein A
PI	:	Pulsatilité İndeksi
PVL	:	Periventriküler Lökomalazi
SAT	:	Son Adet Tarihi
SGA	:	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük Bebek
SLE	:	Sistemik Lupus Eritomatozis
TAPS	:	İkiz Anemi Polistemi Sekansı
TFA	:	Tahmini Fetal Ağırlık

TTTS	:	İkizden İkize Transfüzyon Sendromu
TTN	:	Yenidoğan Geçici Takipnesi
RDS	:	Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	:	Prematüre Retinopatisi
UA	:	Umbilikal Arter
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
YYBÜ	:	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığının uluslararası ‘Delphi kriterleri’ ne göre tanımlanması.	15
Tablo 2. Erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığının temel klinik özellikleri.	16
Tablo 3. Biyofizik profil skoru değerlendirilmesi ve yönetimi.	27
Tablo 4. Tekil gebeliklerde fetal büyüme kısıtlılığında takip ve yönetim algoritması.	29
Tablo 5. APGAR skoru değerlendirilmesi.	32
Tablo 6. Gebelerin demografik özellikleri ve obstetrik veriler.	39
Tablo 7. Serebro-plasental oranı normal ve düşük olguların maternal/obstetrik etkenler açısından kıyaslanması.	42
Tablo 8. Serebro-plasental oranı normal ve düşük olguların neonatal sonuçlar açısından kıyaslanması.	43
Tablo 9. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan ve olmayan bebeklerde prognostik etkenlerin kıyaslanması.	45
Tablo 10. Neonatal morbidite gelişen ve gelişmeyen bebeklerde prognostik etkenlerin kıyaslanması.	46
Tablo 11. Serebro-plasental oran ile neonatal sonuçlar arasındaki korelasyon analizi.	47
Tablo 12. Anormal serebro-plasental oran için referans değeri bildiren çalışmalar.	49
Tablo 13. Serebro-plasental oranının olumsuz neonatal sonuçlar açısından farklı eşik değerlerinin güvenilirliği.	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Biparietal çap.....	18
Resim 2. Baş çevresi.....	18
Resim 3. Karın çevresi.....	19
Resim 4. Femur uzunluğu.....	19
Resim 5: Doppler akım parametreleri.	20
Resim 6: Umbilikal arter Doppler görüntüsü.	22
Resim 7. Uterin arter Doppler görüntüsü.	23
Resim 8. Duktus venosus Doppler görüntüsü ve çizim tasviri.....	24
Resim 9. Orta serebral arter ve Willis poligonunun Doppler görüntüsü.	25
Resim 10. Çalışmaya dahil edilen gebelerin akış diyagramı.....	36
Resim 11. Gebelerin doğum şekline göre dağılım grafiği.....	40
Resim 12. Neonatal komplikasyonların dağılım grafiği.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) altta yatan patolojik nedenlere bağlı olarak fetüsün büyüme potansiyeline ulaşamaması durumudur.¹

Gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %5-10' unu etkileyen ve perinatal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak yer almaktadır. FBK tanısı alan fetüsler hem perinatal morbidite, hem de mortalite açısından yüksek risk taşırlar.²

Normal fetal büyüme, fetüsün genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir ve maternal, fetal ve plasental faktörlerden etkilenir. FBK'da altta yatan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmasa da, çoğunda yetersiz uteroplasental perfüzyon ve yetersiz fetal beslenme olduğu ortaya çıkmıştır.³

Fetal büyüme kısıtlılığında en uygun tanı yönetimiyle ilgili ortak bir fikir birliği ve altın standart tanı yöntemi yoktur. 'Delphi Kriterleri'ne göre 32. gebelik haftasından önce başlayan fetal büyüme kısıtlılığı erken başlangıçlı, 32. gebelik haftasından sonra başlayan fetal büyüme kısıtlılığı ise geç başlangıçlı olarak kabul edilmektedir. Klinik uygulamada, geç başlangıçlı FBK tanısı tahmini fetal ağırlık (TFA) veya fetal karın çevresinin (AC) 3. persentil altında olması veya 10. persentil altında iken Doppler parametrelerinden umbilikal arter pulsatilite indeksinin (UA PI) 95. persentilin üzerinde olması veya serebro-plasental oranın (CPR) 5. persentilden az olması ile koyulmaktadır.⁴

Fetüsün büyümesindeki kısıtlılığını zamanında belirlemek, nedenini araştırmak, büyümeyi dikkatli takip etmek, doğum şekli ve zamanını uygun bir biçimde belirlemek neonatal sonuçları iyileştirmektedir. Doğum zamanlaması planlanırken fetüsün en iyi tolere edebileceği gebelik haftasında olmasına dikkat edilerek doğum kararı verilmelidir.⁵

FBK tanısı alan bebekler yaşamları boyunca birçok sorunla karşılaşmaktadır. Doğum sonrası erken dönemde oluşan sorunlar; hipoglisemi, hipotermi, polistemi, sepsis, konvülsiyon, nekrotizan enterekolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, prematür retinopatisi (ROP), fototerapi gereksinimi, artmış yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olarak sıralanabilir. Uzun dönemde ise nörogelişimsel problemler, erişkin dönemde obezite, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadırlar.⁶

Erken FBK'dan etkilenen gebeliklerin tanımlanması ve yönetimi için klinik standart olan umbilikal arterdeki (UA) kan akımı, geç başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde sıklıkla

normaldir. Bu nedenle olumsuz sonuçların daha doğru tahmin edilmesinde farklı parametrelere ihtiyaç vardır.

CPR kronik hipoksiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak ortaya çıkan hemodinamik değişikliği gösteren fetal Doppler parametresidir.⁷ Yapılan çalışmalarda serebro-plasental oranın 5. persentilin altında olması durumunda fetal asidoz, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, fetal distres nedeniyle sezaryen gibi olumsuz neonatal sonuçların arttığı gösterilmiştir.⁸ Buna rağmen, FBK' dan etkilenen gebeliklerin sonucunu tahmin etmede CPR' ın asıl rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızın amacı, geç başlangıçlı FBK olan hastaların gebelik takiplerinde bakılan serebro-plasental oran Doppler değeri ile bebeklerin olumsuz neonatal sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu sayede düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR (Aktivite- Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration) skoru, asidoz, yenidoğan yoğun bakıma ünitesine yatış, sepsis, İVK, PVL, RDS, ROP, yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), NEK gibi neonatal komplikasyonların oranının azaltılmasını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI

Fetal büyüme kısıtlılığı, fetüsün gebelik haftasına göre yeterli büyüme potansiyeline ulaşamaması ve düşük doğum ağırlığına sahip olması durumudur.¹ Gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda görülmekte olup, perinatal mortalite ve morbiditeyi artıran önemli nedenlerden biridir.²

2.1.1. TANIMI

FBK'yı tanımlamak için persentil eğrileri kullanılmaktadır. Persentil eğrileri, bebeklerin gebelik haftasına göre doğum ağırlıklarını karşılaştırarak ortalama değerler ortaya koyar. Literatürde tanımlama için TFA <10.p, <5.p, <3. persentilin kabul edildiği çeşitli sınır değerler kullanılmıştır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) pratik kullanımda FBK'yı AC veya TFA persentil değerlerinin gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olması olarak tanımlamıştır.⁹ Ancak bu fetüslerin birçoğu konstitüsyonel olarak küçük olduklarından ve büyümesi patolojik sınırdan olmadığından bu tanımın uygun olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur.

Gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) terimi ise FBK dahil, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı <10. persentil olan tüm yenidoğanları kapsamaktadır.⁹ Gerçekte, TFA<10. persentil olan fetüslerin yaklaşık %30'unda büyüme kısıtlıdır. Gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olduğu tahmin edilen fetüslerin %70 kadarı ise, sadece maternal etnik köken, parite veya vücut kitle indeksi (VKİ) gibi konstitüsyonel faktörlerden dolayı küçüktür. Bu fetüsler perinatal mortalite ve morbidite açısından da yüksek risk taşımamaktadır.¹⁰ Doğum öncesi patolojik olarak büyüme kısıtlılığı olan bir fetüs ile konstitüsyonel olarak küçük bir fetüs arasında ayırım yapmak oldukça zordur. Ayrıcı tanıda, seri ölçümlerde büyüme takibi, amniyon sıvı volümü ve Doppler bulgularının normal olması yol göstericidir.

2.1.2. ETİYOLOJİ

FBK'ya maternal, plasental, fetal faktörler veya bu faktörlerin birkaçı sebep olmaktadır. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin yaklaşık %40'ında altta yatan bir patolojik neden bulunmamıştır.¹¹ FBK'nın etiyolojik nedenlerine bakıldığında doğum ağırlığındaki değişikliklerin üçte biri kalıtsal faktörlerden, diğer üçte ikisi ise çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır.

2.1.2.1. Maternal nedenler

Uteroplasental perfüzyonda değişikliklere yol açan durumlar, fetal büyüme kısıtlılığına neden olur. En sık görülen nedenlerinden biri, preeklampsi, kronik hipertansiyon ve kronik hipertansiyon üzerine oluşan süperempoze preeklampsi dahil olmak üzere gebelikte oluşan hipertansif hastalıklardır.¹² Maternal vasküler hastalıklar, DM, böbrek hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), sistemik lupus eritematozis (SLE) da önemli risk faktörleri arasındadır.

Genel olarak, maternal beslenmedeki hafif değişikliklerin büyüme kısıtlılığına neden olması beklenmemektedir. Bununla birlikte, gebelikte yetersiz kilo alımı ve düşük vücut kitle indeksine sahip hastalarda FBK riskinde artış izlenmiştir.¹³ Bir kadın gebelik öncesinde 45 kilogramın altında ise, gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) doğurma riski artmaktadır.¹⁴ Vitamin-mineral, aminoasit takviyesi maternal yetersiz beslenmede yararlı olmaktadır. Bu takviyeyi alan yetersiz beslenen gebelerin bebeklerinde, erken mortalite ve düşük doğum ağırlığı riskinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁵

Tütün, alkol, opioid, kokain, amfetamin, eroin gibi maddelerin kullanımı FBK için değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Varfarin, steroidler, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, anti-metabolit ve folik asit antagonistleri gibi çeşitli ilaçlar da fetal büyüme kısıtlılığının etiyolojisinde rol oynamaktadır.¹⁶

2.1.2.2. Fetal nedenler

Fetal genetik anomaliler, konjenital anomaliler, sendromlar ve fetal enfeksiyonlar bilinen risk faktörleri arasındadır. FBK olan fetüslerin %7-19'unda fetal kromozom anomalileri bulunmaktadır. Kromozom anomalilerinden trizomilere daha sık rastlanmaktadır. Otozomal trizomiler arasında trizomi 18'de %90 fetal büyüme kısıtlılığı görülürken, trizomi 21'de %30 oranında görülmektedir.¹⁷

Bloom Sendromu, Russel-Silver Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Brachmann de Lange Sendromu, Mulibrey Nanism Sendromu, Rubenstein-Taybi Sendromu, Dubowitz Sendromu, Seckel Sendromu, Johanson-Blizzard Sendromu, Fanconi Sendromu, Roberts Sendromu ve De Sanctis-Cacchione Sendromu FBK'ya neden olduğu bilinen genetik sendromlar arasındadır.¹⁸

Çoğul gebelikler de FBK ve SGA için risk faktörüdür. İkiz gebeliklerde bu risk %25 iken, üçüz ve dördüz gebeliklerde %60'a ulaşmaktadır.¹⁹

Fetal büyüme kısıtlılığı olgularının % 5'inde intrauterin enfeksiyon saptanmıştır. Bunlar içinde en çok neden olan rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonlarıdır. Toksoplazmozis, herpes simpleks virüs, su çiçeği, sifiliz gibi hastalıkların da ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.²⁰

2.1.2.3. Plasental nedenler

Plasenta anne ve fetus arasındaki metabolitlerin taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle plasentadaki oluşum ve ya trofoblastik implantasyon bozukluklarında FBK görülmektedir.

Birçok plasental anomali fetal büyüme kısıtlılığının nedeni olabilir. Plasenta dekolmanı, yaygın infarktüs, enfeksiyon, koryoanjioma, velamantöz kord insersiyonu, plasenta previa, sirkumvallat plasenta ve tek umbilikal arter gibi plasental anormallikler FBK ile ilişkilendirilmiştir.²¹

Plasenta, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren maternal dolaşıma çok sayıda faktör salgılar ve bu faktörlerden bazılarının ilk trimester serum düzeylerinin daha sonraki plasenta aracılı komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Down sendromu taramasında düşük pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), düşük beta-Hcg, yüksek alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri gibi anormal maternal biyokimyasal belirteçler FBK ile ilişkilendirilmiştir.²²

2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

Fetal büyüme birbirini izleyen doku ve organ büyümesi, farklılaşması ve olgunlaşması ile karakterize bir süreçtir. Bu süreç üç fazdan oluşmaktadır. Birinci trimesterdeki fetal büyüme primer olarak hiperplazi ile, ikinci trimesterde hiperplazi ve hipertrofi ile, üçüncü trimesterde hipertrofi ile karakterizedir.²³

Fetal büyüme kısıtlılığında altta yatan ana mekanizmanın plasental yetmezlik olduğu düşünülmektedir. FBK'nın şiddeti plasental yetmezliğin geliştiği gebelik haftası ve şiddetiyle ilişkilidir. Gebelik haftası ilerledikçe normal uteroplasental arterler geniş lümenli ve aralıklı endotelyal tabakaya sahip damarlar haline gelir ve plasentayı düşük dirençli bir organa dönüştürür. FBK'da bu arterlerin normal gelişiminin bozulması ve plasental terminal damarların sayısındaki azalma direnç artışına ve intervillöz boşluğa oksijen ve besin iletiminin azalmasına neden olur.²⁴

2.1.4. SINIFLANDIRILMASI

Fetal büyüme kısıtlılığı tanı koyulduğu gebelik haftasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılmaktadır. 32. gebelik haftasından önce gelişirse erken başlangıçlı FBK, 32. gebelik haftasından sonra gelişirse geç başlangıçlı FBK olarak sınıflandırılmıştır.²⁵ Fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamak, sınıflandırmak ve teşhis etmek için İSUOG (İnternational Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) kılavuzlarındaki ‘Delphi kriterleri’ kullanılmaktadır.²⁵ Delphi kriterleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığının uluslararası ‘Delphi kriterleri’ ne göre tanımlanması.

Erken başlangıçlı FBK (<32 hafta)	Geç başlangıçlı FBK (≥32 hafta)
1. AC/TFA < 3. persentil veya 2. Aşağıdakilerden en az 2 kriter karşılanmalıdır: -AC/TFA < 10. persentil ve -Umbilikal arter PI > 95. persentil ve/veya -Uterin arter PI > 95. persentil	1. AC/TFA < 3.persentil veya 2. Aşağıdakilerden en az 2 kriter karşılanmalıdır: -AC/TFA < 10. persentil -Büyüme eğrisi iki çeyrekte fazla geri kalmış ya da -CPR < 5. persentil veya -Umbilikal arter PI > 95. persentil

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, AC: Karın çevresi, TFA: Tahmini fetal ağırlık,

PI: Pulsatilite indeksi, CPR: Serebro-plasental oran

Erken başlangıçlı FBK plasental işlevlerin bozulması sonucu oluşmaktadır. Erken fetal kötüleşme görülmesi nedeniyle ve preterm doğuma yol açtığı için daha ağır kabul edilir. Erken başlangıçlı FBK, sıklıkla uterin arterde direnç artışı ve preeklampsi gelişme riski ile ilişkilidir. Bu sebeple perinatal morbidite ve mortalite oranları yüksektir.²⁶

Geç başlangıçlı FBK plasental yetmezliğe bağlı olarak oluşan hipoksiye sekonder gelişmektedir. Bulguları erken başlangıçlı FBK ile kıyaslandığında daha hafif ve preeklampsi ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür.²⁶ Tablo 2’de erken ve geç başlangıçlı FBK’nın temel klinik özellikleri arasındaki farklar gösterilmiştir.

Tablo 2. Erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığının temel klinik özellikleri.

Karakteristik özellik	Erken başlangıçlı FBK	Geç başlangıçlı FBK
1.Temel klinik zorluk	Yönetim	Teşhis
2.İnsidans	%30	%70
3. Bulguların ortaya çıktığı gestasyonel yaş	<32. hafta	≥32. hafta
4.Ultrason bulgusu	Fetüs çok küçük olabilir	Fetüsün çok küçük olması şart değil
5.Doppler bulgusu	UA, MCA ve DV Doppler değişiklikleri	Serebral kan akımının yeniden dağılımı
6. BFP	Anormal olabilir	Anormal olabilir
7. Gebeliğin hipertansif hastalıkları	Sıktır	Sık görülmez
8. Plasental bulgular	Plasenta implantasyon anomalileri, spiral arter anormallikleri	Daha az spesifik bulgular, esas olarak bozulmuş diffüzyon
9. Perinatal mortalite	Yüksek	Düşük
10. Maternal kardiyovasküler ve hemodinamik durum	Düşük kalp debisi, yüksek periferik vasküler direnç	Daha az belirgin maternal kardiyovasküler bulgular

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, BFP: Biofizik profili, UA:Umbilikal arter,

MCA: Orta serebral arter, DV: Duktus venosus

2.2. FETAL BÜYÜME KISITLILIĞINDA TANI ARAÇLARI

Fetal büyüme kısıtlılığında antenatal izlemin amacı, tanısını erken koymak, uygun takiplerle hem maternal hem neonatal açıdan komplikasyon oranını en aza indirmektir. FBK açısından yüksek riskli annelerin aile öyküsünde risk faktörü değerlendirilmesi, annenin gebelik öncesi kilo ve boy antropometrisi, annenin beslenme durumu, kesin gebelik yaşının hesaplanması, fetal palpasyon ile fundal yüksekliğin değerlendirilmesi, ultrasonografik biyometrik ölçümler kullanılarak TFA ölçümü yapılması, kardiyotokografi ve Doppler akım incelenmesi gibi tetkikler gerekli olan araştırmalardır.

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısının zamanında koyulması yönetim açısından önemlidir. FBK tanısını koyabilmek için gebelik yaşının ve fetal boyutun doğru şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Gebelik yaşı klinik olarak; son adet tarihinden (SAT) itibaren geçen süreye eşittir. Düzensiz adet döngüsü varlığında, SAT bilinmiyorsa, hormonal kontrasepsiyon altında gebe kalmışsa ya da fizik muayenede uterus boyutunun beklenen hafta ile uyumsuz olduğu durumlarda gebelik haftasının tayini için baş-popo mesafesi ölçümü son adet tarihinden daha değerlidir. CRL (baş-popo mesafesi) gebeliğin 14. haftasından önce, özellikle 7 ile 10. gebelik haftaları arasında ölçülür.²⁷

2.2.1. Ultrasonografik değerlendirme

Fetüsün ultrasonografik değerlendirilmesi büyüme kısıtlılığının tanısı için tercih edilen tarama yöntemidir. Gebelik süresi boyunca ultrasonografik incelemeler 2 hafta periyodik aralıkla yapılırsa FBK açısından yanlış pozitiflik ihtimali azalır.

Fetal büyüme kısıtlılığı değerlendirmesinde rutinde 4 biyometrik ölçüm kullanılır:

- 1) Biparietal çap (BPD),
- 2) Baş çevresi (HC),
- 3) Karın çevresi (AC),
- 4) Femur uzunluğu (FL).

Bu ölçümler deneyimli bir kişi tarafından ve standart bir şekilde yapılmalıdır. Bu 4 biyometrik ölçümün çeşitli kombinasyonlarına dayanarak özel oluşturulmuş denklemler kullanılarak tahmini fetal ağırlık (TFA) hesaplanır.²⁸

Biparietal çap ölçümü için önce aşağıda belirtilen kriterlere uygun anatomik görüntü sağlanır:

1. Fetüsün başının talamus seviyesinden kesitinin görüntüsüdür.
 2. İdeal insonasyon açısı orta hattaki yapılara 90° olmalıdır.
 3. Beynin her iki yarısı simetrik görüntülenmelidir.
 4. Orta hattaki sürekli ekojenik yapının (falks serebri), orta kesimde kavum septum pellucidum ve talamus nedeniyle kesintiye uğradığı görüntülenmelidir.
 5. Beyincik (serebellum) bu kesitte görülmemelidir.
 6. İşaretleyiciler kafatasının en geniş noktaları arasına yerleştirildikten sonra orta hattaki falksa dik üstteki kemiğin dışından alttaki kemiğin içine olacak şekilde ölçüm yapılır.²⁹
- (Resim 1)



Resim 1. Biparietal çap.

Baş çevresi, BPD ile aynı kesitte, işaretleyiciler dıştan dışa yerleştirilerek elips şeklinde ölçülür (Resim 2). HC'nin hesaplanması BPD ve oksipitofrontal çap (OFD) üzerinden de yapılabilir: BPD ölçümü yukarıda tarif edildiği gibi dıştan içe şeklinde ölçülür. OFD ölçülürken hem frontal, hem de oksipital kemik ekosunun ortasından ölçüm alınır. HC ölçümü için kullanılan denklem ise, $HC=1,62x(BPD+OFD)$ 'dir.²⁹



Resim 2. Baş çevresi.

Karın çevresi, işaretleyiciler elips şeklinde cildin yüzey çizgisinin dışına yerleştirilerek portal sinüs ve umbilikal ven seviyesinde fetüsün batınının enine kesiti alınır (Resim 3). Bu kesitte mide cebi görüntü içinde, böbrekler görüntü dışında olmalıdır. FBK'da abdominal yağ dokusunun tükenmesi ve glikojenin tükenmesi ile karaciğerin boyutundaki azalma nedeniyle AC beklenenden daha küçük olur. Birçok çalışma, AC'nin tek ölçüm olarak FBK'nın en duyarlı biyometrik göstergesi olduğunu göstermektedir.³⁰



Resim 3. Karın çevresi.

Femur uzunluğu ölçerken işaretleyici kemikleşmiş diafizin uçlarına yerleştirilir. Proba yakın olan femurdan ölçüm alınır. Femur ile ses dalgası arasındaki açının 45° - 90° arasında olması gerekir. Epifizler ölçüme dahil edilmemelidir. Diafizi olduğundan daha uzun gösterecek, üçgen şekilli, dikensi çıkıntının ölçüm dışı tutulmasına dikkat edilmelidir.²⁹ (Resim 4)



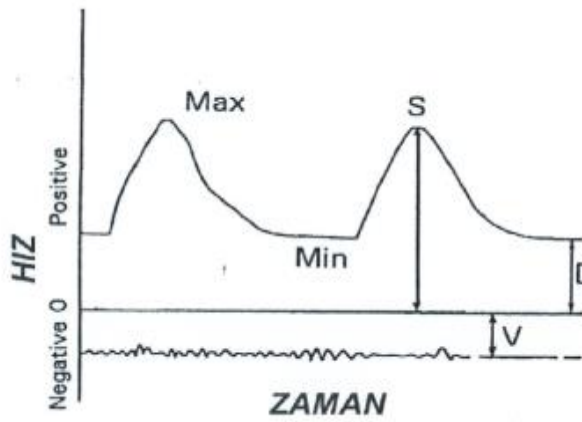
Resim 4. Femur uzunluğu.

2.2.2. Doppler bulgularının değerlendirilmesi

Doppler ultrasonografi (USG) damar içerisindeki kan akımının noninvaziv değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Ultrasonografi probundaki piezoelektrik kristallerinin ürettiği dalgaların dolaşımdaki alyuvarlar tarafından yansıtılmasıyla Doppler dalga akım formları elde edilir. Bu analiz, akımın varlığı, yönü, hızı ve hacmi hakkında bize bilgi sağlamaktadır.³¹

Doppler kayması, yaklaşan veya uzaklaşan hareketli dalga boyunun gözlemci tarafından farklı frekanslarda algılanması olarak tanımlanmaktadır.³² En güçlü frekansın elde edilmesi için ultrasonografi dalgaları ile damar arasındaki (insonasyon açısı) açının mümkün olduğunca küçük olması gereklidir.

Arterdeki dalga akım şekillerini tanımlayan indekslerden en yaygın kullanılan: sistolik / diyastolik oran (S/D), rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksidir (PI). Her üç Doppler parametresi birbiriyle yakından ilişkilidir. PI ile damar direnci arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır.³³ Oysa S/D oranı ve RI'nın artan dirençle arasındaki ilişki parabol eğrisiyle gösterilmektedir.³⁴ (Resim 5).



Resim 5: Doppler akım parametreleri.

Maksimum: Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Minimum: Minimum diyastoldeki hızın tepe değeri (D)

V: Venöz hız “sabit”

A: Ortalama kan akım hızı

S/D: Sistolik / Diyastolik oran

Pulsatilite İndeksi (PI): (S-D) / A

Rezistans İndeksi (RI): (S-D) / S

Doppler ultrasonografi fetal fizyoloji, fetal anemi, çoğul gebelik ve fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi gibi durumların değerlendirilmesinde kullanılır. Uteroplasental yetmezlik kaynaklı gelişen preeklampsi ve FBK gibi durumların öngörülmesinde ve takibinde de Dopplerin vazgeçilmez bir yeri vardır. Fetal dolaşımda meydana gelen değişikliklerin tanımlanması bu gebeliklerin daha iyi yönetimine ve olumsuz perinatal sonuçların azalmasına katkı sağlamaktadır.³⁵

2.2.2.1. Umbilikal arter Doppleri

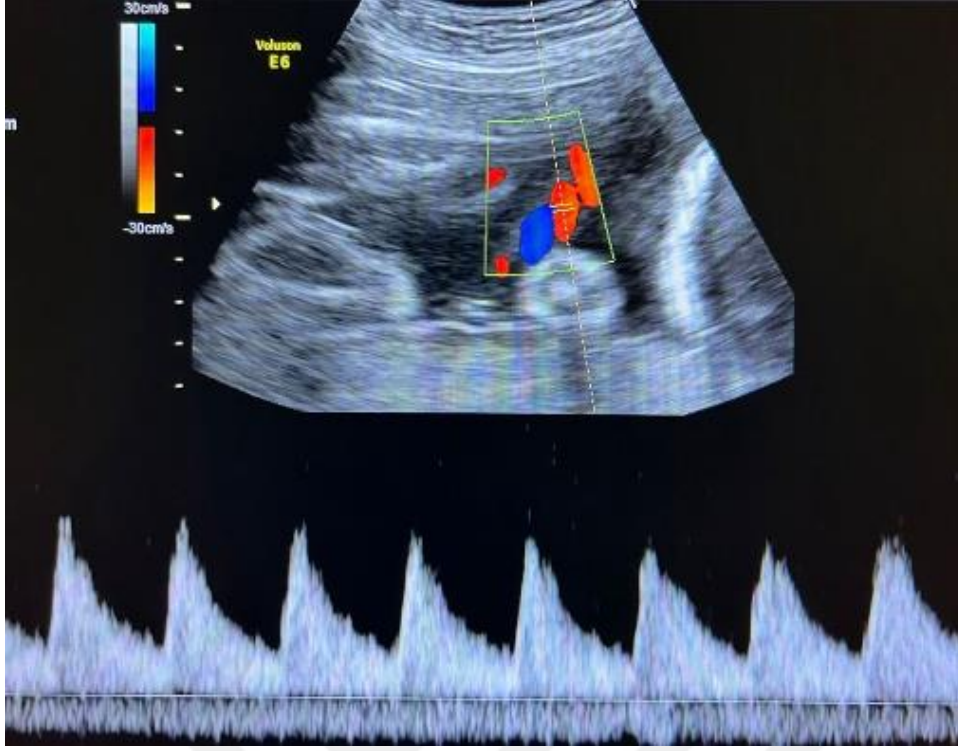
UA Doppleri fetö-plasental dolaşımın bir göstergesidir. Birçok randomize çalışmada gebelikte FBK olması durumunda UA Doppler takibinin perinatal mortaliteyi azalttığı ve erken doğumu önlediği gösterilmiştir.³⁶

Umbilikal kordun fetal uç kısmı, serbest kısmı ve plasenta tarafından elde edilen Doppler indekslerinde belirgin farklılıklar vardır.³⁷ Bu yerlerin her birine ait normal değer aralıkları mevcuttur. Ölçümlerin kordun serbest kısmından yapılması önerilmektedir (Resim 6). Çoğul gebelikte UA'daki kan akımının değerlendirilmesi, incelenen kordon kısmının hangi fetüse ait olduğunu saptamadaki zorluklar sebebi ile güç olabilir. Bu fetüslerde UA Doppler ölçümlerinin kordonun fetal batin duvarından hemen çıktığı noktadan yapılması daha doğru bilgi sağlamaktadır.³⁸

Tek umbilikal arterin olduğu durumlarda gebelik haftası ne olursa olsun, mevcut tek arterin çapı iki arteri olan fetüslerdekinden daha büyüktür. Bunun sonucu olarak da bu fetüslerde direnç daha düşüktür.³⁹

Klinik uygulamada umbilikal arter için kullanılan en yaygın Doppler indeksleri S/D, PI, RI değerleridir. Bu indeksler gebelik haftalarıyla orantılı şekilde değişmektedir.⁴⁰ Pulsatilite indeksi, dalga formunun özellikleri hakkında RI veya S/D oranından daha iyi bir tahmin verdiği için daha sık tercih edilmektedir.

Gebeliğin başında umbilikal arterde diyastol sonu dönemde akım izlenmezken gebeliğin ilerlemesiyle birlikte diyastolik akımın arttığı gözlenir, vasküler direnç azalır ve PI, RI ve S/D oranları düşer. Gebelik boyunca plasental yapının devamlı genişleme eğiliminde olması ve villus sayısının sürekli artıyor olması, umbilikal, plasental, vasküler yapının da devamlı genişlemesine neden olarak vasküler direncin düşmesiyle sonuçlanır. Plasental yetmezlik durumunda umbilikal arterde diyastolik akım azalır, kaybolur ve sonra tersine döner. Umbilikal arter direncinin arttığı durumlarda PI, RI ve S/D oranları da normalin üzerinde seyreder. Bu durumda düşük doğum ağırlığı, perinatal morbidite ve mortalite riskinin arttığı izlenmiştir.^{41,42}



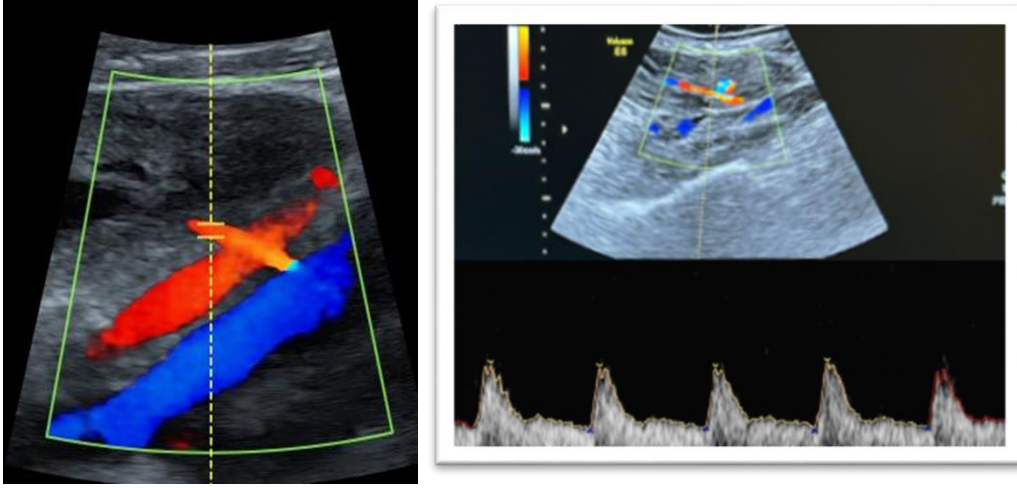
Resim 6: Umbilikal arter Doppler görüntüsü.

2.2.2.2. Uterin arter Doppleri

Uterin arter internal iliak arterin bir dalıdır. Uterin arter (Ut.A.) Doppler ultrasonografi muayenesi, erken gebelik haftasından itibaren uteroplental dolaşımın dolaylı olarak değerlendirilmesi için değerli bir yöntem haline gelmiştir.⁴³ Pulsatilite indeksi (PI), Ut.A. Doppler dalga akım formlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan indekstir.

Doppler hız ölçümleri yapılırken hem abdominal, hem transvajinal ultrasonografik değerlendirme kullanılabilir. Transabdominal değerlendirmede prob batının alt kadranının lateraline sagittal olarak yerleştirilir ve mediale doğru açılır. Renkli akım incelemesi, Ut. A. ve onun eksternal iliak arteri çaprazladığı yerin tespit edilmesini kolaylaştırır. Örnekleme bu çaprazlama noktasının 1 cm distalinden yapılır (Resim 7). İşlem aynı şekilde karşı taraftaki uterin arter için de tekrarlanır.⁴⁴

22-24. gebelik haftalarında Ut.A. Dopplerinde yüksek direnç indeksleri veya kalıcı uterin arter çentiği plasentanın maternal kompartmanında kan akımının azaldığını gösterir. Bu durumda preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı ve ölü doğum riskinin arttığı gözlemlenmiştir.⁴⁵



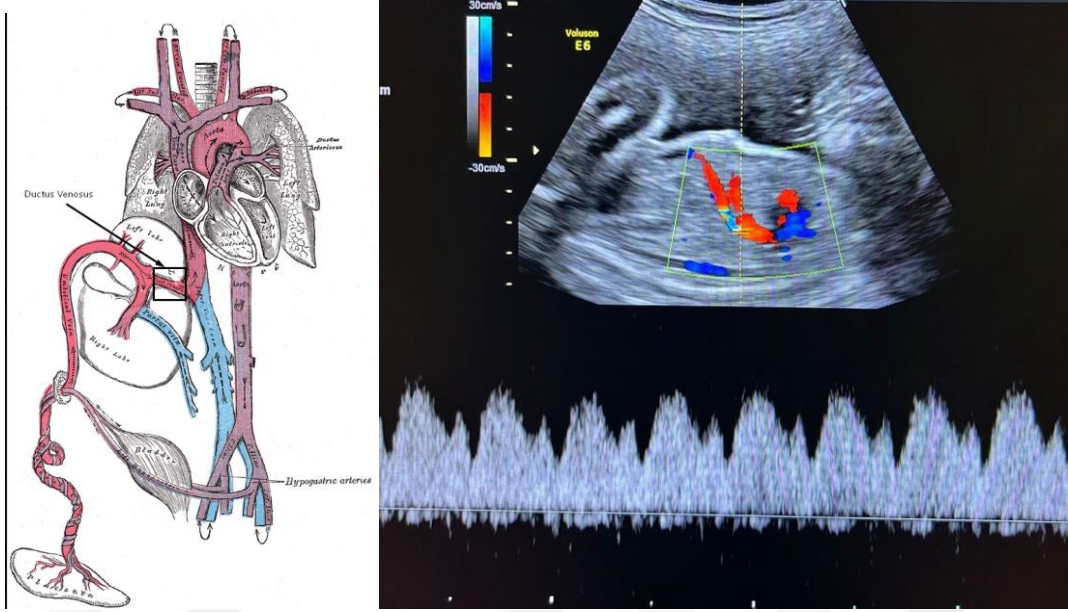
Resim 7. Uterin arter Doppler görüntüsü.

2.2.2.3. Duktus venosus Doppleri

Oksijenden zengin kan plasentadan umbilikal ven aracılığı ile fetüse gelir. Duktus venozus (DV) umbilikal venin batın içindeki kısmıyla vena kava inferior arasında bağlantı yaparak yüksek oksijenli kanın fetal dolaşıma ulaşmasını sağlamaktadır. Ultrasonografik görüntülemelerde bu bağlantının görülmesiyle damarın yeri saptanır. Bu görüntü fetüsün gövdesinin sagittal uzunlamasına kesitinden veya batın üst kısmının transvers kesitinden elde edilebilir.⁴⁶

Duktus venosus fetal kardiyak hemodinami hakkında güvenilir ve kolay tekrarlanabilir bilgi vermektedir.⁴⁶

DV Doppler'in dalga formu bifaziktir. İlk pik sistolu, ikinci pik ise diyastolü gösterir. Bunları a dalgasını oluşturan atrial kontraksiyon takip eder (Resim 8). Şiddetli FBK'da a dalgasının kaybolduğu veya ters akım tespit edilebilir. DV Doppler'inde a dalgasının kaybolması veya ters akım görülmesi kardiovasküler instabilitenin bir göstergesi olup yaklaşan asidemi ve ölümün bir işaretidir.⁴⁷ Anormal DV Doppleri varlığında her geçen gün mortalite riski iki kat artmakta ve fetüsün bir haftadan fazla intrauterin hayatta kalma olasılığı azalmaktadır.



Resim 8. Duktus venosus Doppler görüntüsü ve çizim tasviri.

2.2.2.4. Orta serebral arter Doppleri

Orta serebral arter (MCA) beynin yaklaşık %80'inin kanlanmasından sorumlu en büyük arterdir. Fetal serebral dolaşımın değerlendirilmesinde tercih edilmektedir.

MCA'nın ultrasonografik Doppler değerlendirilmesinde önce beyin, talamuslar ve sfenoid kemiğin kanatlarını içeren transvers kesit elde edilmelidir. Sonra renkli Doppler aktif hale getirilmeli ve MCA'nın 1/3 başlangıç kısmına, internal karotis arterin çıktığı yere yakın yerleştirilerek ölçüm yapılmalıdır.⁴⁸ (Resim 9)

Ultrasonografinin ses dalgaları ile kan akımı yönü arasındaki açının 0°'ye yakın olmasına dikkat edilmelidir. Ard arda en az 3, en fazla 10 dalga elde edilmelidir. Dalga şekillerinin en tepe noktası PSV (cm/sn) olarak kabul edilir. PSV ölçümü elle ya da otomatik işaretleyiciler kullanılarak yapılabilir.⁴⁹

Normal koşullarda fetal beyin yüksek dirençli bir dolaşıma sahiptir. İlerleyen hipoksi durumlarında direnç düşer, kanlanma artar.⁵⁰ MCA'da kan akımının azalması ve Doppler parametrelerinin artması sonucu 'beyin koruyucu etki' ortaya çıkar.⁵¹ Beyin koruyucu etki, fetal hasarı azaltmaya yönelik fetal beyin, kalp ve adrenal bezlere kan akımının arttığı, plasental kanlanmanın azaldığı bir mekanizmadır.⁵²

Hipoksinin şiddetini ve perinatal sonuçları tahmin etmede UA Doppler yanında ek olarak MCA Doppler değerleri bakılması yararlıyken, MCA akımlarının tek başına bakılmasının doğum zamanına karar vermede yararı gösterilememiştir.⁵³

FBK tanısı alan gebeliklerde kadınlar normal aktivitelerine devam edebilir ve genellikle ayaktan takibe alınırlar. Günlük maternal veya fetal değerlendirmeye ihtiyaç duyulan hastalar için hastaneye yatış önerilmektedir. Hastaneye yatış, günlük fetal testlere kolay erişim sağlar ve azalmış fetal aktivite veya diğer komplikasyonların gelişmesi durumunda hızlı değerlendirme ve müdahaleye izin verir. Ancak hastaneye yatış ve yatak istirahatının fetal büyümeyi veya sonucu iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.⁵⁷

Büyüme hızını belirlemek için 2-4 haftalık aralıklarla ultrasonografik değerlendirme yapılır. FBK tanısı koyulduktan sonra, UA Doppler akım hızı ölçümü haftalık yapılır. Ardışık bakılan Doppler sonuçları normalse, Doppler muayene sıklığı iki haftalık aralıklara düşürülür.⁵⁸ TFA $\geq$ 5. persentil, normal büyüme hızı, normal amniyon mayi olan ve plasental disfonksiyon için maternal risk faktörü olmayan fetüsler için iki haftalık takip aralığı uygundur.

UA diyastolik akımı mevcut, ancak UA PI >95. persentil ise, bu durumun diyastol sonu akım kaybı ve ya ters akıma ilerleyip ilerlemeyeceğini takip etmek için haftalık Doppler değerlendirmesi yapılır.⁵⁸ Fetal kardiyovasküler ve metabolik bozulmanın yaklaştığının bir işareti olan UA diyastol sonu akım kaybı veya ters diyastolik akım izlenirse, gebelik haftasına göre doğum açısından değerlendirilmelidir. Günlük NST veya biyofizik profil (BPP) testi sağlıklı olduğu sürece, doğum kararı gebelik yaşına göre verilir.

Büyüme kısıtlılığı olan fetüste venöz dolaşımdaki anormallikler, örneğin DV dalga akım formunda a dalgasının yokluğu veya ters akım olması geç görülen bulgulardır. Duktus venozusta bu anormal akım paternlerinin olmadığı durumlarda gebeliğin iki hafta kadar daha uzaması sağlanabilir.⁵⁹

2.3.1. Non stres test ve biyofizik profili

NST'nin temeli nörolojik yönden deprese olmayan veya asidotik olmayan fetüsün kalp atışının fetal hareketler sebebiyle geçici olarak hızlanmasına dayanmaktadır.⁶⁰ Hasta, semi-Fowler pozisyonu (baş 30 derece yukarı kaldırılmış olarak oturma) veya yan yatış pozisyonunda yatırılır. Fetal kalp atımı (FKA) eksternal transdüser ile monitörize edilir. Başlangıçtan itibaren en az 15 saniye süren, dakikada en az 15 atımlık FKA artışı akselerasyon olarak isimlendirilir.

NST sonuçları reaktif veya non-reaktif olarak sınıflandırılır. Reaktif NST 20 dakikalık bir sürede NST'de 2 veya daha fazla akselerasyonun olmasıdır. Non-reaktif NST, 40 dakikadan fazla süren takipte yeterli akselerasyonların olmamasıdır.⁶⁰

BFP 5 bileşenden oluşur:

1. **Non stres test** – diğer dört gözlemin tüm sonuçları normal ise atlanabilir.
2. **Fetal solunum hareketleri** – 30 dakikada 30 saniye ya da daha fazla süren ritmik fetal solunum hareketlerinin varlığı
3. **Fetal hareketler** - 30 dakika içindeki üç veya daha fazla farklı vücut veya uzuv hareketi
4. **Fetal tonus** - Fetal ekstremitelerin 1 veya daha fazla bölümünün ekstansiyondan fleksiyona dönmesi ile ellerinin açılması veya kapanması
5. **Amniyotik sıvı hacminin tespiti** - En derin tek cebin 2 cm’den büyük olması amniyotik sıvının yeterli olduğunun kanıtıdır.⁶⁰

Her bileşen var ise 2 puan, yok ise 0 puan olarak değerlendirilir. Tablo 3’te biyofizik profil skoru sonucuna göre önerilen yönetim algoritması gösterilmiştir.⁶⁰

Tablo 3. Biyofizik profil skoru değerlendirilmesi ve yönetimi.

Skor	Durum	Öneri
10 8/10 (AFİ normal) 8/8 (NST yapılmamış)	Normal fetüs	Takip
8/10 (AFİ azalmış)	Kronik asfiksi	Doğum
4-6	Olası asfiksi	Testi tekrarlar
0-2	Kesin asfiksi	Acil doğum

AFİ: Amniyotik sıvı indeksi, NST: Non stres test

2.3.2. Amniyotik sıvı indeksi değerlendirilmesi

Term bir gebelikte amniyon sıvısının hacmi 500-2.000 ml aralığında normal olarak kabul edilir.⁶¹ Değerlendirme amniyotik sıvı hacminin ultrasonografik ölçümü ile yapılır.

Oligohidramniyos, membranlar intakt olduğu halde amniyotik sıvı hacminin 500 ml altında olmasıdır. Ultrasonografik olarak ise, amniyotik sıvının en derin vertikal cepte 2 cm veya daha az olması veya amniyotik sıvı indeksinin toplam 5 cm veya daha az olması şeklinde tanımlanmaktadır.⁶² Gebeliğin erken döneminde oligohidramniyosun en sık nedeni fetal üriner sistem anomalileri ile ilişkili fetal idrar üretiminin azalması ya da fetal idrarın boşaltımındaki engeldir. Gebeliğin ikinci yarısında görülen oligohidramniyosun en sık nedeni ise fetal böbreğe gelen kan akımının azalması sonucu üretilen idrar miktarının azalmasıdır.⁶³

FBK'ya oligohidroamniyos eşlik ediyorsa bu gebelerin takibine günlük biyofizik profil bakılması ile devam edilir. Oligohidramniyos olan gebeliklerde ekspektan yönetim veya doğum kararı gebelik yaşı, maternal ve fetal iyilik haline göre verilmelidir.

2.3.3. Doğum şekli ve zamanlaması

FBK tanısı alan fetüslerin doğum zamanlaması gebelik yaşı, UA Doppleri, BFP puanı, DV Doppler ve uteroplental yetmezlik için risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu gibi etkenlere dayanarak planlanır. Buradaki en büyük amaç gebeliği mümkün olan maksimum fetal büyüme ile minimum fetal-neonatal mortalite ve morbidite ile sonuçlandırmaktır.

-DV Doppler'inde persiste ters a-dalgası varsa; ≥ 30 haftalık gebeliklerde doğum gerçekleştirilir. $30 <$ haftalık gebeliklerde doğum kararı bireysel olarak verilir.⁶⁴

-UA Doppler'inde diyastol sonu ters akım varsa; ≥ 32 gebelik haftasında doğum kararı verilir.

-UA Doppler'inde diyastol sonu akım kaybı varsa; 33-34 gebelik haftasında doğum kararı verilir.

-Oligohidramniyosun varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, 34 gebelik haftası altında, UA diyastol sonu akım kaybı veya ters akım mevcut ise; doğumu 32 haftaya kadar (ters akım durumunda) veya 34. haftaya kadar (akım kaybı) erteleme amacıyla her 12 saatte bir NST ve günlük BFP değerlendirilmesi yapılır. BFP ve NST'de anormal bulgu izlenirse derhal doğum gerçekleştirilir.⁶⁵

-UA Doppler'inde diyastolik akımda azalma ($PI > 95$.persentil) varsa; haftada 2 kez BFP takibi yapılır, doğum 37. gebelik haftasında veya BFP anormal olmaya başladığında gerçekleştirilir. UA Doppler'inde diyastolik akımda azalma ve eş zamanlı oligohidroamniyos, preeklampsisi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri varlığında, doğumun 34 ile 37. gebelik haftaları arasında gerçekleştirilmesi düşünülebilir.⁶⁴

-UA bulguları normal ve uteroplental yetmezlik gibi risk faktörleri mevcut değilse, bu fetal iyilik halinin göstergesidir. Bu fetüslere $TFA < 3$. persentil olduğu zaman gebeliğin 37. haftasında, $TFA 3-10$. persentil arasında olduğu zaman ise gebeliğin 39. haftasında doğum önerilir.⁶⁴

Obstetrik kontraendikasyonların olmadığı durumlarda, sürekli fetal kalp atım ve uterin kasılmaların takibi ile birlikte indüksiyon yapılarak doğum başlatılabilir. Doğum kararı verildikten sonra servikal olgunlaştırma için prostaglandinler veya balon kateter kullanılabilir. Bishop skoru 6 ve üzerinde ise doğrudan oksitosinle de indüksiyon başlatılabilir. Eğer güven

vermeyen NST bulguları varsa, DV Doppler bulgularında değişiklik gözleniyorsa, UA Doppler’inde diyastolik akım kaybı veya ters akım izleniyorsa, BFP değişiklikleri varsa veya maternal endikasyon varsa sezaryen ile doğum önerilmektedir.⁶⁵

Tablo 4’te fetal büyüme kısıtlılığına eşlik eden farklı Doppler akım bozukluklarındaki takip ve yönetim önerileri gösterilmiştir.⁶⁶

Tablo 4. Tekil gebeliklerde fetal büyüme kısıtlılığında takip ve yönetim algoritması.

Ultrason bulgusu	Takip	Doğum zamanlaması
UA Doppler normal, 3.p<TFA<10.p	1-2 haftada UA Doppler Haftada 1 kez NST 2-4 haftada 1 TFA ölçümü	38-39. gebelik haftası
UA Doppler normal, TFA<3.p	Haftada 1 kez UA Doppler Haftada 1 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü	37-37/7. gebelik haftası
UA Doppler’inde diyastolik akımda azalma, PI>95.p	Haftada 1 kez UA Doppler Haftada 1-2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü	37-37/7. gebelik haftası
UA Doppler’inde diyastol sonu akım kaybı	Hastaneye yatış Akciğer maturasyonu için kortikosteroid Eğer ayaktan takip edilecekse: Haftada 2 kez UA Doppler Haftada 2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü	33- 34. gebelik haftası
UA Doppler’inde diyastol sonu ters akım	Hastaneye yatış Akciğer matürasyonu için kortikosteroid Günde 1-2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü	≥32. gebelik haftası

UA: Umbilikal arter, TFA: Tahmini fetal ağırlık, NST: Non stres test, P:Percentil

2.3.4. Antenatal kortikosteroid tedavisi

Antenatal kortikosteroidler tip 1 ve 2 pnömositlerin gelişimini hızlandırarak akciğerdeki gaz değişimini iyileştirmektedir. FBK'da fetal mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair birçok çalışma yapılmıştır.

Gebeliğin 22. haftasından önce kortikosteroidlere cevap verecek alveol gelişimi olmadığından uygulanması önerilmemektedir. 22-23 hafta arasında sağ kalımı arttırdığı söylene de majör morbidite oranında azalma görülmemiştir.⁶⁷ Farklı kaynaklar bu haftalar arasındaki gebeliklerde antenatal kortikosteroid yapılma kararının aileyle birlikte verilmesini önermektedir. 23-33+6 hafta arasındaki gebeliklerde bir hafta içerisinde doğum bekleniyorsa, kortikosteroid uygulamasının neonatal sağ kalımı artırdığı ve kısa vadeli majör morbiditeleri azalttığı gösterilmiş olup tüm kaynaklarda uygulanması önerilmektedir.⁶⁸ Bazı çalışmalarda steroidin 34-36+6 hafta arasında solunum desteği ihtiyacını azaltmadığı ve yenidoğan hipoglisemisini artırdığı gösterilmiştir ve bu haftalarda antenatal kortikosteroid uygulaması tartışmalıdır.⁶⁹

Antenatal kortikosteroid tedavisi olarak betametazon 24 saat ara ile iki doz 12 mg, deksametazon 12 saat ara ile dört doz 6 mg intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Her iki ilaç yok ise hidrokortizon 12 saat ara ile dört doz 500 mg kullanılabilir. Tedavinin etkinliği ilk dozdan 48 saat sonra en yüksek olup, yedi günden sonra azalmaktadır.⁷⁰

Doğum riski olan gebeler kortikosteroid yapıldıktan sonra bir hafta içinde doğurmayabilir ve tekrar erken doğum riski ile başvurabilir. Bu hastalar 34. haftanın altında ise ve yapılan steroid kürü üzerinden 14 gün geçmiş ise kurtarma dozu yapılması düşünülebilir. Kurtarma dozu, yaygın olarak 24 saat ara ile 12 mg iki doz betametazon veya 12 saat ara ile 6 mg dört doz deksametazon olarak yapılmaktadır.⁷¹ Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tek doz 12 mg betametazon uygulamasının, yan etkileri en aza indirerek iki dozluk kür kadar fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.⁷²

2.4. AKUT FETAL DİSTRES VE KORD KAN GAZI PH'I

Fetal distress tanım olarak, uteroplental kan akımının uzun veya kısa süreli olarak azalması ya da kaybolması ile seyreden ve fetüste hipoksiye neden olan tablodur. Hipoksi ve asidoz ilerledikçe fetüste hasar yapar ve ölüme yol açabilir. Akut fetal distress travayın herhangi bir evresinde ya da kronik plasenta yetersizliği zemininde aniden ortaya çıkabilir.⁷³

Fetal distress ile fetal asfiksi birbiriyle yakından ilişkilidir ve bu ikisini ayırmak oldukça zordur. Asfiksi, tanım olarak dokuya giden oksijen düzeyinin iskemik hasara neden olacak

kadar bozulmasıdır. Bunun sonucunda da hiperkarbi, hipoksi ve asidoz ortaya çıkar. Hipoksinin uzamasıyla organizmadaki anaerobik metabolizmada artış olur ve bu da laktik asidemiye neden olur. Bu durum, asidozun ağırlaşmasına yol açmaktadır.⁷³

Fetal asfiksi düşünüldüğünde özellikle iki kriterin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlardan ilki, elektronik ortamda yapılan FKA monitörizasyonudur. Bu yöntem ile fetal ölüm sayısında azalma olsa da fetal mortalite tamamen bitmemiştir.⁷⁴

Bazı çalışmalara göre, elektronik fetal monitörizasyonda kısa süreli değişkenliğin kaybı, şiddetli değişken deselerasyonlar, ya da geç deselerasyonlarla beraber taşikardi izlenmesi fetal distres için yeterli göstergedir.⁷⁵ Başka bir çalışmaya göre ise, fetal distresi tanımlamak için fetal asidozun olması şarttır.⁷⁶

Asfiksiyi tayin etmek için kullanılan ikinci kriter fetal kan gazı analizleri ve bunun sonucunda asit-baz dengesinin değerlendirilmesidir. Kanın pH değeri karbonik asit (H_2CO_3) ve organik asitlerin oranına ve aynı zamanda bikarbonat (HCO_3^-) miktarına bağlıdır. Kanın pH değeri en iyi Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanır:^{77,78}

$$pH = pK + \log \left(\frac{HCO_3^-}{H_2CO_3} \right)$$

Fetal kan gazı pH değeri normalde karbondioksit'in (CO_2) plasentadan taşınmasını gerektiren difüzyon gradiyenti nedeniyle anneninkinden 0,1 birim daha düşüktür. Asidemi sınırı olarak fetal kan gazı pH değerinin 7,20'nin altında olması kabul edilmektedir. Birçok çalışmada bu pH eşik değeri kullanılmıştır. Travay başlamadan önce venöz kanda pH değerinin 7,26'dan küçük olması, ya da umbilikal arter kanında pH değerinin 7,20'nin altında olması asidemi olarak tanımlanmaktadır. Travay esnasında ise asidemi venöz kanda pH değerinin 7,20'nin altında olması ya da arter kanında pH değerinin 7,15'in altında olması şeklinde tanımlanmaktadır.⁷⁸

2.5. APGAR SKORU

APGAR skoru yenidoğanın klinik durumunu hızlı değerlendirmeyi sağlayan bir skorlama yöntemidir. 1952 yılında Dr. Virginia Apgar tarafından tanımlanmıştır. 5 ana komponentten oluşmaktadır: Kalp atım hızı (pulse), kas tonusu (activity), cilt rengi (appearance), refleksler (grimace) ve solunum (respiration). APGAR skoru yenidoğanın doğum sonrası durumunu ya da resüsitasyon ihtiyacı varsa resüsitasyona cevabını değerlendirmede kullanılan standart bir yöntemdir.⁷⁹

Değerlendirilme sonucuna göre her parametreye 0, 1 ve 2 puan verilmektedir. Parametrelere verilen puanlar toplandıktan sonra 10 puanlık skorlama üzerinden

değerlendirilme yapılır. Tablo 5’te APGAR skoru ölçütleri gösterilmektedir. Toplam puanı 7-10 puan arasında olan değerler sağlıklı infant olarak değerlendirilirken, 4-6 puan arası orta, 0-3 puan arası düşük olarak sınıflandırılmıştır ve neonatal mortalite için bir risk faktörüdür.⁷⁹

Tablo 5. APGAR skoru değerlendirilmesi.

ÖLÇÜTLER	0	1	2
Solunum	Solunum yok	Solunum düzensiz ve yavaş	Ağlıyor
Kalp atım hızı	Yok	Hız dakikada 100'den az	Hız dakikada 100'den fazla
Cilt rengi	Renk soluk veya mavi	Yalnızca vücut pembe ve uzuvlar mavi	Bebeğin rengi pembe
Hareketlilik	Aktivite yok ya da zayıf	Uzuvlarda az hareket var	Fazla aktif
Refleks yanıtı	Refleksler uyarılara yanıt vermiyor	Refleksler uyarılara yanıt veriyor	Bebek yalnızca yüksek bir sesle ağlıyor

APGAR skoru fetal mortalite ya da olumsuz nörolojik sonuçları öngörmeye tam olarak yeterli değildir. Beşinci dakika APGAR skoru <7 olan bebeklerin, 5. dakika APGAR skoru 7-10 arası olan bebeklere göre serebral palsi riskinin 20 ile 100 kat arasında arttığı gözlemlenmiştir. Buna rağmen, düşük APGAR skorlu bebeklerin hepsinde serebral palsi gelişmez. APGAR skoru, gebelik haftası, annenin kullandığı ilaçlar, nörolojik, kardiyolojik ve solunumsal etkenler gibi birçok durumdan etkilenir.⁷⁹

2.6. NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

FBK olan fetüslerde intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir.⁸⁰ Yapılan çalışmalar büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin çocukluk çağında kognitif gelişimde gecikmeye ve erişkin çağda obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklara daha yatkın olduğunu göstermiştir.⁸¹

FBK ile ölü doğum riskinde artış da anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.⁸² Fetal ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüslerde intrauterin ölüm riski %1,5’tir ve bu oran normal gelişim gösterenlerin iki katıdır. Fetal ağırlığı 5.persentilin altında olan fetüslerde ise intrauterin ölüm riski %2,5’e kadar yükselmektedir.^{83,84}

Antenatal dönemde FBK tanısı olan bebekler neonatal dönemde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, intraventriküler hemoraji, PVL, NEK, sepsis, RDS ve ROP gibi komplikasyonlara daha yatkın olmaktadır.⁸⁵

Periventriküler Lökomalazi

Periventriküler Lökomalazi (PVL), prematüre bebeklerde serebral hemisferlerin beyaz cevherini etkileyerek nörolojik anormallikler yapan en sık nedenlerden biridir.⁸⁶

PVL prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülmektedir ve gebelik yaşı azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle, 24 ile 32. gebelik haftaları arasında ve doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde daha sıktır.⁸⁷

PVL doğum öncesi, doğum sonrası veya doğumdaki nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Etiyolojide öncelikle iskemik-reperfüzyon hasarı, hipoksi, asidoz, hipoglisemi, akut hipotansiyon ve düşük serebral kan akımı rol oynamaktadır.⁸⁸

İntraventriküler kanama

İVK fetal beynin katmanlarından biri olan germinal matrikste serebral kan akımındaki dalgalanmalar sonucu ani kan basıncına bağlı gelişen kanamalardır. İVK prematüre bebeklerde beyin hasarının önemli nedenlerinden biridir. Gebelik yaşı 32 haftanın altında ve doğum ağırlığı <1500 gr olanlarda daha sık görülmektedir.⁸⁹

Prematüre bebeklerde hemen hemen tüm İVK'lar doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde ve çoğunluğu ilk gün içinde gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar, düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki tüm İVK vakalarının yarısının yaşamın ilk altı saati içinde meydana geldiğini ve vakaların yalnızca üçte birinin 24 saatten sonra ortaya çıktığını göstermiştir.⁹⁰

Respiratuvar distress sendromu

RDS, prematüre bebeklerde akciğer immatüritesi ve pulmoner surfaktan eksikliğine bağlı olarak görülen solunum yetmezliği tablosudur. Günümüzde prematüre bebeklerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

RDS prematüre bebeklerde daha sık görülür. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça sıklığı azalmaktadır. Tüm yenidoğanlarda insidansı ortalama %2-3'tür.⁹¹

RDS'nin klinik bulguları genel olarak doğumdan sonra ilk 4-6 saatte ortaya çıkar ve klinikte solunum sayısında artış (> 60/dk), solunum sıkıntısı, inleme ve siyanoz gibi bulgular

ile karakterizedir. Akciğer grafisinde hava bronkogramları ve buzlu cam görünümü mevcuttur.⁹³

Yenidoğanın geçici takipnesi

TTN term ve geç preterm bebeklerde en sık solunum sıkıntısı nedenlerinden biridir ve solunum sıkıntısı nedenlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır.^{93,94}

Yenidoğanın geçici takipnesi doğumdan sonra ilk 2 saat içinde başlayan ve çoğu zaman kendi kendini sınırlayan parenkimal akciğer hastalığıdır.⁹⁵ Fetal alveolar sıvının geç rezorpsiyonu nedeniyle gelişir ve pulmoner ödeme karakterizedir.

Herhangi bir gebelik yaşında gelişebilmektedir. Gebelik yaşı 33-34. haftalar arasında olanlarda %10, 35-36. haftalar arasında olanlarda %5, 37. gebelik haftasından sonra ise %1'den daha az oranlarda görülmektedir.^{93,94}

Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi prematüre bebeklerde gözlenen immatür bronkopulmoner yapının gelişiminin durması ya da hasar alması ile oluşmaktadır.⁹⁶ Klinik olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen prematüre bebeklerin 28. günden sonra ya da düzeltilmiş yaşı 36 haftadan büyük olan bebeklerin oksijen ihtiyacının devam etmesi şeklinde tanımlanır.⁹⁷

Doğum kilosu 1000 gr altında olan yenidoğanlarda %40 oranında bronkopulmoner displazi görülmektedir.⁹⁸ Gestasyonel yaş azaldıkça da bronkopulmoner displazi görülme olasılığı artar. Gebelik haftası 28 haftanın altında olan bebeklerde bronkopulmoner displazi görülme insidansı yaklaşık %40'tır.

Sepsis

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 28 gününde sistemik enfeksiyonun semptom ve bulguları ile seyreden bir klinik sendromdur. Enfeksiyon varlığı kan, idrar veya beyin omurilik sıvısı kültürü ile tanı almaktadır.^{99,100}

Doğum ağırlığı ve sepsis insidansı birbiriyle ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 400- 1500 gr arasında olan yenidoğanlarda sepsis insidansı her 1000 doğumda 10,9 iken, 2500 gr üstünde olan yenidoğanlarda ise her 1000 doğumda 0,5 olarak bildirilmiştir.¹⁰¹

Sepsis insidansı doğumdaki gebelik haftasından da önemli derecede etkilenmektedir. Gebelik haftasının azalmasıyla yenidoğan sepsis oranları artmaktadır. Term yenidoğanlarda

tahmini sepsis oranı 1000 canlı doğumda 0,5 iken, preterm popülasyonda 1000 doğumda 3,7' dir.¹⁰²

Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan döneminde gastrointestinal sistemin ve özellikle bağırsağın transmural veya mukozal katlarının nekrozuyla karakterize hayatı tehdit eden bir hastalıktır.¹⁰³ Hastalığın nedeni tam olarak bilinmese de multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Yüksek neonatal mortalite ve morbiditeye sahip olan bu hastalığın prematür bebeklerin %2,6-28'inde görüldüğü bildirilmiştir.¹⁰⁴ Prematürite tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların %1-7,7' sinde NEK geliştiği ve NEK gelişen hastaların da %90'ının prematür bebeklerden oluştuğu gösterilmiştir.

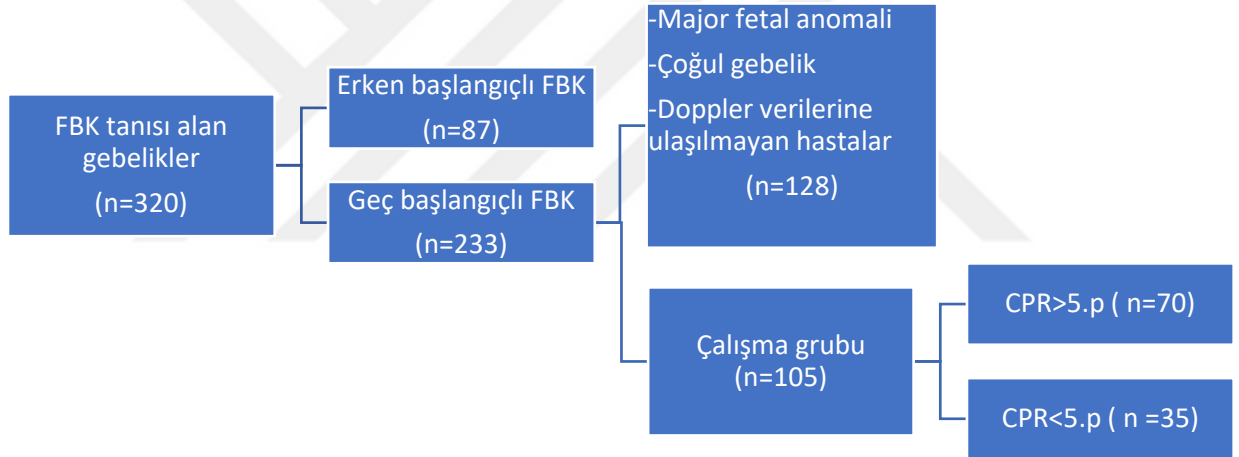
Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi, immatür retina damarlarının anormal proliferasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır. Patogenezi tam belli olmasa da en çok oksijen tedavisi ve immatürite ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın insidansında özellikle son yıllarda artış görülmektedir. Akut dönemdeki hastaların % 90'ı kendiliğinden gerileyerek görme kaybına neden olmazken, % 10'u ilerleyerek retina dekolmanı ve körlüğe yol açabilmektedir.^{105,106}

ROP, Avrupa'da ciddi görme kaybı ve körlüklerin en sık nedenleri arasında iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukluk çağında potansiyel olarak tedavi edilebilen körlüklerin ikinci en sık nedenidir.^{107,108}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ekim 2019- Ekim 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğum yapan fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koyulmuş gebelerin retrospektif incelemesi ile gerçekleştirildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GOKAEK-2024/02.17 E-80418770-020-546982 sayılı kararı gereğince araştırma için onay alındı ve çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirildi. Belirlenen tarih aralığında saptanan 320 olgudan, 87'si erken başlangıçlı FBK, 233'ü geç başlangıçlı FBK olarak tespit edildi. Geç başlangıçlı FBK olan fetüslerin 128'i major fetal anomali, çoğul gebelik ve UA PI ve MCA PI Doppler verilerine ulaşamadığı için CPR değeri hesaplanamaması gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya hastanemizde geç başlangıçlı FBK tanısı ile takipli 32. gebelik haftasından sonra doğum yapan tekil gebeliği olan 105 gebe alındı.



Resim 10. Çalışmaya dahil edilen gebelerin akış diyagramı.

Çalışma için uygun olan hasta sayısı belirlendikten sonra değerlendirilmesi planlanan bütün parametrelere Nucleus sistemine kayıtlı taranmış hasta dosyalarından erişildi. Maternal kilo, boy, gravida, parite bilgileri, yaş, kronik hastalık, preeklampsisi varlığı, 24 saatlik idrarda protein değeri, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğanın ağırlığı, yenidoğanın cinsiyeti, doğum sırasında alınan umbilikal arter kan gazı pH değeri, yenidoğanın APGAR skoru, YYBÜ ihtiyacı, YYBÜ'de yatış süresi ve neonatal sonuçlar ile ilgili veriler kaydedildi.

VKİ (kg/m^2) vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesiyle hesaplandı. VKİ kategorisine göre 30-39,9 kg/m^2 olanlar obez olarak değerlendirildi.

Hastaların gebelik yaşı son adet tarihlerine göre hesaplandı ve ilk trimester ultrasonografi verilerinden 11-14. hafta CRL ölçümü baz alınarak doğrulandı. SAT ve CRL ile hesaplanan gebelik haftaları arasında 1 haftadan daha az fark var ise SAT, 1 haftadan fazla fark var ise CRL ölçümüyle hesaplanan gebelik yaşı baz alındı.

Fetal biyometrik ölçümler (BPD, HC, AC, FL), UA PI ve MCA PI Doppler parametreleri kayıt altına alındı. Ultrasonografik ölçümler ESAOTE My Lab™ SİX ultrason cihazı ve AC2541 (1-8 MHz) transabdominal konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi. AC ve TFA persentilleri <https://perinatology.com/> sayfasından “Fetal Biometry 3.0 (NEW)” sekmesi üzerinden verilerin girilmesiyle hesaplandı.

Doppler ölçümleri ISUOG uygulama kılavuzu yönergelerine uygun şekilde yapıldı.

Umbilikal arter Doppler ölçümü umbilikal kordun amniyon mayi içerisindeki serbest kısmından fetal hareket ve solunumun olmadığı anda gerçekleştirildi. Doppler akış haritalaması açılarak, Doppler aralığı 2 mm, insonasyon açısı $<15^\circ$, gain -10 dB, frekans ayarları 50-70 Hz, tarama hızı 3 cm/s olacak şekilde ayarlandı.

Orta serebral arter Doppler ölçümü alınırken fetal baş transvers düzlemde ekranı kaplayacak şekilde görüntülendi, kafa tabanında sfenoid kemiğin ön kanadı üzerinde Doppler akış haritalanması açıldı ve Willis poligonu belirlendi. Uterusun ön duvarına yakın olan arterin proksimal kısmından fetal başa bası yapmadan, insonasyon açısı $<15^\circ$, gain -10 dB, Doppler aralığı 2 mm'ye ayarlanarak MCA PI ölçümü alındı.

MCA pulsatilite indeksinin UA pulsatilite indeksine bölünmesiyle CPR hesaplandı. CPR persentili <https://fetalmedicine.org/> sayfasından “Fetal Doppler“ sekmesi üzerinden verilerin girilmesiyle hesaplandı.

Amniyon sıvı indeksi, 4 kadran toplamı ölçülerek 5 cm'den küçük olanlar oligohidramniyos, 8-24 cm aralığında olanlar normal, 24 cm ve 24 cm'den büyük olanlar ise polihidramniyos olarak gruplandırıldı.

APGAR skorlaması, ACOG kriterlerine uygun olarak 1. ve 5. dakikada hesaplandı.

Oligohidramniyos saptanan hastalar yatırılarak takibe alındı. Yatış endikasyonları olmayan hastalar günlük fetal hareket takibi, haftalık NST, BFP, Doppler akım değerlendirilmesi ve 2-3 hafta arayla büyüme takibi bakılmak üzere yakın izleme alındı.

Bir hafta içinde doğumu öngörülen ya da planlanan 34. gebelik haftasından küçük olan tüm hastalara, 24 saat arayla 2 doz 12 mg betametazon uygulandı. 34-37. gebelik haftası aralığında olanlara hasta bazlı karar verilerek kortikosteroid uygulandı.

Hastaların doğum zamanlamasına büyüme kısıtlılığının şiddeti, fetal iyilik hali ve Doppler akımlarına göre karar verildi. NST’de spontan deserelasyonlar izlenmesi, anhidramniyos ve şiddetli oligohidramniyos görülmesi, biyofizik profilinin 6/10 ve daha düşük olması, şiddetli preeklampsi, HELLP sendromu ve akut plasenta dekolmanı gibi durumlarda acil doğum kararı verildi. Kliniğimize 39. gebelik haftası ve sonrasında başvuran gebelere geç başlangıçlı FBK tanısı koyulduğunda doğum planlandı.

Doğumdan sonra bebekler yakın takibe alındı. Yenidoğanın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, İVK, PVL, BPD, NEK, sepsis, RDS, TTN ve ROP gibi neonatal komplikasyonlar kaydedildi.

‘Cerebroplacental doppler ratio and perinatal outcome in late-onset foetal growth restriction’¹⁰⁹ başlıklı çalışmadan elde edilen sonuçlar kullanılarak $\alpha = 0.05$, Power $(1-\beta) = 0.80$ için PASS 11 programı ile güç analizi yapıldığında örneklem büyüklüğü toplam 77 olarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımına göre Mann-Whitney U test ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ekim 2019-Ekim 2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı tanısı ile doğum yapan 105 gebenin verisi değerlendirilmiştir.

Gebelerin demografik verileri ve obstetrik veriler Tablo 6’da sunulmuştur

Tablo 6. Gebelerin demografik özellikleri ve obstetrik veriler.

Maternal/fetal değişkenler	
Yaş ^a	26 (24-32)
VKİ (kg/m ²) ^a	27,7 (24,4-30,2)
Kronik hastalık ^b	23 (%21,9)
Obezite ^b	26 (%24,8)
Parite	
Multipar ^b	56 (%53,3)
Nullipar ^b	49 (%46,7)
Preeklampsi ^b	11 (%10,5)
24 h protein (mg) ^a	228 (144-428)
Oligohidramniyos ^b	31 (%29,5)
UA PI ^a	1 (0,85-1,21)
MCA PI ^a	1,47 (1,3-1,4)
Neonatal değişkenler	
Doğum haftası ^a	37 (36-37)
Doğum tartısı (gr) ^a	2250 (1895-2550)
Doğum tartısı persentili<10 p. ^b	86 (% 81,9)
Cinsiyet	
Kız ^b	59 (%56,2)
Erkek ^b	46 (%43,8)
Kan gazı pH’ı ^a	7,32 (7,29-7,36)
YYBÜ’ye yatış ^b	27 (%25,7)
Neonatal morbidite ^b	17 (%16,2)

VKİ: Vücut kitle indeksi, UA PI: Umbilikal arter pulsatilite indeksi,

MCA PI: Orta serebral arter pulsatilite indeksi, YYBÜ:Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Veriler^a: Medyan (25-75p), ^b: Sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Araştırma grubundaki gebelerin ortalama yaşı 26 yıl (24-32), VKİ ortalama değeri 27,7 kg/m² (24,4-30,2) olarak tespit edildi. Yirmialtı gebe (%24,8) obez olarak değerlendirildi. Elli altı gebe (%53,3) multipar, 49 gebe (%46,7) ise nullipar idi.

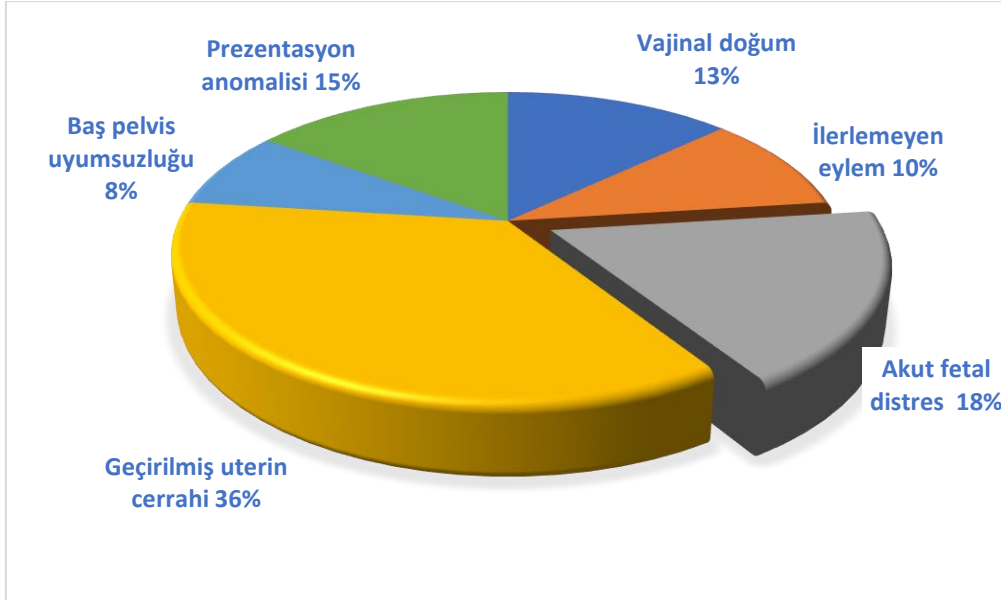
Maternal hastalık için tüm örneklem grubu değerlendirildiğinde; 82 gebede (%78,1) herhangi bir ek hastalık yok, 23 gebede (%21,9), gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, SLE, epilepsi, tiroid fonksiyon bozukluğu, astım gibi kronik hastalıklar saptandı.

Olguların onbirinde (%10,5) preeklampsia görüldü. 24 saatlik idrarda protein değerlerine bakıldığında ortalama değeri 228 mg (144-428) idi.

Yapılan ultrasonografik değerlendirmede amniyon sıvı miktarı 74 gebede (%60,5) normal, 31 gebede (%29,5) ise oligohidramniyos olarak değerlendirildi.

Çalışma sadece geç başlangıçlı FBK olan gebeleri kapsadığı için çalışmamızda en erken doğum haftası 32. hafta, en ileri 39. hafta idi, ortalama doğum haftası 37 (36-37) hafta olarak bulundu.

Doğum şekli değerlendirildiğinde, 105 gebeden 14'ü (%13,3) vajinal doğum, 19'u (%18,1) akut fetal distres nedeniyle acil sezaryen doğum, 72 gebe (%68,5) ise diğer nedenlerden sezaryen doğum olmuştu (Resim 11). Bu gebelerin 38'i önceki gebelikte sezaryen öyküsü, onu ilerlemeyen eylem, sekizi baş pelvis uyumsuzluğu ve onaltısı prezentasyon anomalisi gibi nedenlerle elektif sezaryen ile doğumunu gerçekleştirmişti.



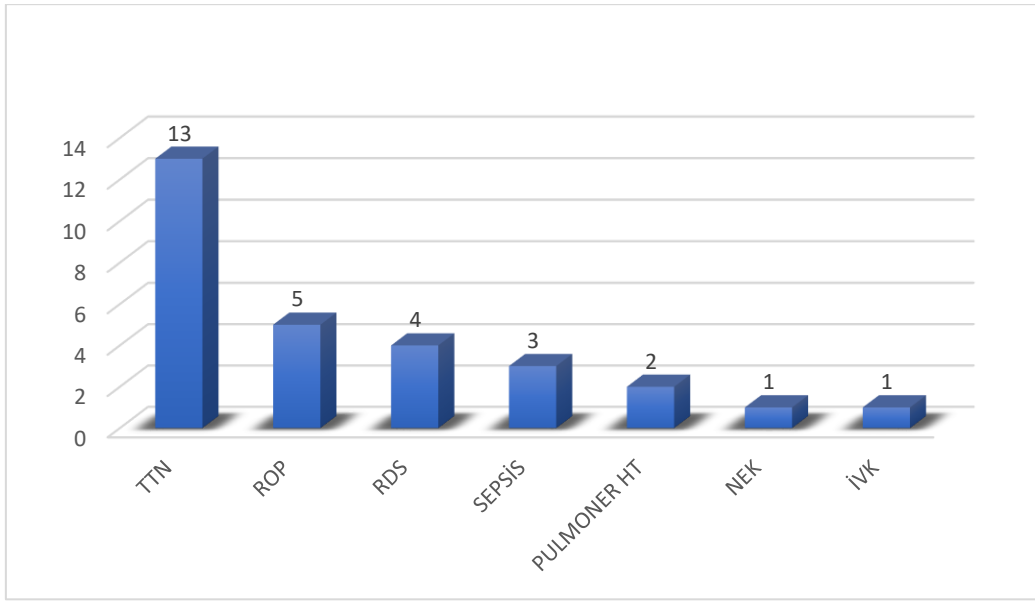
Resim 11. Gebelerin doğum şekline göre dağılım grafiği.

Yenidoğan bebeklerin doğum tartısı en küçük olanı 1220 gr, en büyük olanı 2910 gr, ortalama değeri ise 2250 (1895-2550) gramdı. Doğum tartısı persentil olarak hesaplandığında

86 bebek (%81,9) 10.persentilden küçük, 19 bebek (%18,1) 10.persentilden büyük olarak saptandı.

Korddan alınan kan gazında en düşük pH değeri 7,13, en yüksek 7,42 iken ortanca değeri 7,32 (7,29-7,36) idi. Çalışmaya alınan olguların sadece 88'inde umbilikal arter pH kan gazı sonuçlarına ulaşıldı.

Bebeklerin cinsiyet dağılımına bakıldığında %56,2 kız (n:59), %43,8 erkek (n:46) olarak tespit edildi. Toplam 78 yenidoğan (%74,3) anne yanında takipli idi, 27 yenidoğan (%25,7) YYBÜ'ye alındı. YYBÜ takiplerinde toplam 17 bebekte morbidite gelişti (Resim 12), 13'ünde TTN, beşinde ROP, dördünde RDS, üçünde yenidoğan sepsisi, ikisinde pulmoner hipertansiyon, birinde İVK, birinde NEK tespit edildi.



Resim 12. Neonatal komplikasyonların dağılım grafiği.

TTN: Yenidoğan geçici takipnesi, ROP: Prematüre retinopatisi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, HT: Hipertansiyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, İVK: İntraventriküler kanama

Tüm olgular CPR >5.persentil (normal) ve CPR < 5.persentil (anormal) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk gruptaki 70 gebe ile ikinci gruptaki 35 gebenin maternal faktörleri ve neonatal sonuçları karşılaştırıldı. İstatiksel değerlendirmeler Tablo 7 ve 8'de verilmiştir.

Tablo 7. Serebro-plasental oranı normal ve düşük olguların maternal/obstetrik etkenler açısından kıyaslanması.

Özellik	CPR>5. p (n=70)	CPR<5. p (n=35)	p değeri
Yaş ^a	25 (23-29)	30 (24-35)	0,078
VKİ (kg/m ²) ^a	26,6 (23,7-29,9)	28,3 (26,2-32)	0,030*
Nulliparite ^b	31 (%44,3)	18 (%51,4)	0,628
Kronik hastalık ^b	13 (%18,6)	10 (%28,6)	0,359
Obezite ^b	16 (%22,9)	10 (%28,6)	0,689
Preeklampsi ^b	5 (%7,1)	6 (%17,1)	0,174
Oligohidramniyos ^b	19 (%27,1)	12 (34,3)	0,596
Proteinüri (mg) ^a	189 (137-300)	335 (217-801)	0,003*
Doğum haftası ^a	37 (36-38)	36 (34-37)	<0,001*
Doğum şekli ^b			
-Vajinal doğum	13 (%18,6)	1 (%2,9)	0,032*
-Sezaryen doğum	57 (%81,4)	34 (%97,1)	
Akut fetal distres ^b	6 (%8,6)	13 (%37,1)	0,001*

CPR: Serebro-plasental oran, VKİ: Vücut kitle indeksi

Veriler ^a: Medyan (25-75p), ^b: Sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

*Mann-Whitney U testi **Ki kare testi, p<0,05 anlamlıdır.

Maternal yaş (p=0,078), nulliparite (p=0,628), kronik hastalık (p=0,359) ve obezite (p=0,689) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Gebelerin vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında CPR<5. p olan gruptaki gebelerin vücut kitle indeksleri anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,030).

Oligohidramniyos ve preeklampsi gelişimi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p değerleri; p=0,596, p=0,174).

24 saatlik idrarda protein miktarının ortanca değeri ilk grupta 189 mg (137-300), diğer grupta 335 mg (217-801) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003).

CPR>5.p olan hasta grubunda ortanca doğum haftası 37 (36-38) hafta, CPR<5.p olan hasta grubunda ortanca doğum haftası 36 (34-37) hafta olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,001).

Doğum şekli açısından kıyaslandığında CPR<5.p olan grupta sezaryen ile doğum oranı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,032).

CPR>5.p olan grubun %8.6' sında, CPR<5.p olan grubun %37,1'inde akut fetal distres nedeni ile sezaryen doğum gerçekleşmişti ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0,001).

Tablo 8. Serebro-plasental oranı normal ve düşük olguların neonatal sonuçlar açısından kıyaslanması.

Özellik	CPR>5. p (n=70)	CPR<5. p (n=35)	p değeri
Doğum tartısı (gr)^a	2380 (2082-2592)	1865 (1650-2300)	<0,001*
Doğum tartısı persentili <10.p^b	54 (%77,1)	32 (%91,4)	0,128
APGAR 1.dakika^a	8 (6,7-8)	7 (5-8)	0,006*
APGAR 5.dakika^a	9 (8-10)	9 (7-9)	0,005*
Cinsiyet^b			
-Kız	42 (%60)	17 (%48,6)	0,366
- Erkek	28 (%40)	18 (%51,4)	
Kan gazı pH'ı^a	7.33 (7.3-7.37)	7,31 (7,27-7,33)	0,013*
YYBÜ ihtiyacı^b	12 (%17,1)	15 (%42,9)	0,009*
YYBÜ'de yatış süresi (gün)^a	4,5 (2-10,5)	15 (5-20)	0,037*
Neonatal morbidite^b	8 (%11,4)	9 (%25,7)	0,111

CPR:Serebro-plasental oran, YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Veriler ^a: Medyan (25-75p), ^b: Sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

*Mann-Whitney U testi **Ki kare testi, p<0,05 anlamlıdır

Neonatal sonuçlar açısından, CPR>5.p olan grupta doğum tartısı ortanca değeri 2380 (2082-2592) gram, CPR<5.p olan grupta ise 1865 (1650-2300) gramdı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,001).

Doğum tartısını persentil olarak değerlendirdiğimizde, iki grup arasında 10. persentilin altında olan bebek sayısı oranında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,128)

Bebeklerin 1.dakika APGAR skorlarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ve serebroplasental oranı düşük olan bebeklerin 1.dakikadaki APGAR skoru daha

düşük saptandı ($p=0,006$). Benzer şekilde, 5.dakika APGAR skoru açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p=0,005$).

Cinsiyet açısından $CPR>5.p$ ile $CPR<5.p$ grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,366$).

Bebeklerin doğduktan hemen sonra umbilikal arterden alınan kan gazı pH değeri CPR 'ı düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,013$).

$CPR <5.p$ grubundaki bebeklerin CPR 'ı normal olan bebeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla oranda YYBÜ ihtiyacı olduğu tespit edildi ($p=0,009$).

YYBÜ'de takibe alındıktan sonra bebeklerin ortalama yatış süresi CPR 'ı normal olan grupta 4,5 gün (2-10,5), CPR 'ı düşük olan grupta 15 gündü (5-20) ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,037$).

Neonatal morbidite gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,111$).

Tablo 9'da YYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan bebeklerde prognostik faktörler kıyaslanmıştır. İlk grup YYBÜ' de takibine devam edilen 27 yenidoğandan, diğer grup anne yanında takibine devam edilen 78 yenidoğandan oluşmaktaydı. Bu iki grup açısından maternal ve fetal etkenlerin tek değişkenli regresyon analizi yapıldı.

Tablo 9. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan ve olmayan bebeklerde prognostik etkenlerin kıyaslanması.

	YYBÜ ihtiyacı olan bebekler (n=27)	YYBÜ ihtiyacı olmayan bebekler (n=78)	p değeri
Doğum haftası^a	36 (34-37)	37 (36-38)	<0,001*
Doğum tartısı (gr)^a	2035 (1610-2150)	2380 (2046-2592)	<0,001*
Doğum tartısı persentili <10. p^b	26 (%96,3)	60 (%76,9)	0,023*
Doğum şekli^b			
-Vajinal doğum	0 (%0.0)	14(%17,9)	0,019*
-Sezaryen doğum	27 (%100)	64 (%82,1)	
Akut fetal distres^b	7 (%25,9)	12 (%15,4)	0,251
Oligohidramniyos^b	7 (%25,9)	24 (%30,8)	0,817
CPR<5.persentil^b	15 (%55,6)	20 (%25,6)	0,009*

CPR:Serebro-plasental oran, YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

*Mann-Whitney U testi, **Ki kare testi. $p<0,05$ anlamlıdır.

Veriler a: Medyan (25-75p) ve ya b:Sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

YYBÜ ihtiyacı olan bebeklerin ortanca doğum haftası, anne yanında takip edilen bebeklerin ortanca doğum haftasına göre daha düşüktü ($p<0,001$).

Doğum tartısı değerlendirildiğinde YYBÜ ihtiyacı olan bebeklerin ortanca doğum tartısı anne yanında takip edilen bebeklerin ortanca doğum tartısından daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Doğum tartısı persentili <10.persentilin altında olan bebeklerin oranı da YYBÜ ihtiyacı olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$).

YYBÜ’ de takip edilen bebeklerin hepsi sezaryenle doğmuştu ve anne yanında takip edilen bebeklerle doğum şekli açısından kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,019$).

Akut fetal distres ve oligohidramniyos oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p değerleri; $p=0,251$, $0,817$).

CPR’ı düşük olan fetüsler YYBÜ ihtiyacı olan bebeklerin %55,6’sını, YYBÜ ihtiyacı olmayan bebeklerin ise %25,6’ sını oluşturuyordu ve istatistiksel olarak YYBÜ ihtiyacı olan bebeklerde düşük CPR daha sıktı ($p=0,009$).

Tablo 10’da ise doğum sonrası takiplerde neonatal morbidite gelişip gelişmemesine göre olgular iki gruba ayrılarak tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. İlk gruptaki 17 olgunun obstetrik verileri ile ikinci gruptaki 88 olgunun verileri karşılaştırıldı.

Tablo 10. Neonatal morbidite gelişen ve gelişmeyen bebeklerde prognostik etkenlerin kıyaslanması.

	Neonatal morbidite gelişen bebekler (n=17)	Neonatal morbidite gelişmeyen bebekler (n=88)	p değeri
Doğum haftası^a	36 (34-37)	37 (36-38)	0,001*
Doğum tartısı (gr)^a	1920 (1610-2110)	2337 (2012-2572)	0,001*
Doğum tartısı persentili <10. p^b	16 (%94,1)	70 (%79,5)	0,299
Doğum şekli^b			
-Vajinal doğum	0 (%0,0)	14 (%15,9)	0,119
-Sezaryen doğum	17 (%100)	74 (%84,1)	
Akut fetal distres^b	6 (%35,3)	13 (%14,8)	0,078
Oligohidramniyos^b	7 (%41,2)	24 (%27,3)	0,390
CPR<5. persentil^b	9 (%52,9)	26 (%29,5)	0,111

CPR:Serebro-plasental oran, YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

*Mann-Whitney U testi, **Ki kare testi. $p<0,05$ anlamlıdır.

Veriler medyan (25-75p) ve ya sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Neonatal morbidite gelişen bebeklerin doğum haftası gelişmeyen bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$).

Grupların doğum tartısı kıyaslandığında, neonatal morbidite gelişen bebeklerde doğum tartısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$).

Doğum ağırlığı persentili 10.p altında olan bebeklerin oranı her iki grupta eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,299$).

Neonatal morbidite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında doğum şekli ($p=0,119$), akut fetal distres gelişimi ($p=0,078$), oligohidramniyos ($p=0,390$) ve düşük CPR ($p=0,111$) oranları açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 11. Serebro-plasental oran ile neonatal sonuçlar arasındaki korelasyon analizi.

	Korelasyon katsayısı	P değeri
Doğum kilosu (gr)	0.480	<0,001
Kan gazı pH	0.286	0.007
YYBÜ’de yatış süresi	-0.516	0.006

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

**Spearman testi. $p<0,05$ anlamlıdır.*

Veriler korelasyon katsayısı olarak verilmiştir.

Tablo 10’da CPR ile neonatal sonuçlar arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. CPR arttıkça doğum kilosunun arttığı gözlemlendi ve ikisi arasında orta düzeyde pozitif ilişki izlendi ($p<0.001$). CPR azaldıkça kan gazı pH değerinin azaldığı saptandı ve aralarında zayıf pozitif ilişki izlendi ($p=0.007$). YYBÜ’de yatış süresi ile CPR arasında güçlü negatif ilişki izlendi ($p=0.006$). CPR değeri azaldıkça YYBÜ’de yatış süresi gün olarak anlamlı derecede yükseldi.

5. TARTIŞMA

Fetal büyüme kısıtlılığı neonatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir.² Bu bebekler, hem kısa hem de uzun vadede, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kardiyovasküler, renal, immünolojik ve nörolojik bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunları yaşama riski altındadır.

Erken başlangıçlı FBK tanısı alan gebeliklerin takibinde UA Doppler parametreleri önemli bilgiler sağlamaktadır. Geç başlangıçlı FBK tanısı alan gebeliklerde ise serebro-plasental oran Doppler indeksi fetal iyilik hali değerlendirmesinde ve olumsuz neonatal sonuçları öngörmeye kullanılan önemli parametrelerden biridir.¹¹⁰ Toplam yedi çalışmayı kapsayan bir metaanaliz sonuçlarında, anormal CPR kriterleri çalışmalarda farklı olmasına rağmen, anormal CPR, sonografik olarak FBK tanısı koyulmuş popülasyonda olumsuz neonatal sonuçlar açısından yüksek riski öngörmeye önemli bir ölçüm olmaktadır.¹¹¹

CPR plasental direnç ve hipoksi nedeni ile umbilikal arterdeki diyastolik akımın azalması ve beyne giden kan akımındaki diyastolik akımın artması arasındaki ilişkiyi gösterir. Fetüsteki anormal CPR sınır değeri ile alakalı literatürdeki veriler çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalarda persentil eğrileri, bazı çalışmalarda MoM, bazılarında ise 1 ortalama değeri baz alınmıştır. (Tablo 12)

Tablo 12. Anormal serebro-plasental oran için referans değeri bildiren çalışmalar.

Referans	Yıl	Doppler indeksi	Anormal CPR kriteri
Arbeille ve ark ¹¹²	1988	S-S/D	<1
Arias ve ark ¹¹³	1994	PI	<1
Gramelli Ve Ark ¹¹⁴	1992	PI	<1,08
Bahado-Singh ve ark ¹¹⁵	1999	PI	<0,05 MoM
Baschat ve Gembruch ¹¹⁶	2003	PI	<5. persentil
Odibo ve ark ¹¹⁰	2005	PI	<1, 08
Ebbing ve ark ¹¹⁷	2007	PI	<2,5. persentil
Morales ve ark ¹¹⁸	2014	PI	<5. persentil veya <0,6765 MoM

* CPR: Serebro-plasental oran, ** S/D: Sistolik / Diyastolik oran, *** PI: Pulsatilite indeksi.

Her ne kadar CPR ≤ 1 , CPR <5. persentil ve <10. persentilin olumsuz neonatal sonuçları öngördüğü düşünülse de, CPR <5. persentilin öngörü açısından en iyi sınır değeri olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹ Bligh ve arkadaşları¹²⁰, term gebeliklerde doğum sırasında fetal distres şüphesi ve acil sezaryen doğum için CPR persentil eşik değerlerinin faydasını araştırmıştır. Bu çalışmada 5. persentilin altındaki CPR değerlerinin olumsuz yenidoğan sonuçlarını %72,9 duyarlılık ve %79,3 özgüllükle en iyi şekilde öngördüğü bulunmuştur. (Tablo 13)

Tablo 13. Serebro-plasental oranının olumsuz neonatal sonuçlar açısından farklı eşik değerlerinin güvenilirliği.

	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
CPR ≤ 1	44,8 (26,4-64,3)	81 (77,0-86,0)	0,021
CPR <10.p	67 (61,3-72,4)	82,8 (64,2-94,2)	<0,001
CPR <5.p	72,9 (67,4-78,0)	79,3 (60,3-92)	<0,001

CPR: Serebro-plasental oran, p: Persentil

Bizim çalışmamızda serebroplasental oran eşik değeri 5. persentil olarak belirlenmiştir. Olumsuz neonatal sonuçlar açısından iki grup kıyaslandığında düşük CPR olan grupta akut

fetal distres gelişimi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve YYBÜ'de yatış süresi daha yüksek, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, kan gazı pH değeri daha düşük olarak bulundu.

Maternal vücut kitle indeksi ile FBK arasındaki ilişki konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Maternal obezitenin FBK insidansını artırdığını belirten çalışmaların yanı sıra, VKİ azaldıkça FBK riskinin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Avustralya'da 36-38. gebelik haftaları arasında normal gelişimi olan 2425 gebe ile yapılan bir çalışmada, CPR'ı normal olan gebelere göre CPR 10.persentilden küçük olan gebelerin daha yüksek VKİ'ne sahip olduğu gözlemlenmiştir.¹²¹ Bizim çalışmamızda da CPR'ı düşük olan gruptaki gebeler daha yüksek VKİ'ne sahipti. Obezite oranlarını değerlendirdiğimizde ise iki grup arasında anlamlı fark bulmadık. Garcia Cimon ve ark.¹²² 37.gebelik haftasından büyük 164 olgu ile yaptıkları prospektif çalışmada 75 normal CPR değerine sahip gebe ile 89 CPR<5. persentil olan gebeyi karşılaştırmıştır. Bu çalışmada düşük CPR ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerde kronik hastalık açısından CPR'ı normal ve düşük olan grup arasında anlamlı fark yoktu. Flatley ve ark.¹²³ yaptıkları çalışmada kronik hastalıklardan sadece DM ve hipertansiyon ile CPR arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve 35-37. gebelik haftaları arasında sağlıklı gebeliklerde bakılan CPR değeri ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmamıştır, düşük CPR z skoru ile DM arasında ise ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anormal plasental implantasyon teorisi veya azalmış trofoblast invazyonu, FBK ve preeklampsinin ortak bir patogeneze sahip olduğunu göstermektedir.¹²⁴ Preeklampsinin ağır FBK'ya neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.¹²⁵ Priyadarshini Nayak ve ark.¹²⁶ yaptıkları çalışmada, preeklampsi dahil gebelikteki tüm hipertansif hastalıklar ile CPR arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı ilişki bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer sonuçlar izlendi, gruplar arasında preeklampsi açısından fark saptamadık. Çalışmamızda gebelerin 24 saatlik idrarda protein değerlerine de bakıldı. Düşük CPR olan grupta normal olan gruba göre proteinüri miktarı iki kat daha yüksekti ve anlamlı fark vardı, ancak bazı preeklampitik olgularda görülebilen masif proteinüri düzeyleri bu farkın çıkmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda CPR ile oligohidramniyos arasında bağlantı saptamadık. Arsenio ve ark.¹²⁷ FBK tanısı ile takipte olan 176 gebe ile yaptığı çalışmada CPR>10. persentil, CPR<10. persentil ve CPR<2,5. persentil olan üç grubu karşılaştırmıştır ve gruplar arasında oligohidramniyos açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. Ancak, literatürde geç başlangıçlı

FBK tanısı alan gebelerde CPR ile oligohidramniyos arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁰⁹

Yaptığımız çalışmada CPR'ı düşük olan gruptaki bebeklerin doğum haftası, diğer gruba göre bir hafta daha küçüktü. Bligh ve ark.¹²⁰ 437 vaka ile yaptıkları prospektif kohort çalışmada FBK şüphesi olan gebelerde CPR<10.p ve CPR>10.p altında olan iki grubu karşılaştırmıştır. Düşük CPR grubundaki bebeklerin ortanca doğum haftası CPR'ı normal olan diğer gruba göre daha küçük olarak saptanmıştır. Regan ve ark.¹²⁸ normal fetal büyümesi olan gebelerle yaptıkları başka bir çalışmada CPR<1,08 olan gruptaki gebelerin diğer gruptaki gebelere göre daha erken haftalarda doğum yaptığını bulmuştur. Anormal CPR grubunda daha erken doğum kararı verilmesi, bu grupta fetal distres oranının daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda iki grup arasında doğum şekli açısından düşük CPR olan grupta sezaryen oranı daha yüksek, vajinal doğum oranı daha azdı. Bu grupta sezaryen oranının daha fazla olması akut fetal distres ile ilişkili olabilir. Cruz Martinez ve arkadaşlarının¹²⁹ yaptığı prospektif kohort çalışmada CPR'ı düşük olan grupta akut fetal distres nedeni ile sezaryen doğum oranı daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada her iki gruptaki bebekler SGA tanısı ile takip edilmiştir. Bizim çalışmamızda da düşük CPR olan grupta fetal distres gelişimi CPR'ı normal olan gruba göre 4 kat daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Atabay ve arkadaşlarının¹³⁰ yaptığı çalışmada 37. gebelik haftasından sonra normal büyüme saptanan CPR<1.22 olan gebelerle CPR>1.22 olan toplamda 311 gebenin sonuçları karşılaştırılmıştır. CPR'ı düşük olan grupta fetal distres nedeniyle sezaryen doğum oranı yüksek bulunmuştur. İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada doğumdan önce bakılan CPR değerleri 1,08'den küçük ve büyük olan AC<10. persentil ölçülen fetüslerin sonuçları araştırılmıştır.¹¹⁴ Anormal CPR değerine sahip olan grupta fetal distres nedeniyle sezaryen oranları daha yüksek bulunmuştur. Warshak ve ark.¹³¹ AC ve ya TFA 10. persentilden düşük olan gebelerde CPR<1 olanlarla CPR>1 olanları kıyaslamıştır. CPR <1 olan grupta fetal distres sebebi ile sezaryen oranları daha yüksek bulunmuştur. Aksine, doğum şekli ile CPR'ın ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹³²

Yaptığımız çalışmada ortanca doğum tartısını CPR'ı düşük olan grupta anlamlı derecede düşük olarak bulduk. Benzer şekilde, Chainarong ve Petpichetchian¹³³ term gebelerden oluşan çalışmalarında, CPR'ı 5. persentilden düşük olan gebeliklerde doğum tartısının da düşük olduğunu saptamıştır. Başka bir çalışmada, 34 ile 37. haftalar arasında doğum yapan SGA tanısı ile takip edilen gebelerde CPR<1,08 eşik değeri baz alınarak CPR ile yenidoğan

sonuçları karşılaştırılmıştır.¹³⁴ CPR düşük olan gruptaki bebeklerin doğum tartısı da düşük bulunmuştur.

CPR<1,08 ile CPR>1,08 olan term fetüslerin neonatal sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada, CPR değeri ile doğum tartısı persentili arasında pozitif ilişki olduğu izlenmiştir.¹³⁵ Bu çalışmanın aksine, bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Serebro-plasental oranın FBK'da neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü destekleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar düşük APGAR skoru, asidotik pH değeri, YYBÜ ihtiyacı, neonatal ölüm gibi komplikasyonları olumsuz perinatal sonuç başlığı altında değerlendirmiştir. Rizzo ve ark.¹³⁶ yaptıkları çalışmada fetal distres nedeniyle sezaryen doğum, APGAR skoru<7, kord kan gazı pH<7,1 ve YYBÜ ihtiyacını kapsayan olumsuz neonatal sonuçlar gelişen bebekleri olan gebeleri çalışma grubu, sağlıklı bebekleri olan gebeleri ise kontrol grubu olarak karşılaştırmıştır. Çalışmaya alınan tüm gebeler geç başlangıçlı FBK tanısı olan gebeliklerdi ve CPR ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Benzer bir çalışmada Yılmaz ve ark.¹³⁷ geç başlangıçlı FBK tanısı alan olguları olumsuz neonatal sonuç gelişip (5.dakika APGAR skoru<7, kord kan gazı pH<7,1, YYBÜ ihtiyacı ve neonatal ölüm) gelişmemesine göre iki grup şeklinde değerlendirmişlerdir. Çalışmada olumsuz neonatal sonuçlar gelişen grupta CPR değerlerinin diğer gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Başka bir çalışmada geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde 288 hiç bir komplikasyon gelişmeyen bebek ile düşük 5. dakika APGAR skoru, düşük pH değeri ve YYBÜ ihtiyacı gibi olumsuz neonatal sonuçlara sahip 29 bebeğin bilgileri kıyaslanmıştır.¹¹⁹ CPR<5. p olan olgularda daha çok olumsuz neonatal sonuç saptanmıştır. Maksheed ve ark.¹³⁸ TFA<10. p olan gebelerde CPR ile düşük 5. dakika APGAR skoru, fetal distres nedeniyle sezaryen doğum ve YYBÜ ihtiyacı gibi sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. CPR<1,05 olan bebeklerde olumsuz perinatal sonuç oranları yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da YYBÜ ihtiyacı ile CPR arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Ayrıca, YYBÜ ihtiyacı ile doğum haftası, tartısı, persentili ve doğum şekli arasında anlamlı ilişki vardı.

Gebelik süresince normal gelişimi olan fetüslerin dahil edildiği Dall Asta ve ark.¹³² tarafından yapılan çalışmada, 1.dakika APGAR skoru <7 olan yenidoğan oranı açısından CPR MoM<10. persentil olan grup ile CPR MoM'u normal olan grup kıyaslanmış ve anlamlı sonuç bulunmamıştır. Başka bir çalışmada 5. dakika APGAR skoru ile 35-37. gebelik haftaları arasında bakılan CPR değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmıştır.¹²⁴ Çalışmamızda iki grup arasında 1. ve 5. dakika APGAR skoru açısından anlamlı fark bulundu.

Babic ve ark.¹³⁹ yaptıkları çalışmada, düşük CPR ile YYBÜ ihtiyacı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da CPR'ı düşük olan gruptaki bebeklerin YYBÜ'ye yatış oranı CPR'ı normal olan gruptan daha yüksekti. Bahado-Singh ve ark.¹⁴⁰ yaptıkları çalışmada anormal CPR değeri sınırı olarak 0.5 MoM'u almıştır. Fetal büyüme kısıtlılığı olan gebelerle yapılan bu çalışmada düşük CPR ile 24 saatten fazla YYBÜ ihtiyacı arasında ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda da düşük CPR ile YYBÜ yatış süresi arasında güçlü ilişki saptandı, CPR azaldıkça yoğun bakım yatış süresinin arttığını tespit ettik.

Çalışmamızda, umbilikal arterden alınan kan gazı sonuçlarında CPR'ı düşük olan grupta kord kan gazı pH değeri daha düşüktü ve CPR ile kan gazı pH arasında anlamlı zayıf pozitif ilişki mevcuttu. Literatürdeki çalışmalarda da fetal kord kan gazı pH değeri ile CPR arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma asidoz sınırı olarak 7,1 değerini baz almaktadır.¹⁴¹ İsveç'te TFA<3.p olan 126 gebe ile yapılan prospektif bir çalışmada, CPR<1 olan gruptaki gebeliklerde umbilikal arter kan gazı pH değeri daha düşük izlenmiştir.¹⁴² Lobmajer ve ark.¹⁴³ SGA tanısı alan olgular ile yaptıkları prospektif çalışmada CPR ile umbilikal arter kan gazı pH değeri arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir, CPR'ı düşük olan grupta pH değeri de daha düşük bulmuşlardır. TFA<10. persentil olan 310 olgu ile yapılan bir çalışmada CPR'ın farklı sınır değerleriyle olumsuz neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiye bakılmıştır ve genel olarak CPR ile düşük umbilikal arter kan gazı pH değeri arasında ilişki olduğu görülmüştür.¹⁴⁴

Literatürde CPR ile olumsuz neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Birçok çalışma daha ağır neonatal komplikasyonları kapsayan kompozit neonatal morbidite ile CPR arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda neonatal dönemde İVK, PVL, BPD, NEK, sepsis, RDS, TTN ve ROP gibi komplikasyonlardan herhangi birinin varlığı ile CPR arasında anlamlı ilişki izlenmedi, ancak serimizdeki morbidite gelişen vaka sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel farklılık tespit edilememiş olabilir.

CPR<10.p ve CPR>10.p altında olan iki grubun karşılaştırıldığı, FBK tanısı almış 2093 olguyu içeren retrospektif çalışmada neonatal morbidite gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.¹⁴⁵ Zdanowicz ve ark.¹⁴⁶ neonatal morbidite gelişmiş ve gelişmemiş SGA tanılı olguları karşılaştırdığında CPR ile arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada, gebelik süresince SGA olarak takip edilen fetüslerde düşük CPR'ı olanlarda neonatal morbidite gelişiminin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.¹⁴⁷

Çalışmamızın güçlü yönleri; kliniğimizin tersiyer bir merkez olması sebebi ile FBK tanısı alan gebelerin kliniğimizde takip olması ve doğumlarının kliniğimizde gerçekleşmesidir. YYBÜ'nin olması, preterm doğumların hastanemizde yapılması ve bu bebeklerin sonraki takip sürecinde neonatal sonuçlarına kolaylıkla ulaşmamızın sağlanmış olması da çalışmamızı güçlü yapan nedenlerdendir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. En önemlisi çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması sebebi ile geç başlangıçlı FBK tanısı alan tüm gebelerde Doppler verilerine ulaşamaması ve çalışma dışı bırakılmasıdır. Ayrıca tüm bebeklerin kord kan gazı pH değerinin olmaması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamız küçük örneklem grubu ile yapılmıştır. CPR değerinin olumsuz neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü gösteren daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Fetal büyüme kısıtlılığı perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. FBK takibindeki amaç erken doğumdan fayda görecektir fetüsleri zamanında tanımlamak ve doğum zamanını doğru planlayarak yenidoğan morbiditesini en aza indirmektir. Geç başlangıçlı FBK'nın tanı kriterlerinden biri olarak bakılan serebro-plasental oran yenidoğan dönemindeki olumsuz neonatal sonuçları öngörmede kullanılabilecek bir non-invaziv Doppler ultrasonografi ölçümüdür. Literatürde düşük CPR değeri ile fetal distress gelişimi, YYBÜ'ye yatış ve olumsuz neonatal sonuçlar arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anormal serebroplasental oran sınırını 5. persentil aldığımız çalışmamızda, CPR değeri 5.persentilden düşük olan grupta akut fetal distress oranı daha fazla ve doğum haftası daha düşük olarak bulundu. Doğum haftasına bağlı olarak bu grupta doğum tartısı da anlamlı derecede düşüktü. Yenidoğan sonuçları açısından değerlendirildiğinde, CPR değeri 5. persentilden küçük olan olguların ortanca APGAR skoru ve umbilikal arter pH değeri CPR'ı normal olan gruba göre daha düşük saptandı. Bu grupta YYBÜ ihtiyacı daha fazla idi ve CPR persentili ile YYBÜ'de yatış süresi arasında yakın ilişki olduğu görüldü. CPR'ı düşük ve yüksek olgular arasında herhangi bir neonatal morbidite gelişimi açısından (İVK, PVL, BPD, NEK, sepsis, RDS, TTN ve ROP) anlamlı fark saptanmadı.

Araştırma bulgularımız büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde düşük CPR Doppler ölçümünün fetal distrese bağlı operatif doğum ve olumsuz neonatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, CPR yenidoğan morbiditesinin güvenilir bir göstergesi değildir.

7. ÖZET

Amaç: Geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) tanısı alan gebeliklerde bakılan serebro-plasental oranın (CPR) düşük olduğu durumlarda fetal distres gelişimi, preterm doğum, düşük APGAR (Aktivite- Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration) skoru, düşük umbilikal arter kan gazı pH değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış gibi olumsuz neonatal sonuçlar ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve sepsis, respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre retinopatisi (ROP), yenidoğan geçici takipnesi (TTN), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi neonatal morbidite açısından önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ekim 2019 - Ekim 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğum yapan "Delphi kriterleri"ne göre geç başlangıçlı FBK tanısı alan 105 gebenin retrospektif incelemesi ile yürütüldü. Orta serebral arter pulsatilite indeksinin (MCA PI) umbilikal arter pulsatilite indeksine (UA PI) bölünmesiyle CPR hesaplandı. CPR>5. persentil olan 70 gebe ile CPR<5.persentil olan 35 gebenin vücut kitle indeksi, gravida, parite bilgileri, yaş, kronik hastalık, preeklampsi varlığı, 24 saatlik idrarda protein değeri, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğanın tartısı, cinsiyeti, umbilikal arter kan gazı pH değeri, APGAR skoru, YYBÜ ihtiyacı, YYBÜ'de yatış süresi, sepsis, RDS, ROP, TTN, NEK gibi neonatal sonuçlar ile ilgili verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Düşük CPR değerine sahip olan gebelerde doğum haftası daha düşük ($p<0,001$), fetal distres gelişimi ($p<0,001$) ve sezaryen doğum oranları ($p=0,032$) daha yüksek bulundu. Yenidoğan sonuçları açısından CPR ile doğum tartısı ($p<0,001$), 1. ve 5. dakika APGAR skoru (sırasıyla p değerleri; $p=0,006$, $p=0,005$), umbilikal arter kan gazı pH değeri ($p=0,013$), YYBÜ ihtiyacı ($p=0,009$) ve YYBÜ'de yatış süresi ($p=0,037$) arasında ilişki olduğu saptandı. Neonatal morbidite açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,111$).

Sonuç: Çalışmamız, büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde düşük CPR Doppler ölçümünün fetal distrese bağlı operatif doğum ve düşük APGAR skoru, düşük umbilikal arter kan gazı pH değeri, YYBÜ'ye yatış gibi olumsuz neonatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, CPR yenidoğan morbiditesinin güvenilir bir göstergesi değildir.

Anahtar Kelimeler: Fetal büyüme kısıtlılığı, Doppler ultrasonografi, Fetal distres, APGAR skoru, Yenidoğan yoğun bakım üniteleri.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between low cerebro-placental ratio (CPR) in pregnancies with late-onset fetal growth restriction (FGR) and adverse neonatal outcomes such as fetal distress, preterm delivery, low APGAR (Aktivite-Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration) score, low umbilical artery blood gas pH value, neonatal intensive care unit (NICU) admission and to investigate its use in terms of neonatal morbidity such as sepsis, respiratory distress syndrome (RDS), retinopathy of prematurity (ROP), neonatal transient tachypnea (TTN), necrotizing enterocolitis (NEC).

Materials and Methods: Our study was conducted with a retrospective review of 105 pregnant women who gave birth in Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital between October 2019 and October 2023 and were diagnosed with late-onset FGR according to “Delphi criteria”. CPR was calculated by dividing the middle cerebral artery pulsatility index (MCA PI) by the umbilical artery pulsatility index (UA PI). Data on body mass index, gravida, parity, age, chronic diseases, presence of pre-eclampsia, 24-hour urine protein value, gestational week, mode of delivery, infant weight, sex, umbilical artery blood gas pH value, APGAR score, NICU requirement, length of NICU stay, neonatal outcomes such as sepsis, RDS, ROP, TTN, NEC were compared between 70 pregnant women with CPR>5 th percentile and 35 pregnant women with CPR<5 th percentile.

Results: Gestational age at delivery was lower ($p<0,001$), fetal distress ($p<0,001$) and cesarean delivery rates ($p=0,032$) were higher in pregnant women with low CPR compared to the normal CPR group. In terms of neonatal outcomes, CPR was found to be associated with birth weight ($p<0,001$), 1st and 5 th minute APGAR score (p values; $p=0,006$, $p=0,005$, respectively), umbilical artery pH value ($p=0,013$), NICU requirement ($p=0,009$) and length of stay in NICU ($p=0,037$). There was no significant difference between the two groups in terms of neonatal morbidity ($p=0,111$).

Conclusion: Our study supports that low CPR Doppler measurement in growth restricted fetuses is associated with operative delivery due to fetal distress and adverse neonatal outcomes such as low APGAR score, low umbilical artery blood gas pH, and NICU admission. However, CPR is not a reliable indicator of neonatal morbidity.

Keywords: Fetal Growth Restriction, Doppler Ultrasonography, Fetal Distress, APGAR Score, Neonatal Intensive Care Units

10. KAYNAKLAR

1. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. Obstet Gynecol. Şubat 2021;137(2):16-28.
2. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brainstructure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. Şubat 2016; 594(4): 807-23.
3. Lees CC, Stampalija T, Baschat A ve ark. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. Ağustos 2020; 56(2):298-312
4. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Ağustos 2001; 108(8):830-4.
5. Monier I, Ancel PY, Ego A, Jarreau PH, Lebeaux C, Kaminski M ve ark. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017; 216(5):516.1-10.
6. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014; 36(2):86-98.
7. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213: 5-15.
8. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Derleme: Olumsuz perinatal sonuçların öngörülmesinde termde ölçülen fetal serebroplasental oranının kullanımının sistematik olarak gözden geçirilmesi. Plasenta. 2017; 54: 68 -75.
9. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019 Feb;133 (2): 97-109.
10. Unterscheider J, Daly S, Geary MP ve ark. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208 (4): 291–296.
11. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. Horm Res. 1998; 49(2):1-6.
12. Chappell LC, Enye S, Seed P ve ark. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension. 2008; 51(4):1002–1009.

13. Donner C, Liesnard C, Content J ve ark. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstetrics & Gynecology*. 1993; 82(4): 481-486.
14. Rode ve ark. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(6):1309-1315.
15. Shankar AH, Jahari AB,Sebayang SK ve ark. Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2008; 371(9608): 215-227.
16. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Cmaj*. 2008;179 (12):1263-8.
17. Diamond FB ve ark. Fetal growth programs future health: causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Adv Pediatr*. 2001; 48:245-72.
18. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008; 32 (3):161-5.
19. Mauldin JG, Newman RB. Neurologic morbidity associated with multiple gestation. *Female Patient*. 1998; 23(4): 27–46.
20. Williams MC, Brien WF, Nelson RN ve ark. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183: 1094-9.
21. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction -part 1. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29 (24):3977-87.
22. Yuval Yaron I, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger O. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. Eylül 2002; 22(9):778-82.
23. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982; 59(5): 624-32.
24. Levytska K, Higgins M, Keating S ve ark. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Perinatol*. 2017;34(5):451.
25. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN ve ark. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure: Consensus definition of FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Eylül 2016; 48(3): 333-9.

26. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M ve ark. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2):99-105.
27. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2001; 97(4):499-504.
- 28 Salomon LJ, Alfievic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T ve ark. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(6):715-23.
29. Salomon LJ, Alfievic Z, Berghella V ve ark. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jun; 59(6):840-856.
30. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol*. Aralık 1992; 80(6):1030-8.
31. Edelman SK. Understanding ultrasound physics: ESP Ultrasound Woodlands, Texas; 2012 July.
32. Doppler C. On the coloured light of the double stars and certain other stars of the heavens. *Proceedings of the Royal Bohemian Society of Sciences*. 1842; 2:103.
33. Ochi H, Suginami H, Matsubara K, Taniguchi H, Yano J, Matsuura S. Micro-bead embolization of uterine spiral arteries and uterine arterial flow velocity waveforms in the pregnant ewe. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995; 6: 272–276.
34. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen doppler transcutané. *Velocimétrie ultrasonore doppler*. 1975;213.
35. Maulik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP. Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry-A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160:1406-1407.
36. Alfievic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(11): Cd007529.
37. Khare M, Paul S, Konje J. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85: 922–928
38. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mart 2013; 41 (2)
39. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:23-26.

40. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. 2019; 53(4):465-72.

41. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206 (4):300-8.

42. Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK. Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 77(2):131-7.

43. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*.1991; 77(3): 365-369.

44. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Mar; 41 (2): 233–239.

45. Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.1995; 5(5): 328-333.

46. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus-a Doppler study. *Ultrasound in medicine & biology*. 1992; 18(1) : 33-37.

47. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR ve ark. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38(3):295-302.

48. Mari G ve ark. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000; 342: 9-14.

49. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar; 41 (2)

50. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ ve ark. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. 2018; 51(3):313-22).

51. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;165 (2) :141-155.

52. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005; 24(4):425-30.
53. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J ve ark. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(3):750-6.
54. Oakes MC, O'Donnell CM, Zhang F, Bruno AM. Performance of middle cerebral artery doppler for prediction of recurrent fetal anemia. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(25):8226-32.
55. Mpnteth C, Flood K, Pinnamaneni R ve ark. Abnormal cerebroplacental ratio is predictive of early childhood delayed neurpdevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019; 221(3):273.1-9.
56. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *Journal of perinatal medicine*. 2016; 44(2):249-256.
57. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1996(2):CD000034.
58. Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Society for Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(4):300.
59. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22(3):240-5.
60. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No.145. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;124:182-92.34
61. Golan A, Wolman I, Sagi J ve ark. Persistence of polyhydramnios during pregnancy-its significance and correlation with maternal and fetal complications. *Gynecol Obstet Invest*. 1994; 37 (1):18-20.
62. Zilberman Sharon N, Pekar-Zlotin M, Kugler N ve ark. Oligohydramnios: how severe is severe? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec; 35(25):5754-5760.
63. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(2):51- 55.
64. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol*. 2021; 138(1):35-9.

65. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, Da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F ve ark. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(2):298-312.
66. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 2020; 223(4):2-17.
67. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA ve ark. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 2011; 306: 2348-2358
68. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR ve ark. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1311–20.
69. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(2):16-28.
70. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(4):e155-64.
71. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion No. 713. American Collage of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 102-9.
72. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9526):1913-9.
73. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 1421-1425.
74. Abbas R, Hussain AJ, Al-Jumeily D, Baker T, Khattak A. Classification of fetal distress and hypoxia using machine learning approaches. *International Conference on Intelligent Computing.* 2018; 26 (4): 767-776.
75. Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S ve ark. A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134:399-408.
76. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F ve ark. Do APGAR scores indicate asphixia? *The Lancet.* 1982; 319(8270):494-496.
77. Jack N, Blechner MD. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36 (1): 3-12.
78. John WC, Johnson MD. Umbilical blood acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 1993; 36:1.

79. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ ve ark. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, The APGAR Score. *Pediatrics*. 2015; 136(4):819-22.
80. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(3):490-6.
81. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49(2):270-83.
82. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(5):758-62.
83. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(6):499-507.
84. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C ve ark. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194 (4):1042-9.
85. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999; 340 (16):1234-8.
86. Volpe JJ. Confusions in Nomenclature: ‘Periventricular Leukomalacia and White Matter Injury’-Identical, Distinct, or Overlapping? *J Pediatr Neurol*. Ağustos 2017; 73:3–6.
87. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. Periventricular Leukomalacia and Encephalopathy of Prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Mart 2008; 93(2):F153-61
88. Engorn B, Flerlage J. *The Harriet Lane Handbook*. 20th ed. 2014.
89. Inder T, Perlman J, Volpe J. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe’s *Neurology of the Newborn*. Philadelphia; 2018: 637–98.
90. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014; 3:76-88.
91. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Shaik NB, Bandiya P, Nnada D ve ark. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations- systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16 (8):e0255352.
92. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014; 35: 417-429.

93. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for latepreterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006; 118(3):1207-14.
94. Zanardo V, Simbi A, Franzoi M, Solda G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta paediatrica*. 2004; 93(5):643-7.
95. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn: possible delayed resorption of fluid at birth. *American Journal of Diseases of Children*. 1966; 111(4):380-5.
96. Kraybill En RD, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr*. Temmuz 1989;115(1):115-20
97. Sinkin CC, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990; 86:728.
98. Walsh MC ve ark. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006; 117: 52-56.
99. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Türk Pediatri Ars*. 2018; 53: 88-100.
100. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in Neonatal Care* 2021; 21:49-60.
101. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28:247-61.
102. Köstlin N, Vogelmann M, Spring B ve ark. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells from human cord blood modulate T-helper cell response towards an anti-inflammatory phenotype. *Immunology*. 2017; 152:89-101.
103. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Neonatal Necrotising enterocolitis. In *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17.basım. 2004; 590-2.
104. Bhatia J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis. *Chin Med J* 2010; 123:2759-65.
105. Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002; 770-91, 916-37.
106. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004; 24: 242-5.

107. Marsh VA, Young WO, Dunaway KK ve ark. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 829-33.
108. Lees BJ, Cabal LA. Increased blood pressure following pupillary dilatation with %2,5 phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatrics*. 1981; 68: 231-234.
109. Ozge Kahramanoglu ve ark. Cerebroplacental doppler ratio and perinatal outcome in late-onset foetal growth restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022; 42(5): 894-899.
110. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med*. 2005; 24: 1223–1228.
111. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly S. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J. Perinat. Med*. Mart 2016; 44(2):249-56
112. Arbeille P, Body G, Saliba E ve ark. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29:261-73.
113. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-toumbilical- artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1541-5.
114. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79:416-20.
115. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A ve ark. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:750-6.
116. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124-7.
117. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:287-96.
118. Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:303-10.

119. Melekoglu R, Yilmaz E, Yasar S, Hatipoglu I, Kahveci B, Sucu M. The ability of various cerebroplacental ratio thresholds to predict adverse neonatal outcomes in term fetuses exhibiting late-onset fetal growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2021; 49(2): 209-215.
120. Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM, Kumar S. Cerebroplacental ratio thresholds measured within 2 weeks before birth and risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:340–6.
121. Flatley C, Kumar S. Is the fetal cerebroplacental ratio better than the estimated fetal weight in predicting adverse perinatal outcomes in a low risk cohort? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* Temmuz 2019;32(14):2380-2386
122. Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral Doppler as determinants of adverse perinatal outcome after labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 713-717.
123. Flatley C, Greer RM, Kumar S. Magnitude of change in fetal cerebroplacental ratio in third trimester and risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Ekim 2017; 50(4): 514-519.
124. Kaufman P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1–7.
125. Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev.* 1981; 5:367–375.
126. Nayak P, Singh S, Sethi S, Som TK. Cerebroplacental Ratio Versus Nonstress Test in Predicting Adverse Perinatal Outcomes in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Prospective Observational Study. *Cureus.* Haziran 2022;14(6): 264-62.
127. Spinillo A, Gardella B, Bariselli S, Alfei A, Silini EM, Bello BD. Cerebroplacental Doppler ratio and placental histopathological features in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(3): 321–328
128. Regan J, Masters H, Warshak CR. Association between an abnormal cerebroplacental ratio and the development of severe pre-eclampsia. *Journal of Perinatology.* 2015; 35: 322-327.
129. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 618- 626.

130. Atabay I, Kose S, Cagliyan E ve ark. A prospective cohort study on the prediction of fetal distress and neonatal status with arterial and venous Doppler measurements in appropriately grown term fetuses. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296:721–730.

131. Warshak CR, Masters H, Regan J, DeFranco E. Doppler for growth restriction: the association between the cerebroplacental ratio and a reduced interval to delivery. *J Perinatol* 2015; 35: 332-337.

132. Dall Asta A ve ark. Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Nisan 2019; 53(4): 481-487

133. Chainarong N, Petpichetchian C. The relationship between intrapartum cerebroplacental ratio and adverse perinatal outcomes in term fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 228:82–86.

134. Jo JH, Choi YH, Wie JH, Ko HS, Park İY, Shin JC. Fetal Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in the severe small-for-gestationalage fetuses of late preterm and term. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61(2):202-208.

135. Bhattacharjee AK, Majumdar MK, Divya M. Cerebroplacental Ratio in Intrauterine growth restriction and perinatal outcome: *Sch. J. App. Med. Sci.* Nov 2017; 5(11C):4507-4511.

136. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, D'antonio F. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 793–798

137. Yılmaz C, Melekoğlu R, Özdemir H, Yaşar Ş. The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20:86-96.

138. Makhseed M, Jirous J, Ahmed MA, Viswanathan DL. Middle cerebral artery to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 71: 119-125.

139. Babic I, Alameri S, Tulbah M, Moretti F, Kurdi W. Cerebroplacental ratio and its association with adverse perinatal outcomes in early and late onset intrauterine growth restriction (IUGR). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(1): 149.

140. Ray O. Bahado-Singh RO ve ark. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction: *Am J Obstet Gynecol.* 1988: 180-3:750-756

141. Akolekar R, Ciobanu A, Zingler E ve ark. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Temmuz 2019;221(1):65.1-18
142. Fu J, Olofsson P. Relations between fetal brain-sparing circulation, oxytocin challenge test, mode of delivery and fetal outcome in growth-restricted term fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 227-230.
143. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, Ortiz JU, Crispi F, Gratacós E. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for- gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 533-540.
144. Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P, Hecher K. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51: 381-386.
145. Flatley C, Kumar S. Is the fetal cerebroplacental ratio better than the estimated fetal weight in predicting adverse perinatal outcomes in a low risk cohort? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 32(14): 1–7.
146. Zdanowicz JA, Disler M, Gerull R, Raio L, Surbek D. Is the Cerebro-Placental Ratio Sufficient to Predict Adverse Neonatal Outcome in Small for Gestational Age Fetuses > 34 Weeks of Gestation? *Reprod. Med.* 2021; 2, 2–11.
147. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM ve ark. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 288.1-5.