



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Saglik Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLGULARINDA
TAHMİNİ FETAL AĞIRLIK VE ABDOMİNAL ÇEVRE BÜYÜME
VELOSİTESİNİN PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ
PREDİKTİF DEĞERİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Dr. Seda Pekcan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLGULARINDA
TAHMİNİ FETAL AĞIRLIK VE ABDOMİNAL ÇEVRE BÜYÜME
VELOSİTESİNİN PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ
PREDİKTİF DEĞERİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Dr. Seda Pekcan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar Kumru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle hastane başhekimimiz; aynı zamanda tüm uzmanlık eğitimimiz boyunca mesleğine olan tutkusuyla bizleri eğiten ve bizlere her daim örnek olan çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Tüm uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca yanımda olan, desteğini ve yardımlarını her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren çok kıymetli tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Pınar KUMRU'ya,

Tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen Perinatoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Mucize ERİÇ ÖZDEMİR'e,

Aldığım uzmanlık eğitimim boyunca, mesleki bilgi, beceri ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, asistanları ve meslektaşları olmaktan gurur duyduğum çok değerli Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hocalarıma, uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca ilk günden beri her an birlikte güldüğüm, birlikte zorluklarla mücadele ettiğim Dr. Zeycan Aytaş'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sonsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, yıllarca süren eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan çokça sabır ve fedakarlık gösteren, beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde benden daha çok emeği olan, başarılarımın asıl mimarları canım annem, babam ve kardeşime,

Bu süreçte bana sabırla ve sevgisiyle destek olan, her türlü zorluğu aşabilmemi sağlayan, her zaman beni motive eden, hayatı paylaştığım yol arkadaşım canım eşim Enhar Pekcan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Seda Pekcan

İstanbul - 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TERMİNOLOJİ	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖNEMİ.....	5
2.3. FİZYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ	6
2.3.1. Normal Fetal Büyüme	6
2.3.2. Plasental Fizyoloji ve FGR Patofizyolojisi.....	7
2.4. ETİYOLOJİ	7
2.4.1. Maternal Nedenler	7
2.4.2. Fetal Nedenler.....	8
2.4.3. Plasental Nedenler	9
2.5. SINIFLANDIRMA	9
2.5.1. Zamanlamaya göre (Erken ve Geç Başlangıçlı FGR)	9
2.5.2. Biyometrik ölçüme göre (Simetrik ve Asimetrik FGR)	10
2.6. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI TANISI.....	11
2.6.1. Gebelik Haftasının Belirlenmesi	11
2.6.2. Uterus Fundus Yüksekliğinin Ölçümü	12
2.6.3. Fetal Biyometrik Ölçüm	12
2.6.4. Büyüme Eğrileri.....	12
2.6.5. Fetal Büyüme Velositesi.....	14
2.6.6. Doppler Ultrasonografik Değerlendirme	15
2.6.6.a Umblikal Arter (UA) Doppler Ultrasonografi.....	15
2.6.6.b Uterin Arter (UTA) Doppler Ultrasonografi.....	16

2.6.6.c. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler Ultrasonografi ve Serebroplasental Oran (CPR)	17
2.6.7. Plasentanın Ultrasonografik Değerlendirilmesi.....	18
2.7. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞINDA YÖNETİM VE İZLEM	18
2.7.1. Fetal İyilik Halinin Belirlenmesi	19
2.7.1.a Fetal Hareketler	19
2.7.1.b Kardiyotokografi	19
2.7.1.c. Biyofizik Profil	20
2.7.1.d Doppler Ultrasonografi.....	20
2.7.1.e Amniyon Sıvı Değerlendirilmesi.....	21
2.7.2. Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığında Yönetim ve İzlem.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

AC	: Abdominal Çevre (Abdominal Circumference)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği)
AEDF	: Absent End-Diastolic Flow (Diastol Sonu Akım Kaybı)
AFI	: Amniotic Fluid Index (Amniyotik Sıvı İndeksi)
AGA	: Appropriate for Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Uygun)
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration (Yenidoğan Vitalite Değerlendirme Skoru)
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altı Alan)
BPD	: Biparietal Diameter (Biparietal çap)
BPP	: Biophysical Profile (Biyofizik profil)
CPR	: Cerebro-Plasental Ratio (Serebroplasental Oran)
CRL	: Crown Rump Length (Baş popo uzunluğu)
CST	: Contraction Stress Test (Kontraksiyon Stres Testi)
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DV	: Duktus Venozus
EFW	: Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)
FGR	: Fetal Growth Restriction (Fetal Gelişim Kısıtlılığı)
FHR	: Fetal Heart Rate (Fetal Kalp Atım Hızı)
FL	: Femur Length (Femur uzunluğu)
GH	: Gestasyonel Hafta
HC	: Head Circumference (Kafa çevresi)
IGF	: Insulin-like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IOM	: Institute of Medicine
ISUOG	: The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (Uluslararası obstetrik ve jinekolojik ultrasonografi derneği)
IVF	: In Vitro Fertilization (Tüp Bebek)
IVK	: İntraventriküler Kanama
MCA	: Middle Cerebral Artery (Orta serebral arter)

NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü)
NST	: Non Stres Test
OI	: Ovulasyon İndüksiyonu
PI	: Pulsatility Index (Pulsatilite İndeksi)
PPROM	: Preterm Premature Rupture of Membranes (Preterm Erken Membran Rüptürü)
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Kraliyet Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji)
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
REDF	: Reversed End-Diastolic Flow (Ters Diyastol Sonu Akımı)
SAT	: Son Adet Tarihi
SGA	: Small for Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Küçük)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SMFM	: Society for Maternal Fetal Medicine (Maternal Fetal Tıp Derneği)
SOGC	: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Kanada Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği)
UA	: Umbilikal Arter
USG	: Ultrasonografi
UTA	: Uterin Arter
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Klavuzların Önerdiği Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGR) ve Gestasyonel Yaşa göre Küçük Fetüs (SGA) Tanımlamaları.....	5
Tablo 2: Delphi Konsensusu Fetal Gelişim Kısıtlılığı Kriterleri	5
Tablo 3: Erken ve Geç Başlangıçlı FGR Olgularının Özellikleri	10
Tablo 4: Maternal Sosyodemografik ve Obstetrik Özgemiş Özelliklerinin Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri	27
Tablo 5: Maternal Sosyodemografik ve Obstetrik Özgemiş Özelliklerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri	27
Tablo 6: Maternal Özgeçmiş Özelliklerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri.....	28
Tablo 7: Obstetrik Özelliklerin Sıklık ve Yüzde Değerleri.....	29
Tablo 8: Ultrasonografi Bulgularının Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri	31
Tablo 9: Ultrasonografi Bulgularının Sıklık ve Yüzde Değerleri.....	32
Tablo 10: Doğum ve Yenidoğan Bilgilerinin Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri	33
Tablo 11: Doğum ve Yenidoğan Bilgilerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri.....	33
Tablo 12: Olumsuz Perinatal Sonuç Olan ve Olmayan Gebeliklerde Maternal ve Obstetrik Özelliklerin Karşılaştırılması	36
Tablo 13: Olumsuz Perinatal Sonucu Öngörmeye EFW ve AC Büyüme Velositelerinin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri	41
Tablo 14: Olumsuz Perinatal Sonucu Öngören Değişkenlerin Çok Değişkenli Hiyerarşik Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi.....	42
Tablo 15: EFW Büyüme Velositesine Göre Olumsuz Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması.....	43
Tablo 16: AC Büyüme Velositesine Göre Olumsuz Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: EFW Büyüme Velositesinin ROC Eğrisi	40
Şekil 2: AC Büyüme Velositesinin ROC Eğrisi	40



ÖZET

GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLGULARINDA TAHMİNİ FETAL AĞIRLIK VE ABDOMİNAL ÇEVRE BÜYÜME VELOSİTESİNİN PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Amaç: Çalışmamızın temel amacı, geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) ile komplike gebeliklerde tahmini fetal ağırlık (EFW) ve abdominal çevre (AC) büyüme hızlarının olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olup, çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2023- Aralık 2024 tarihleri arasında doğumu gerçekleştiren geç başlangıçlı FGR tanısı almış gebelikler incelenmiştir. Geç başlangıçlı FGR tanısı için kriterler 32. gebelik haftasının üzerinde tanı alma ve tanı anında EFW ve/veya AC ölçümlerinin 10. persentilin altında olması olarak belirlenmiştir. 19-40 yaş arası ve gestasyonel haftası ilk trimester USG ile teyitlenmiş olan 370 tekil gebelik çalışmaya dahil edilmiştir. Büyüme velositesi, 30–37. gebelik haftaları arasında, en az 14 gün ve en fazla 35 gün arayla yapılmış iki ardışık ultrasonografi ölçümünden elde edilen biyometrik verilerden her iki ölçüm arasındaki farkın gün cinsinden süreye bölünerek hesaplanmıştır. Olumsuz perinatal sonuçlar “neonatal ölüm, 5.dk APGAR skorunun 7’nin altında olması, kord pH değerinin 7.1’in altında olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, intraventriküler kanama ve respiratuar distress” kriterlerinden en az birinin meydana gelmesi olarak tanımlanmıştır. Hesaplanan büyüme velositeleri ile birlikte diğer ultrasonografik parametrelerin, maternal sosyodemografik ve özgeçmiş özelliklerin olumsuz perinatal sonuçları öngörmedeki etkinliği değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 370 geç başlangıçlı FGR olgusunun %28.6’sında olumsuz perinatal sonuç izlendi. EFW büyüme velositesi ≤ 125 g/hafta ve AC büyüme velositesi ≤ 5.5 mm/hafta olan olgularda yenidoğan yoğun bakım

gereksinimi, RDS ve hipoglisemi gibi olumsuz perinatal sonuçlar daha sık görüldü ($p<0.001$). Ayrıca anormal umbilikal arter Doppler bulguları, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve erkek fetal cinsiyet, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı ilişkili bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, fetal büyüme velositesinde izlenen düşüşün, olumsuz perinatal sonuçlar açısından önemli bir risk göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Bu durum, tek seferlik biyometrik ölçümlerin ötesinde fetal büyüme velositesinin izlenmesinin klinik değerini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Velositesi, Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGR), Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı, Gestasyonel Yaşa Göre Küçük Bebek (SGA), Gebelik Sonuçları, Prenatal Ultrasonografi

ABSTRACT

THE PREDICTIVE VALUE OF ESTIMATED FETAL WEIGHT AND ABDOMINAL CIRCUMFERENCE GROWTH VELOCITIES FOR PERINATAL OUTCOMES IN LATE-ONSET FETAL GROWTH RESTRICTION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Objective: The primary aim of our study was to investigate the association between estimated fetal weight (EFW) and abdominal circumference (AC) growth velocities and adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated by late-onset fetal growth restriction (FGR).

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective cohort study, and it included pregnancies diagnosed with late-onset FGR and delivered between January 2023 and December 2024 at the Health Sciences University Zeynep Kamil Women and Childrens Diseases Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology. Late-onset FGR was diagnosed as the EFW and/or AC measured below the 10th percentile after 32 weeks of gestation. Growth velocity was calculated using two consecutive ultrasound measurements performed between 30 and 37 weeks of gestation, with an interval of at least 14 and at most 35 days apart, by dividing the difference between the two measurements by the number of days between them. Adverse perinatal outcomes were defined as the presence of at least one of the following: neonatal death, 5th-minute APGAR score <7 , umbilical cord pH <7.1 , admission to neonatal intensive care unit (NICU), intraventricular hemorrhage, or respiratory distress syndrome (RDS). The predictive value of calculated growth velocities, ultrasonographic parameters, maternal sociodemographic and clinical characteristics on adverse perinatal outcomes was analyzed.

Results: Adverse perinatal outcomes were observed in 28.6% of the 370 included cases. NICU admission, RDS, and hypoglycemia were significantly more frequent in fetuses with EFW growth velocity ≤ 125 g/week and AC growth velocity ≤ 5.5 mm/week ($p < 0.001$). Additionally, abnormal umbilical artery Doppler findings,

hypertensive disorders of pregnancy, and male fetal sex were significantly associated with adverse perinatal outcomes.

Conclusion: Our findings demonstrated that decreased fetal growth velocity is an important risk indicator for adverse perinatal outcomes. This highlights the clinical value of monitoring growth velocity rather than relying solely on single biometric measurements.

Keywords: Growth Velocity, Fetal Growth Restriction (FGR), Late-Onset Fetal Growth Restriction, Small for Gestational Age (SGA), Pregnancy Outcome, Prenatal Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal gelişim kısıtlılığı (Fetal Growth Restriction, FGR), fetüsün genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanır (1). FGR'nin etiyolojisinde maternal, fetal ve plasental faktörler rol oynar (2). Bu durumun temelinde genellikle yetersiz uteroplasental perfüzyon yer almakta olup, fetüse yeterli oksijen ve besin desteği sağlanamaz ve fetal gelişim kısıtlılığına yol açar; bu da nihayetinde perinatal morbidite ve mortalite riskini artırır (2).

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) olan fetüsler sıklıkla gestasyonel yaşa göre küçük (Small for Gestational Age, SGA) doğar ve bu yenidoğanlar; ölü doğum, neonatal ölüm, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, nöbetler, sepsis, respiratuar distres sendromu gibi kısa vadeli risklerin yanı sıra, çocuklukta nörolojik ve bilişsel gelişim bozuklukları, yetişkinlikte ise endokrin ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadeli sağlık sorunları açısından da artmış risk taşır (3-6). Bu nedenle fetal gelişim kısıtlılığının zamanında ve doğru tanımlanması klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir.

Fetal gelişim kısıtlılığının en uygun tanımı hala tartışmalı olup hem konstitüsyonel düşük doğum ağırlıklı bebekleri dışlayacak hem de büyüme potansiyelini karşılamayan normal doğum ağırlıklı fetüsleri gözden kaçırmayacak bir tanım arayışı devam etmektedir. Böylece risk altındaki fetüslerin daha doğru bir şekilde tanımlanması hedeflenmektedir. FGR konusunda uluslararası bir uzmanlar ekibi, Delphi yöntemi kullanarak, risk altındaki fetüsü daha iyi tanımlayan ve fizyolojik düşük doğum ağırlıklı bebeklerden ayırt eden bir FGR tanımının oluşturulması için bir çalışma gerçekleştirmiştir (7). Delphi konsensusu ile fetal gelişim kısıtlılığının tanımlanmasına yönelik yeni bir yaklaşım geliştirilmiş, tanıda yalnızca tek seferlik ölçümler yerine fetal büyüme dinamiğini esas alan kriterlerin kullanılması önerilmiştir (7). Özellikle geç başlangıçlı FGR (≥ 32 . hafta) olgularında, fetal gelişim yavaşlamasını saptamak için büyüme velositesi giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu grup hastalarda, Doppler bulguları ve biyometrik ölçümler sıklıkla normal sınırlar içinde olup, bu durum FGR tanısını geciktirebilmekte veya tanının gözden kaçmasına neden olabilmektedir (8). Bu nedenle fetal büyüme velositesinin

değerlendirilmesi, geç başlangıçlı FGR tanısında giderek daha önemli bir parametre haline gelmiştir (8).

Kennedy ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmada gestasyonel yaşa göre uygun ağırlıklı (Appropriate for Gestational Age, AGA) bebeklerde 20–36 haftalar arasında tahmini fetal ağırlık (Estimated Fetal Weight, EFW) ve abdominal çevre (Abdominal Circumference, AC) büyüme hızındaki azalmaların, düşük serebroplasental oran (Cerebroplasental Ratio, CPR), neonatal asidoz, düşük yenidoğan yağ oranı ve düşük plasental ağırlık gibi plasental yetersizlik göstergeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (9). Benzer şekilde, Stampalija ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları çalışmada fetal büyüme hızının 100 g/haftadan az olmasının, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

Cavallaro ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada abdominal çevre (AC) büyüme hızı, tahmini fetal ağırlık ve serebroplasental oran gibi parametrelerle birlikte kullanıldığında olumsuz perinatal sonuçların öngörülmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu yaklaşımın düşük riskli populasyonlarda sınırlı fayda sağladığı öne sürülmüştür (12). Ciobanu ve arkadaşları ise 2019 yılında yayınladıkları çalışmada özellikle 32–36 hafta arasındaki büyüme hızının, doğumdan sonraki SGA tanısını öngörmede tahmini ağırlıktan daha fazla katkı sağlamadığını ifade etmişlerdir (13).

Mevcut literatür göz önüne alındığında, büyüme velositesinin FGR tanısında ve olumsuz perinatal sonuçların öngörülmesinde ne ölçüde etkili olduğu hâlâ netlik kazanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada geç başlangıçlı FGR olgularında AC ve EFW büyüme velositesinin, olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Fetal gelişim kısıtlılığı (Fetal Growth Restriction, FGR), obstetrik izlemin en kritik konularından biri olup, perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (8). Fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüsler sıklıkla gestasyonel yaşa göre küçük (Small for Gestational Age, SGA) doğar ve bu yenidoğanlar; hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sağlık sorunları açısından artmış risk taşır (3-6). Bu nedenle fetal gelişim kısıtlılığının zamanında ve doğru tanımlanması, klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir.

2.1. TERMİNOLOJİ

Fetal gelişim kısıtlılığı, fetüsün genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanır (1). Ancak bu tanımdaki sorun her bir fetüse ait ideal olarak belirlenmiş büyüme potansiyelinin bilinemeyecek olmasıdır. Literatürde farklı kılavuzlarda farklı tanımlamalar yapılmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan tanım, tahmini fetal ağırlığın (Estimated Fetal Weight, EFW) veya fetal abdominal çevrenin (Abdominal Circumference, AC) gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olmasıdır (1). FGR ile komplike olan gebelikler, tanı haftasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Tanının 32. gebelik haftasından önce konması erken başlangıçlı, sonra konması ise geç başlangıçlı FGR olarak tanımlanır (14).

Fetal gelişim kısıtlılığından farklı bir diğer kavram da “gestasyonel yaşa göre küçük (Small for Gestational Age, SGA) fetüs” kavramıdır. SGA, gebelik yaşına göre küçük bebekleri tanımlamak için kullanılan bir terim olup, genellikle tahmini fetal ağırlığın veya doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması durumunu ifade eder (15,16). Her SGA fetüs FGR değildir ve her FGR fetüs de SGA olmayabilir. SGA fetüslerin büyük bir kısmı yapısal olarak küçüktür, altta yatan patolojik bir gelişim bozukluğu bulunmaz, bir başka deyiş ile genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyellerine ulaşmışlardır (8). Buna karşılık bazı fetüsler populasyon standart eğrilerinde normal persentiller içinde yer almalarına rağmen (Appropriate for Gestational Age, AGA) genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyellerine ulaşamaz ve FGR olarak değerlendirilir (8).

The American College of Obstetricians and Gynecology (ACOG) ve Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), fetal gelişim kısıtlılığını tahmini fetal ağırlığın veya fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmıştır (15,17). SGA ise doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmıştır (15,17).

The International Society of Ultrasound Obstetrics and Gynecology (ISUOG), Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) ve Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) klavuzları ise fetal büyümenin dinamik bir süreç olduğunu, bu nedenle FGR tanısı için tek bir biyometrik parametrenin yeterli olmayacağını vurgulamaktadır (16,18,19). Klavuzların önerdiği FGR ve SGA tanımlamaları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Fetal gelişim kısıtlılığının en uygun tanımı hâlâ tartışmalı olup, hem konstitüsyonel düşük doğum ağırlıklı bebekleri dışlayacak hem de büyüme potansiyelini karşılamayan, normal doğum ağırlıklı fetüsleri gözden kaçırmayacak bir tanım arayışı devam etmektedir (15). Böylece risk altındaki fetüslerin daha doğru bir şekilde tanımlanması hedeflenmektedir. FGR konusunda uluslararası bir uzman ekibi, Delphi yöntemi kullanarak, risk altındaki fetüsü daha iyi tanımlayan ve fizyolojik düşük doğum ağırlıklı bebeklerden ayırt eden bir FGR tanımının oluşturulması için bir çalışma gerçekleştirmiştir (6). Delphi konsensusu ile fetal gelişim kısıtlılığının tanımlanmasına yönelik yeni bir yaklaşım geliştirilmiş, tanıda yalnızca tek seferlik ölçümler yerine fetal büyüme dinamiğini esas alan kriterlerin kullanılması önerilmiştir (6). Gordijn ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları ve 56 uzmanın bir araya gelerek oluşturdukları Delphi konsensusu fetal gelişim kısıtlılığı kriterleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1: Klavuzların Önerdiği Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGR) ve Gestasyonel Yaşa göre Küçük Fetüs (SGA) Tanımlamaları

	SGA	FGR
ACOG	Doğum ağırlığı <10.pers	EFW <10.pers
SMFM	Doğum ağırlığı <10.pers	EFW ve/veya AC <10.pers
RCOG	Doğum ağırlığı veya EFW ve/veya AC <10.pers	EFW ve/veya AC<3.p EFW ve/veya AC<10.p+ anormal Doppler
ISUOG	EFW ve/veya AC <10.pers	EFW ve/veya AC<3.p EFW ve/veya AC<10.p+ anormal Doppler
SOGC	EFW ve/veya AC <10.pers	EFW ve/veya AC<3.p EFW ve/veya AC<10.p+ anormal Doppler

Tablo 2: Delphi Konsensusu Fetal Gelişim Kısıtlılığı Kriterleri

Erken Başlangıçlı FGR	Geç Başlangıçlı FGR
Tanı <32. GH Doğum <34. GH (Konjenital anomalilerin yokluğunda)	Tanı ≥32. GH Doğum ≥34. GH (Konjenital anomalilerin yokluğunda)
AC/EFW <3.pers veya UA-AEDF	AC/EFW <3.pers
Veya	Veya aşağıdakilerden en az 2 tanesi
1. AC/EFW <10.pers ve	1. AC/EFW <10.pers
2. UA-PI >95.pers veya	2. UA-PI >95.pers ve/veya CPR <5.pers
3. UTA-PI >95.pers	3. AC/EFW persentilinde ≥2 kuartil düşüş

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Kullanılan tanıma ve incelenen popülasyona bağlı olarak FGR'nin insidansı değişiklik göstermektedir (20). Gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin yaklaşık %3–9'u FGR ile komplike olurken, düşük ve orta gelir seviyesindeki ülkelerde bu oran %25'e kadar çıkabilmektedir (20). Buna karşılık, tanımı gereği SGA insidansı yaklaşık %10 civarındadır ve bu oran yalnızca kısmen FGR ile örtüşmektedir (20).

Erken başlangıçlı FGR'nin prevalansı geç başlangıçlı FGR'ye göre çok daha düşüktür (%0,5–1), ancak klinik etkisi büyüktür çünkü mortalite ve morbidite oranları yüksektir (20). Geç başlangıçlı FGR ise daha düşük mortalite ve morbidite oranları ile

ilişkili olmakla birlikte, daha yüksek insidansı nedeniyle önemli sayıda olumsuz perinatal sonuca yol açmaktadır (20).

Fetal gelişim kısıtlılığı olgularında preeklampsi, plasenta dekolmanı ve spontan preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarının gelişme riski anlamlı düzeyde artmaktadır (8). En ciddi komplikasyonu ölü doğum olup, tahmini fetal ağırlık persentili azaldıkça bu risk daha da belirgin şekilde yükselmektedir (21). FGR, prematürite ile birlikte bulunduğu perinatal mortalite riski iki ila beş kat artmakta ve perinatal sonuçlar belirgin şekilde kötüleşmektedir (22). Fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüsler sıklıkla SGA doğar ve bu yenidoğanlar; ölü doğum, neonatal ölüm, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, nöbetler, sepsis, respiratuar distres sendromu gibi kısa vadeli risklerin yanı sıra, çocuklukta nörolojik ve bilişsel gelişim bozuklukları, yetişkinlikte ise endokrin ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadeli sağlık sorunları açısından da artmış risk taşır (3-6). Bu nedenle FGR, hem antenatal dönemde hem de doğum sonrası izlem ve müdahale gerektiren yüksek riskli bir durum olarak kabul edilmektedir.

2.3. FİZYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

2.3.1. Normal Fetal Büyüme

Fetal gelişim, üç fazda incelenir. İlk faz, 16. gebelik haftasına kadar hiperplazinin ön planda olduğu dönemi kapsar ve hücre sayısında hızlı artış ile karakterizedir. İkinci faz, 32. gebelik haftasına kadarki dönemi kapsar ve bu dönemde hem hücresel hiperplazi hem de hipertrofi birlikte izlenir. Üçüncü faz ise 32. haftadan sonra başlar, bu dönemde hipertrofi baskın hale gelir, bu faz boyunca fetal yağ ve glikojenin çoğu depolanır ve fetüsün ağırlığının büyük kısmı bu fazda kazanılır (23).

Fetal gelişim, maternal, plasental ve çevresel faktörlerden etkilenirken, fetal büyüme potansiyelini belirleyen temel unsur genomdur. Fetal büyüme ve kilo alımının regülasyonunda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (Insulin-like Growth Factor, IGF) önemli bir rolü vardır. IGF-I ve IGF-II hem fetal dokulardan hem de plasentadan salgılanır ve hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcılarıdır. Değişen glikoz seviyeleri fetal büyümeyi insülin ve IGF'ler aracılığı ile etkiler. Fetal büyüme ile ilişkili özellikle adipoz dokudan kaynaklı farklı hormonlar tanımlanmıştır.

Bu hormonlar adipokinler olarak bilinir ve obezite geninin protein ürünü olan leptini içerir. Fetal leptin konsantrasyonları gebelik boyunca artar ve hem doğum ağırlığı hem de yenidoğan yağ kütlesi ile koreledir (23).

2.3.2. Plasental Fizyoloji ve FGR Patofizyolojisi

Normal bir gebeliğin sağlıklı gelişimi için plasental yatakta bulunan spiral arterlerin, ekstrasvillöz trofoblastların invazyonu ile gebeliğe özgü fizyolojik değişikliklere uğraması gerekir. Spiral arterlerin desidua ve myometrial kısımlarında meydana gelen bu değişiklikler ile damar lümeni genişler ve spiral arterler düşük dirençli ve yüksek akımlı uteroplakental damarlara dönüşür. Bu fizyolojik adaptasyon uteroplakental dolaşımı artırır ve villöz yapılar aracılığıyla fetüse yeterli oksijen ve besin transferi sağlanır (24).

Fetal gelişim kısıtlılığı, gebelikteki bu fizyolojik adaptasyon sürecinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Erken fetal gelişim kısıtlılığında temel mekanizma, yetersiz trofoblastik invazyon nedeniyle spiral arter dönüşümünün tamamlanamaması ve uteroplakental perfüzyonun azalmasıdır. Geç fetal gelişim kısıtlılığı ise plasentasyon normal olmasına rağmen villöz maturasyon bozukluğu sonucu fetüse yeterli oksijen ve besin sağlanamaması ile gelişir (25).

2.4. ETİYOLOJİ

Fetal büyüme kısıtlılığının etiyojisi multifaktöriyeldir ve maternal, fetal ve plasental faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkar (2).

2.4.1. Maternal Nedenler

Maternal nedenler, uteroplakental perfüzyonu azaltarak, oksijen taşıma kapasitesini azaltarak, kan hacmini azaltarak, beslenme yetersizliği, ilaç ve teratojen maruziyeti ile fetal gelişim kısıtlılığına neden olabilir (25). Tüm gebeler, ilk antenatal ziyarette FGR risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (18).

Fetal gelişim kısıtlılığı ile güçlü şekilde ilişkili maternal faktörlerin başında kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet (özellikle vasküler tutulum varsa), sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu ve kronik böbrek hastalıkları gelir (26-30). Ayrıca ileri anne yaşı (≥ 40), düşük vücut kitle indeksi (VKİ

<18.5 kg/m²) veya gebelikte önerilenden az kilo alımı, geçirilmiş bariatrik cerrahi öyküsü, nulliparite ve uterin anomaliler FGR riskini artıran maternal özelliklerdendir (31-36).

Fetal gelişim kısıtlılığı gelişme riski, özellikle önceki gebeliklerde benzer olumsuz perinatal sonuçların varlığı ile artar. Önceki gebelikte FGR öyküsü, sonraki gebelikte FGR riskini yaklaşık 8 kat artırmaktadır (37). Önceki gebelikte preeklampsi, plasenta dekolmanı ve ölü doğum öyküsü de FGR riskini belirgin olarak yükseltir (38,39).

Antenatal dönemde ise risk faktörlerinin başında gebeliğin hipertansif hastalıkları gelir. Preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (25). Her iki durumun patofizyolojisinde yetersiz trofoblastik invazyon yer aldığı için preeklampsi olgularında FGRye sık rastlanması şaşırtıcı değildir (40). Preeklampsi ne kadar erken gebelik haftalarında ortaya çıkarsa ve ne kadar şiddetliyse FGR gelişme riski de o kadar yüksektir (40).

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde, plasental implantasyon anormallikleri nedeniyle riskin yaklaşık 1,5 kat arttığı bildirilmektedir (41). Sigara kullanımı en önemli önlenebilir risk faktörlerinden biridir ve günlük sigara tüketimine bağlı olarak risk iki katına kadar çıkabilir (18). Birçok ilaç; antineoplastikler, antikonvülsanlar, beta blokörler ve steroidler doğum ağırlığında azalmaya neden olabilir (2).

2.4.2. Fetal Nedenler

Fetal gelişim kısıtlılığına neden olan fetal nedenler; kromozomal anomaliler, genetik hastalıklar, yapısal anomaliler, konjenital enfeksiyonlar ve çoğul gebeliktir (25). FGR olgularında kromozom anomalisi oranı %5-20 arasında bildirilmektedir (25). Yapısal anomalisi olan ve erken gebelik haftalarında başlayan FGR olgularında kromozomal anomali riski artar (25). Trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu) ve trizomi 13 (Patau sendromu) en sık rastlanan kromozomal anomalilerdir. Rubenstein Taybi, Russell-Silver, Dubowitz, Seckel, Bloom, Smith Lemli Opitz, Fanconi ve Prader Willi gibi sendromlar da FGR ile ilişkilendirilmiştir (42).

Konjenital malformasyonlar, FGR vakalarının %1-2'sine neden olmaktadır (42). Bunların içinde konjenital kalp hastalığı, omfalosel, gastroşisiz konjenital diyafragma hernisi ve anensefali gibi durumlar yer almaktadır (42). Çoklu anomalilerin varlığında risk artmaktadır (43).

İntrauterin enfeksiyonlar, fetal gelişim kısıtlılığı olgularının %5 ile 10'undan sorumludur (42). En sık görülen viral ajanlar sitomegalovirüs (CMV), rubella, insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve varicella zosterdir (44). Malarya ve toksoplazma gibi protozoal enfeksiyonlar ise endemik bölgelerde FGR nedenleri arasında bulunmaktadır (44).

Çoğul gebeliklerde FGR sıklığı tekil gebeliklere kıyasla daha fazladır ve fetüs sayısı arttıkça risk artar. Koryonisite önemlidir, monokoryonik ikiz gebeliklerde selektif FGR oranı %20, dikoryonik ikiz gebeliklerde %10 dolaylarında bildirilmektedir (25).

2.4.3. Plasental Nedenler

Plasental yetmezlik, fetal gelişim kısıtlılığının en önde gelen nedenidir. Bu tip plasentaların çoğu hacim olarak küçüktür ve kordonları eksentrik yerleşimlidir (45). Küçük plasenta hacmi ve yüzey alanı da fetal besin ve oksijen taşınımını sınırlayarak FGR gelişimine katkıda bulunur (45). Plasenta anomalileri (bilobata veya circumvallate plasenta, dekolman, koriyoanjiom, hemanjiom) ve umbilikal kord anomalilerinin (velamentöz veya marjinal kord insersiyonu) FGR ile ilişkisi net bir şekilde bildirilmiştir (46).

2.5. SINIFLANDIRMA

2.5.1. Zamanlamaya Göre (Erken ve Geç Başlangıçlı FGR)

FGR ile komplike olan gebelikler, tanı haftasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Tanının 32. gebelik haftasından önce konduğu veya 34. gebelik haftasından önce doğurtulan olgular erken başlangıçlı, tanının 32. gebelik haftasından sonra konduğu ve 34. gebelik haftasından sonra doğurtulan olgular ise geç başlangıçlı FGR olarak tanımlanır (14). Gordijn ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları ve 56 uzmanın bir araya gelerek oluşturdukları Delphi konsensusuna göre erken ve geç

başlangıçlı FGR kriterleri Tablo 2’de sunulmuştur (7). Erken ve geç başlangıçlı FGR, oluşum mekanizmaları, gebeliklerin yönetimi ve prognozları açısından birbirinden tamamen farklı durumlardır. Erken başlangıçlı FGR patofizyolojisinde yetersiz trofoblastik invazyon vardır, fetüsün hemodinamik uyumu öngörülebilir bir seyir izler, erken doğurtulur, mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Geç başlangıçlı FGR’de ise villöz maturasyonda sorun vardır ve fetüsün hipoksiye daha hassas olduğu ileri gebelik haftalarında akut hipoksik sonuçlara yol açabilir (47). Erken ve geç başlangıçlı FGR olgularının özellikleri Tablo 3’te sunulmuştur (25,47).

Tablo 3: Erken ve Geç Başlangıçlı FGR Olgularının Özellikleri		
	Erken FGR	Geç FGR
Tanı Haftası	<32. GH	≥32. GH
Sıklık	%0,5-1	%5-10
Preeklampsi	%60	%15
Etiyoloji	Plasental yetmezlik, vasküler patoloji	Beslenme yetersizliği, çevresel faktörler
Patoloji	Yetersiz trofoblastik invazyon	Villöz maturasyon bozukluğu
UA, UTA	Patolojik	Çoğunlukla normal
Amniyon Sıvısı	Oligohidramniyoz	Çoğunlukla normal
Sistemik Vasküler Uyum	Anormal DV, MCA, Ao	Anormal MCA, CPR
Fetal Hipoksi	Kronik ve akut	Akut
Perinatal Risk	Yüksek	Orta
Klinik Seyir	Hipoksiye yüksek tolerans öngörülebilir seyir	Hipoksiye düşük tolerans klinik seyir öngörü zayıf
Sorun	Yönetim, doğum zamanlaması	Tanı

2.5.2 Biyometrik ölçüme göre (Simetrik ve Asimetrik FGR)

Fetal gelişim kısıtlılığı, fetal biyometrik ölçümlere dayanarak simetrik ve asimetrik gelişim kısıtlılığı olarak sınıflandırılabilir. Simetrik gelişim kısıtlılığında fetusun tüm biyometrik ölçümleri küçüktür. Simetrik FGR, gelişim kısıtlılığına neden

olan etkenin erken gebelik haftalarından itibaren etkili olduğu durumlarda ortaya çıkar. Asimetrik gelişim kısıtlılığında ise fetusların AC'leri, baş çevrelerine (Head Circumference, HC) kıyasla daha küçüktür (AC/HC oranı azalır), daha ileri gebelik haftalarında etkilenim söz konusudur (48). Asimetrik FGR'nin daha çok plasental yetmezlikten, simetrik FGR'nin ise fetusa ait yapısal, kromozom veya enfeksiyöz nedenlerden kaynaklandığı kabul edilmektedir (48). Ancak gelişim paterninde, etiyolojik nedenin kendisinden daha çok fetusun etkilenme zamanı etkilidir. Günümüzde simetrik ve asimetrik FGR kavramlarının prognoz üzerine etkili olmadığı ve gebeliğin yönetiminde yararlı olmadığı görüşü hakimdir (48).

2.6. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI TANISI

Fetal gelişim kısıtlılığının zamanında ve doğru tanımlanması klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir.

2.6.1. Gebelik Haftasının Belirlenmesi

Fetüs gelişiminin değerlendirilebilmesi için gebelik haftasının doğru olarak belirlenmesi en önemli basamaktır. Gebelik haftası son adet tarihine (SAT) göre belirlenir. Ancak SAT her zaman güvenilir değildir veya kişi son adet tarihini bilmiyor olabilir. İlk trimesterde yapılan baş popo uzunluğu ölçümü (Crown-Rump Length, CRL) gebelik haftasının belirlenmesinde en güvenilir yöntemdir. SAT ile ultrasonografiyle belirlenen gebelik haftası arasında en az 7 günlük bir fark varsa gebelik haftası ultrason bulgularına göre düzeltilmelidir (49).

Gebelik haftasının belirlenmesinde fetal biyometrik ölçümler (BPD; bipariyatel çap, HC; kafa çevresi, AC; karın çevresi ve FL; femur uzunluğu) de kullanılmaktadır. Ancak gebelik haftası ilerledikçe bu ölçümlerin etkinliği azalmaktadır. Fetal biyometrik ölçümlerle gebelik haftasının belirlenmesindeki hata payı, 20. gebelik haftası civarında $\pm 5-10$ gün iken, 28. gebelik haftasından sonra bu fark $\pm 14-28$ güne kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle, özellikle 28. gebelik haftasından sonra yapılan ultrasonografik ölçümler gebelik haftasının belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemelidir (50). 15 ile 28. gebelik haftaları arasında gebelik haftasını belirlemede fetal biyometrik ölçümlerin etkinlik sıraları FL, HC, BPD ve AC olarak bildirilmektedir (51).

2.6.2. Uterus Fundus Yüksekliğinin Ölçümü

Uterus fundus yüksekliğinin ölçümü, FGR taramasında yaygın kullanılan, basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir (8). Simfizis pubis üst kenarından uterus fundusuna kadar olan mesafe santimetre (cm) cinsinden ölçülür. 24-38. gebelik haftaları arasında yapılan bu ölçüm kabaca gebelik haftasına karşılık gelir (8). Otuzdört çalışmayı içeren meta-analizde, uterus fundus ölçümünün SGA fetüsleri belirlemedeki sensitivitesi %58, spesifisitesi ise %87 olarak saptanmıştır (52). Maternal obezite, myomlar ve polihidramniyoz gibi durumlar bu ölçümün doğruluğunu azaltabilir (8). Neilson ve arkadaşlarının yaptığı Cochrane derlemesinde uterus fundus ölçümünün perinatal sonuçlar üzerine anlamlı olumlu bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (53). Ancak ilave bir maliyet gerektirmemesi ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle FGR taramasında yararlı bir yöntemdir ve uterus fundus ölçümü ile FGR'den şüphelenilen olguların ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekir.

2.6.3. Fetal Biyometrik Ölçüm

Ultrasonografik fetal biyometrik ölçüm, fetal büyüme bozukluklarının saptanmasında temel değerlendirme yöntemidir (8). Standart fetal biyometri, baş çevresi (HC), bipariyetal çap (BPD), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) ölçümlerini içerir (8). Çoğu tahmini fetal ağırlık (EFW) formülünün hata payı $\pm\%10$ aralığındadır (54-56). Ancak bu hata payı, makrozomik fetüslerde artar ve fetal cinsiyet, prezentasyon ve çoğul gebelik gibi faktörlerden etkilenmektedir (57,58). 3 biyometrik ölçüm (HC, AC, FL) içeren Hadlock formülü fetal ağırlığı belirlemede etkili formül olarak saptanmıştır (56).

2.6.4. Büyüme Eğrileri

Fetal gelişim geriliği tanısı ve fetal gelişimin değerlendirilmesinde fetal büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Hangi büyüme eğrisinin en uygun olduğu konusunda süregelen bir tartışma mevcuttur. Pek çok çalışma, farklı popülasyonlarda çeşitli büyüme eğrilerinin performansını karşılaştırmış; ancak çelişkili sonuçlara ulaşmıştır (8).

Büyüme eğrileri genel olarak "referans" (tüm popülasyonu temel alan) ve "standart" (sadece sağlıklı gebelerden elde edilen) olarak sınıflandırılabilir. Büyüme

referans eğrileri, popülasyondaki doğum ağırlığının genel dağılımı hakkında bilgi sağlamaları açısından faydalı olmakla birlikte, antenatal dönemde FGR tanısında kullanımları bazı zorluklar içerebilir. Bu eğriler, toplumdaki patoloji oranlarından etkilenir. Örneğin, makrozomik fetüslerin sık görüldüğü (örneğin obezite ve diyabetin yaygın olduğu) popülasyonlarda referans eğrisi yukarı kayar. Benzer şekilde, malnütrisyonun sık görüldüğü ve FGR oranının yüksek olduğu toplumlarda referans eğrisi aşağı kayar. Bu nedenle, FGR tanısında büyüme referans eğrileri yerine büyüme standartlarının tercih edilmesi daha uygun olabilir. Büyüme standartları, yalnızca düşük riskli veya komplikasyonsuz gebelikler temel alınarak oluşturulan optimal fetal büyümeyi gösteren eğrilerdir (8).

Hadlock büyüme eğrisi (1991) 392 düşük riskli Teksaslı gebenin değerlerinden oluşturulmuş büyüme referans eğrisidir (59). The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) (2014) büyüme eğrisi 8 farklı ülkeden 4321 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile eldilen standart büyüme eğrisidir (60). National Institute of Child Health and Human Development chart (NICHD) (2015) Amerika Birleşik Devletlerindeki 12 farklı merkezden 2334 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile elde edilen standart büyüme eğrisidir (61). World Health Organization (WHO) (2017) grafiği 10 farklı ülkeden 1387 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile eldilen standart büyüme eğrisidir (62). Alexander büyüme eğrisi ise Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan tüm canlı doğumları içeren büyük bir veritabanından (National Center for Health Statistics) elde edilmiştir (63). Yani düşük ve yüksek riskli tüm gebelikleri kapsar, optimal büyümeyi değil toplumdaki gerçek doğum ağırlığı dağılımını gösterir.

Standart ve referans büyüme eğrilerinin yanı sıra, son yıllarda kişiselleştirilmiş büyüme eğrileri de önerilmektedir. Kişiselleştirilmiş büyüme eğrileri; maternal boy, kilo, etnik köken, parite ve fetal cinsiyet gibi bireysel özellikler dikkate alınarak, her gebelik için özel olarak oluşturulan eğrilerdir (64). Bu yaklaşım, konstitüsyonel olarak küçük ancak sağlıklı fetüsleri patolojik FGR olgularından ayırt etme potansiyeline sahiptir. Ancak bu yöntemin uygulanabilirliği ve etkinliği halen tartışmalıdır ve her popülasyona kolaylıkla uyarlanamayabilir (8). Güncel kılavuzlar, öncelikli olarak standart büyüme eğrilerinin kullanılmasını önermekte; ancak yerel validasyonlar ve

klirik bağlam göz önünde bulundurularak en uygun eğrinin seğilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (8).

2.6.5. Fetal Büyüme Velositesi

Fetal gelişim dinamik bir süreçtir. Bu nedenle FGR tanısında tek bir biyometrik ölçüm yerine AC ve EFW değerlerinin zaman içindeki değişiminin büyüme eğrileri üzerinde değerlendirilmesi daha güvenilirdir. Fetal büyüme velositesi, ölçümleri normal persantiller içinde olmasına karşın fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüsleri ve ölçümleri alt sınırdaki olmasına karşın kendi persantilinde gelişen ve dolayısıyla FGR olmayan SGA fetusları ayırt etmeye yardımcı olur (1,7).

Fetal büyüme velositesini değerlendirmek için literatürde çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Gordijn ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları Delphi konsensusunda, özellikle geç başlangıçlı FGR olguları için fetal büyüme velositesindeki azalma, tanı kriterinden biri olarak önerilmiştir (7). Bu tanıma göre, AC veya EFW değerinde 2 ardışık ultrasonografik ölçümde iki kuartilden fazla düşüş (yaklaşık ≥ 50 persentil düşüş) izlenmesi, fetal gelişim kısıtlılığının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Fetal büyüme velositesi ayrıca nicel olarak da hesaplanabilir. Ardışık iki ultrasonografik ölçüm arasındaki farkın, ölçümler arasındaki süreye bölünmesi ile hesaplanır. Bu hesaplama ile AC büyüme velositesi milimetre/hafta, EFW büyüme velositesi gram/hafta cinsinden ifade edilir (9-12). Alternatif olarak, bazı çalışmalarda büyüme velositesi; AC veya EFW  l  mlerinin standart büyüme eğrilerindeki Z-skorlarındaki değişim temel alınarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem, büyümenin popülasyon temelli referanslara göre ne ölçüde sapma gösterdiğini daha nesnel biçimde ortaya koyar (13). Bu yöntemlerin her biri fetal büyümenin dinamik bir süreç olarak izlenmesine olanak sağlamakta ve özellikle tanı koymanın güç olduğu, Doppler bulguları ve biyometrik ölçümleri normal sınırlar içinde olan geç başlangıçlı FGR olgularında önemli bir değerlendirme aracı olarak öne çıkmaktadır (8).

Kennedy ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmada gestasyonel yaşa göre uygun ağırlıklı (Appropriate for Gestational Age, AGA) bebeklerde 20–36 haftalar arasında tahmini fetal ağırlık (Estimated Fetal Weight, EFW) ve abdominal  evre (Abdominal Circumference, AC) büyüme hızındaki azalmaların, düşük

serebroplasental oran (Cerebroplasental Ratio, CPR), neonatal asidoz, düşük yenidoğan yağ oranı ve düşük plasental ağırlık gibi plasental yetersizlik göstergeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (9). Benzer şekilde, Stampalija ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları çalışmada fetal büyüme hızının 100 g/haftadan az olmasının, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

Cavallaro ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada abdominal çevre (AC) büyüme hızı, tahmini fetal ağırlık ve serebroplasental oran gibi parametrelerle birlikte kullanıldığında olumsuz perinatal sonuçların öngörülmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu yaklaşımın düşük riskli popülasyonlarda sınırlı fayda sağladığı öne sürülmüştür (12). Ciobanu ve arkadaşları ise 2019 yılında yayınladıkları çalışmada özellikle 32–36 hafta arasındaki büyüme hızının, doğumdan sonraki SGA tanısını öngörmede tahmini ağırlıktan daha fazla katkı sağlamadığını ifade etmişlerdir (13).

2.6.6. Doppler Ultrasonografik Değerlendirme

Doppler ultrasonografisi, fetal gelişim kısıtlılığının tanı ve izleminde temel değerlendirme yöntemlerinden biridir. Özellikle uterin, umbilikal ve orta serebral arterlerde anormal Doppler bulguları, FGR'nin altında yatan plasental yetersizlik ile olan ilişkiyi ortaya koyar (8).

2.6.6.a Umbilikal Arter (UA) Doppler Ultrasonografi

Umbilikal arter Doppler ultrasonografisi, plasental damar direncini ve villöz vasküler ağın hemodinamik durumunu yansıtarak plasental yetmezliğin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (8). Anormal umbilikal arter Doppler bulguları, yüksek pulsatilite indeksi (Pulsatility Index, PI), diyastol sonu akım kaybı (Absent End-Diastolik Flow, AEDF) ve diyastol sonu akımının tersine dönmesi (Reverse End-Diastolik Flow, REDF) şeklinde sınıflandırılır (8). Doppler analizinde en sık kullanılan parametre PI olup, yüksek PI; oksijen ve besin değişiminde etkin olan plasental yüzey alanının azalması ve fetal periferik damar direncinde artışa bağlı olarak gelişir (65). Yapılan çalışmalar, umbilikal arterin diyastol sonu akım hızında azalma meydana gelmeden önce villöz dolaşımın yaklaşık %30'unun etkilenmiş

olduğunu göstermektedir (66). AEDF veya REDF ise villöz damar ağının yaklaşık %50–70’inin etkilenmiş olduğunu göstermektedir (66).

Özellikle erken başlangıçlı FGR olgularında, anormal umbilikal arter Doppler bulguları, fetal kötüleşmenin ve perinatal mortalitenin güçlü belirteçleri arasında yer alır. Örneğin, sadece PI değerinin yükseldiği olgularda fetal bozulmaya kadar geçen ortalama süre yaklaşık 2 hafta iken; AEDF geliştiğinde bu süre 5 güne, REDF görüldüğünde ise 2 güne kadar düşmektedir. REDF varlığında intrauterin ölüm riski yaklaşık 7 kat artmaktadır (67).

Buna karşın, geç başlangıçlı FGR olgularında umbilikal arter Doppler sıklıkla normal sınırlarda olabilir. Çünkü geç FGR genellikle villöz damar yapısından çok, maturasyon ve transfer fonksiyonundaki bozulmalara bağlı gelişir. Bu nedenle geç başlangıçlı FGR tanısında umbilikal arter Dopplerin duyarlılığı sınırlıdır ve CPR gibi diğer Doppler parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilir (65,68).

İzlem sıklığı Doppler bulgularına göre değişkenlik gösterir. Umbilikal arter Doppleri normal olan FGR olgularında haftada bir ya da iki haftada bir değerlendirme yeterli olabilirken; AEDF geliştiğinde haftada en az iki, REDF saptandığında ise doğum kriterleri sağlanmadıkça haftada en az üç kez izlem yapılması önerilmektedir (8).

2.6.6.b Uterin Arter (UTA) Doppler Ultrasonografi

Fizyolojik olarak, gebeliğin ilk trimesterinden ikinci trimestere geçerken uterin arterler genişler ve düz kas tabakasının kaybı sonucu düşük dirençli damarlara dönüşür. Yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda uterin arterlerin düşük dirençli damarlara dönüşümü gerçekleşemez ve bu durum anormal uterin arter Doppler akım paterni olarak karşımıza çıkar (65).

Uterin arter Doppler değerlendirmesi, özellikle gebeliğin ilk ve ikinci trimesterlerinde preeklampsi ve erken başlangıçlı FGR açısından risk taşıyan olguların belirlenmesinde etkili bir tarama yöntemidir. İlk trimesterde tek başına kullanıldığında öngörü gücü sınırlı olmakla birlikte; maternal öykü, kan basıncı ve plasental biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde, erken preeklampsi için yaklaşık %90, erken başlangıçlı FGR için ise %60’a varan duyarlılık oranları bildirilmektedir (69).

Geç başlangıçlı FGR olgularında uterin arter Doppler ultrasonografinin olumsuz perinatal sonuçlar açısından yüksek risk taşıyan fetüsleri belirlemedeki rolü tartışmalıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, uterin arter Doppler ile serebroplasental oranın (CPR) geç başlangıçlı FGR olgularında olumsuz perinatal sonuçları öngörmedeki prediktif kapasitesinin benzer olduğu bildirilmiştir (70). Ayrıca, geç başlangıçlı FGR olgularında anormal uterin arter Doppler bulgularının, hemodinamik redistribüsyon ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (16). Bununla birlikte, en güncel uluslararası kılavuzlar uterin arter Doppler ultrasonografisini FGR tanısında bir tanı kriteri olarak önermemektedir (16).

2.6.6.c. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler Ultrasonografi ve Serebroplasental Oran (CPR)

Orta serebral arter (MCA) Doppler ultrasonografisi, fetal hipoksemiye karşı gelişen hemodinamik adaptasyonu değerlendirmede kullanılan önemli bir yöntemdir. Kronik hipoksi durumunda, fetüs oksijenlenmeyi sürdürebilmek için serebral vazodilatasyon geliştirerek beyin dolaşımını önceliklendirir. Bu fizyolojik yanıt, MCA direncinde azalma ve dolayısıyla MCA Dopplerde pulsatilite indeksinde (PI) düşüş ile karakterizedir. Bu durum literatürde “beyin koruyucu etki” (brain-sparing effect) olarak tanımlanır (65).

Beyin koruyucu etki, olumsuz perinatal ve nörolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (65). Anormal MCA-PI değerine sahip fetüslerde, MCA-PI normal olan FGR fetüslere kıyasla fetal distres nedeniyle acil sezaryen ile doğum yapma riski 6 kat artmaktadır (71). MCA Doppler değerlendirmesi, özellikle umbilikal arter akımının normal olduğu geç başlangıçlı FGR olgularında artmış olumsuz perinatal sonuç riski taşıyan fetüslerin belirlenmesinde önemlidir (72).

Cerebroplasental oran (CPR), MCA ile UA Doppler PI oranı ile hesaplanır ve tek başlarına kullanılan parametrelere göre daha hassas ve daha doğru bir gösterge olarak tanımlanmıştır (73). Yapılan bir meta-analizde, CPR'ın umbilikal arter ve orta serebral arter Dopplerine kıyasla olumsuz perinatal sonuçları ve fetal distres nedeniyle acil sezaryen gereksinimini öngörmede anlamlı şekilde daha üstün olduğu gösterilmiştir (75). Bu nedenle CPR, geç başlangıçlı FGR'nin antenatal tanısında ve izleminde önemli bir parametre olarak önerilmektedir (7,16).

2.6.7. Plasentanın Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Plasentanın ultrasonografik değerlendirilmesinde; uzunluğuna, kalınlığına, şekline ve kord insersiyon yerine bakılır. Normal gebeliklerde plasenta genellikle düzgün konturlu, homojen yapıda ve gestasyonel yaşa uygun kalınlıkta izlenir. Plasental yetmezlikte, plasenta sıklıkla ince, düzensiz konturlu ve normalden küçük boyutlarda izlenebilir. Ayrıca artmış parankimal ekojenite, subkoryonik lakunler ve kalsifikasyon bulguları görülebilir (75).

2.7. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞINDA YÖNETİM VE İZLEM

Fetal gelişim kısıtlılığı, etiyolojisine ve tanı zamanına göre klinik seyri, prognozu ve yönetim yaklaşımları açısından farklılıklar gösterir (25). FGR tanısı konulduktan sonra etiyolojiye yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Fetüs yapısal anomaliler açısından ultrasonografi ile detaylı olarak değerlendirilmelidir. Özellikle erken başlangıçlı olgularda kromozomal hastalıklar ve intrauterin enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Doppler ultrasonografi, FGR etiyolojisinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Umbilikal arter ve uterin arterde artmış direnç bulguları ile birlikte oligohidramniyoz saptanması, plasental yetmezlik lehine güçlü bir bulgudur. Erken başlangıçlı şiddetli FGR olgularında özellikle ultrason bulguları varsa, amniyon sıvısının normal seviyelerde olduğu ve umbilikal ve uterin arter Doppler tetkiklerinin normal sınırlarda saptandığı olgularda aile ile de değerlendirilerek karyotip analizi önerilmektedir (8).

Erken başlangıçlı FGR olgularında yönetim zorluğu, izlem altındaki gebeliklerde fetal durumun kötüleşmesi ve intrauterin ölüm riski ile preterm doğuma bağlı neonatal morbidite ve mortalite arasındaki dengeyi sağlamaktan kaynaklanmaktadır (76,77).

Geç başlangıçlı FGR olgularında, fetal hipoksiye karşı gelişen kardiyovasküler yanıt daha çok serebral dolaşımda sınırlı değişikliklerle ortaya çıkar; ve bu durum klasik Doppler parametreleri ile bozulmanın saptanmasını zorlaştırır (78). Bu nedenle geç FGR olguları, tanıda gecikme ve fetal kötüleşmenin zamanında fark edilememesine bağlı olarak olumsuz perinatal sonuçların önemli bir kısmından sorumludur. Yönetimdeki temel amaç, fetal hipoksiyi zamanında belirlemek, uygun

zamanda doğum kararı vererek perinatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektedir (79).

2.7.1. Fetal İyilik Halinin Belirlenmesi

2.7.1.a Fetal Hareketler

Fetal hareket, canlılığın bir göstergesidir ve fetüs gelişiminin çok erken dönemlerinden itibaren hareket etmeye başlar. Ancak annenin fetal hareketleri hissetmesi nulliparlarda genellikle 18–20. gebelik haftalarında, multiparlarda ise 16–18. haftalarda gerçekleşir (8). Fetal hareketlerin takibi, fetüsün iyilik halini değerlendirmede basit ve etkili bir yöntem olarak öne çıkar. Fetal hipoksemi durumunda, fetal hareketlerde azalma meydana gelir ve bu durum özellikle anne istirahat hâlinde olup fetal hareketlere odaklandığında daha belirgin şekilde algılanabilir (80). Azalmış fetal hareket, genellikle annenin dikkatli sayım yaptığı bir sürede (örneğin 2 saat içinde 10'dan az hareket hissedilmesi) tanımlanır (81). Fetal hareketlerde azalma hisseden gebelerin yaklaşık %25'inde olumsuz perinatal sonuçlar bildirilmiş olup, intrauterin fetal kayıpların da %50'sinden fazlasında öncesinde fetal hareketlerde azalma olduğu saptanmıştır (81). Bu nedenle fetal hareketlerde azalma hisseden tüm gebelerde, fetusun iyilik hali mutlaka ileri değerlendirme ile objektif olarak incelenmelidir (8).

2.7.1.b Kardiyotokografi

Fetal kalp atım hızı (Fetal Heart Rate, FHR) parasempatik (vagal) innervasyon ile düzenlenir. Tonik parasempatik uyarı kalp hızını yavaşlatırken, vagal uyarılar FHR varyabilitesinin oluşmasında rol oynar (82). Fetal hipoksi durumunda, adrenallerden artan noradrenerjik yanıt sonucu fetal taşikardi gelişir ve varyabilite azalır. Hipoksinin ilerlemesi durumunda ise miyokard depresyonu ve geç deselerasyonlar meydana gelir (82).

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan antenatal test non-stres test (NST)'tir. NST'nin reaktif olması, fetusun kısa vadede acil doğuma ihtiyaç duymadığını gösterir (8). FGR olgularında NST'de varyabilite kaybı ve geç deselerasyonların izlenmesi fetal asidemi ile ilişkilidir (82). Özellikle ağır

oligohidramniyoz varlığında ve anormal umbilikal arter Doppler bulgularının eşlik ettiği FGR olgularında, NST’de spontan deselerasyonların izlenmesi veya kısa süreli varyabilite kaybı doğum endikasyonu olarak kabul edilir (8).

2.7.1.c. Biyofizik Profil

Biyofizik profil (Biophysical Profile, BPP), fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanılan, ultrasonografi ve non-stres testi (NST)’ni birleştiren non-invaziv bir skorum sistemidir. Beş parametreden oluşur: NST, fetal solunum hareketleri, fetal hareketler, fetal tonus ve amniyon sıvı indeksi. Her parametre 0 veya 2 puanla değerlendirilerek toplamda 10 üzerinden skorlanır. Skorun 8 ve üzeri olması fetal iyilik hali ile uyumlu iken, 6 ve altındaki değerler fetal distrese işaret edebilir ve doğum endikasyonu açısından yakın izlem veya ileri değerlendirme gerekebilir. Oligohidramniyoz saptanması, skor ne olursa olsun perinatal riskle ilişkili olduğu için ayrı değerlendirilmelidir. Normal sonucun yüksek negatif belirleyici değeri vardır ve test sonrası bir hafta içinde fetal kayıp oranı çok düşüktür (82). Biyofizik skorlamada 5 parametre yerine NST ve amniyon sıvı miktarının değerlendirildiği modifiye biyofizik profilin de aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (82). Fetal tonus ve reflekslerin kaybı, ölüme yakın çok geç ortaya çıkan bulgulardır ve gebeliğin yönetiminde çok anlamlı değildir. BPP’nin FGR fetüslerin iyilik halinin belirlenmesinde NST ve Dopplere ilave katkısının olmadığı bildirilmektedir (83).

2.7.1.d Doppler Ultrasonografi

Fetal gelişim kısıtlılığı olgularında Doppler ultrasonografi, yalnızca tanıda değil aynı zamanda fetal iyilik halinin takibinde de kritik bir rol oynar. Özellikle umbilikal arter, orta serebral arter ve serebroplasental oran gibi parametreler, fetal dolaşımın hemodinamik durumunu yansıtarak fetal hipoksinin zamanında saptanmasına olanak sağlar (65). Bu bulgular, doğum zamanlamasının belirlenmesinde yol gösterici olup, uygun zamanda müdahale edilmesini amaçlar. Geç başlangıçlı FGR olgularında umbilikal arter sıklıkla normal sınırlarda olduğundan, MCA ve CPR gibi parametrelerin izlemde daha yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (72).

Duktus venozus Doppler ultrasonografisi, özellikle erken başlangıçlı FGR olgularında fetal hemodinamik bozulmanın ileri evrelerinde kullanılan bir değerlendirme yöntemidir. Duktus venozus, umbilikal veni inferior vena cava'ya bağlayan fetal bir damar olup, kalbe gelen oksijen konsantrasyonu yüksek olan kanın iletiminde kritik rol oynar. Pulsatilité indeksinde artış veya a-dalga inversiyonu gibi anormallikler, ağır hipoksemi ve asidemi göstergesidir ve perinatal mortalite ile ilişkilidir (84). Bu bulgular genellikle fetal dekompanseasyonun geç evrelerinde ortaya çıkar ve doğum zamanlamasında belirleyici olabilir. Geç başlangıçlı FGR'de hemodinamik bozulma genellikle daha hafif ve ilerleyici olmadığından, duktus venozus Doppler anormallikleri nadiren gözlenir.

2.7.1.e Amniyon Sıvı Değerlendirilmesi

Amniyon sıvı miktarı fetusun iyilik halinin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Plasental yetmezlikte, fetal kan akımı hayati organlara yönlendirilirken renal perfüzyon azalır ve buna bağlı olarak fetüsün idrar miktarını yansıtan amniyon sıvısı azalır (47). Oligohidramniyoz tanısı, en geniş amniyon sıvı cebinin 2 cm'in veya amniyotik sıvı indeksinin (Amniotic Fluid Index, AFI) 5 cm'in altında olması ile konur (85). Fetal biyometrik ölçümleri normal persantillerin altında saptanan veya büyüme hızı azalmış olarak gözlenen fetüslerde amniyon sıvı miktarının değerlendirilmesi önem kazanır.

2.7.2. Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığında Yönetim ve İzlem

Geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı tanısı konulduktan sonra, FGR'nin şiddetinin değerlendirmesi, olası nedenin belirlenmesi, aileye danışmanlık verilmesi, gebelik süresince fetal büyümenin ve fetal iyilik halinin değerlendirilmesi ve doğum için en uygun zamanın belirlenmesi gerekir.

Geç başlangıçlı FGR yönetiminde öncelikli amaç genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyellerini karşılayamayan fetüslerin doğru zamanda tanınması ve fetüsün hipoksiye daha hassas olduğu ileri gebelik haftalarında fetal hipoksiyi zamanında öngörerek perinatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek ideal doğum zamanlamasını belirlemektir.

Geç başlangıçlı FGR yönetiminde öncelikli sorun tanı güçlüğüdür. Bu nedenle geç başlangıçlı FGR tanısında yalnızca tek seferlik ölçümler yerine fetal büyüme dinamiğini esas alan kriterlerin kullanılması önerilmiştir (7). Böylece risk altındaki fetüslerin daha doğru bir şekilde tanımlanması hedeflenmektedir. Fetal büyüme yavaşlamasını saptamak için büyüme velositesi giderek daha fazla önem kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, büyüme hızındaki azalmaların, düşük serebroplasental oran, neonatal asidoz, düşük yenidoğan yağ oranı ve olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,10). Literatürde AC velositesinin <5 mm/hafta veya EFW velositesinin <100 g/hafta olması fetal kötüleşmenin göstergeleri arasında yer almaktadır (9,10,12). Bu değerler antenatal takip sıklığı ve doğum zamanlamasının belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

Geç başlangıçlı FGR'de doğumun planlanmasında, prematüriteye bağlı neonatal komplikasyonların gelişme olasılığı çok düşük olduğundan, sorun geç fetal mortalite ve intrapartum fetal distress risklerini azaltmaktır (47). Geç fetal ölümlerin yaklaşık %50'sinin nedeni geç başlangıçlı FGR'dir (25). Geç başlangıçlı FGR olgularında, fetal hipoksiye karşı gelişen kardiyovasküler yanıt daha çok serebral dolaşımda sınırlı değişikliklerle ortaya çıkar, bu nedenle MCA Doppler ve CPR, özellikle umbilikal arter akımının normal olduğu geç başlangıçlı FGR olgularında artmış olumsuz perinatal sonuç riski taşıyan fetüslerin belirlenmesinde önemlidir (72). Doppler bulgularına ek olarak, NST'de varyabilite kaybı veya geç deselerasyon izlenmesi fetal asidemi ile ilişkilidir ve acil doğum endikasyonu oluşturabilir (82). Ayrıca biyofizik profil skoru ≤ 6 olan olgularda perinatal sonuçlar açısından dikkatli olunmalı; oligohidramniyoz eşlik ediyorsa bu durum doğumun öne alınmasını gerektirebilir (8).

Geç başlangıçlı FGR yönetiminde bir diğer önemli konu ise kortikosteroid profilaksisidir. Geç başlangıçlı FGR olgularında, 34. gebelik haftasından sonra antenatal kortikosteroid uygulaması planlanan doğum zamanına göre değişir. Tüm büyük kılavuzlar eğer erken doğum riski 34. haftadan önce ise mutlaka steroid profilaksisi önermektedir (15-18). 34-36. haftalar arasında ise görüş birliği tam değildir. RCOG steroid profilaksisini 34+6. gebelik haftasına kadar önermektedir (18). ACOG ve SMFM, gebeliğin 34+0-36+6. Gebelik haftaları arasında 7 gün içerisinde

doğum bekleniyorsa ve daha önce steroid profilaksisi uygulanmamışsa tek kür betametazon yapılmasını önerir (15,17).

Geç başlangıçlı FGR tanısı alan fetüslerin doğumu için en uygun zaman konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış tek randomize girişimsel çalışma, DIGITAT çalışmasıdır. Bu çalışma, 36-41. gebelik haftaları arasında geç başlangıçlı FGR tanısı alan 650 tekil gebelikte doğum indüksiyonu ile izlem yaklaşımlarını karşılaştırmıştır. Neonatal morbidite, müdahaleli vajinal doğum ve sezaryen oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, her iki yaklaşımın da güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, doğum eyleminin 38. gebelik haftasından sonra başlatılması, yenidoğanda orta düzey bakım ihtiyacını azaltırken; izlem grubunda 3. persentilin altında doğum ağırlığı ve preeklampsi gelişimi daha sık gözlenmiştir (86). Bu bulgular, risk altındaki fetüslerin doğru bir şekilde tanımlanması ve en uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesi açısından mevcut kılavuzlarda eksiklikler olduğunu ortaya koymaktadır.

Uluslararası kılavuzlar, geç başlangıçlı FGR olgularının doğum zamanlaması kararında gestasyonel hafta, fetal iyilik hali göstergeleri (NST, biyofizik profil, Doppler) ve büyüme velositesi gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermektedir (15-18). Geç başlangıçlı FGR olgularında doğum zamanının belirlenmesinde yaygın yaklaşım, EFW ve/veya AC ölçümleri <3. persantil olan olgularda 37. gebelik haftasından itibaren doğum indüksiyonu; EFW ve/veya AC ölçümlerinin 3-10. persantil değerleri arasında olan olgularda anormal Doppler bulguları da eşlik ediyorsa 37. gebelik haftasından itibaren doğum indüksiyonu; anormal Doppler bulguları eşlik etmiyorsa bireyselleştirilmiş yaklaşım ile 38. veya 39. gebelik haftalarında doğum indüksiyonu veya izlem şeklindedir (15-18). Gebeliklerin takibinde de Doppler bulguları normal ise haftada bir, MCA PI < 5. persantil veya CPR <5 ise haftada 2-3 kere fetal iyilik hali takibi önerilmektedir (87). NST’de spontan geç deselerasyonlar, varyabilite kaybı veya biyofizik profil skoru ≤ 6 olması gibi fetal durumun bozulduğunu gösteren klinik bulgular varlığında, gebelik haftasından bağımsız olarak daha erken doğum planlanmalıdır (8).

Doğum şekline karar verirken maternal ve fetal değerlendirme yapılmalıdır. Obstetrik endikasyonlar dışında sezaryen ile doğum önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için T. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/05/2025 tarihinde 65 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olup, çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2023- Aralık 2024 tarihleri arasında 34. gebelik haftası ve üzeri canlı doğum yapan geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı tanısı almış gebelikler incelendi. Geç başlangıçlı FGR tanısı için kriterler 32. gebelik haftasının üzerinde tanı alma ve tanı anında tahmini fetal ağırlık (EFW) ve/veya abdominal çevre (AC) ölçümlerinin 10. persentilin altında olması olarak göre belirlendi. 19-40 yaş arası ve gestasyonel haftası ilk trimester USG ile teyitlenmiş olan tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi.

Adolesan gebeler(<19), ileri yaş gebeler (>40), çoğul gebelikler, ölü doğumlar, takipsiz gebelikler, gebelik haftası ilk trimester USG ile teyitlenmemiş gebelikler, kromozomal/ konjenital anomalililerden etkilenen gebelikler, 34. gebelik haftasından önce doğum gerçekleşen gebelikler, erken başlangıçlı FGR tanısı almış gebelikler ve 30-37 haftalar arasında en az 14 gün ve en fazla 35 gün arayla yapılmış iki ardışık ultrasonografik biyometrik ölçümü bulunmayan gebelikler çalışmadan dışlandı.

Dahil olma kriterlerini karşılayan gebelikler retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve elektronik sistem üzerinden incelendi. Maternal yaş, gravida, parite, boy, gebelik öncesi ve doğum anındaki kilo, gebelikte kilo alımı, eğitim durumu, kronik hastalıklar, önceki gebelikte FGR öyküsü, mevcut gebeliğin oluşum şekli (spontan gebelik, ıvf gebelik, ovulasyon indüksiyonu) ve mevcut gebelikte ilaç, sigara kullanımı, ilk trimester ve doğum anındaki hemoglobin değerleri ve gebelik komplikasyonları not edildi. Gebelik öncesi ve doğum anındaki VKİ hesaplandı. Gebelikte kilo alımı, Institute of Medicine (IOM) 2009 klavuzu doğrultusunda gebelik öncesi vücut kitle indeksine (VKİ) ve doğum haftasına göre değerlendirildi (88). Gebelikte önerilen kilo alımı, gebelikte önerilenden az kilo alımı ve gebelikte önerilenden fazla kilo alımı şeklinde gruplandırıldı.

Elektronik sistem üzerinden gebelikteki USG verileri incelendi. FGR tanısının alındığı hafta not edildi. Amniyon sıvı miktarı, Doppler ölçümleri not edildi. Büyüme velositesi, 30–37. gebelik haftaları arasında, en az 14 gün ve en fazla 35 gün arayla yapılmış iki ardışık ultrasonografi ölçümünden elde edilen biyometrik verilerden her iki ölçüm arasındaki farkın gün cinsinden süreye bölünerek hesaplandı. EFW büyüme velositesi (g/hafta), $(EFW_2 - EFW_1) / (\text{gün farkı} / 7)$ formülüyle; AC büyüme velositesi (mm/hafta) ise $(AC_2 - AC_1) / (\text{gün farkı} / 7)$ formülüyle hesaplandı.

Doğum bilgileri; doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, cinsiyet, 5.dk APGAR skoru, kord pH değerleri ve olumsuz perinatal sonuçlar (neonatal ölüm, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, respiratuar distress sendromu, intraventriküler hemoraji, neonatal nöbet, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, nekrotizan enterokolit, neonatal sepsis) not edildi. Olumsuz perinatal sonuçlar; neonatal ölüm, 5.dk APGAR skorunun 7'nin altında olması, kord pH değerinin 7.1'in altında olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, intraventriküler kanama ve respiratuar distress olarak belirlendi. Doğum kilosu persentili, cinsiyet ve doğum haftasına göre Fenton büyüme eğrisi kullanılarak hesaplandı (89). Doğum kilosu 10.persentilin altında olan olgular SGA olarak değerlendirildi.

Hesaplanan büyüme velositeleri ile birlikte diğer ultrasonografik parametrelerin olumsuz perinatal sonuçları öngörmedeki etkinliği değerlendirildi. Buna ek olarak maternal sosyodemografik özelliklerin ve sağlık durumunun olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkisi analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerler; kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ve dağılım özelliklerine göre Mann-Whitney U testi ya da Bağımsız Örneklemelerde t-test (Independent samples t-test) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ve Fisher exact testi ile analiz edilmiştir. Olumsuz perinatal sonuçları öngören değişkenlerin belirlenmesi için ise 'backward' yöntemi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bazı parametrelerin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün

analizlerde IBM SPSS.25 ve MedCalc programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 4'te gösterildiği gibi bütün hastaların yaş ortalaması 28.73 ± 5.24 , gravida ortalaması 2.25 ± 1.64 , parite ortalaması $0.78 \pm .98$ ve VKİ ortalaması 25.00 ± 4.67 olarak bulundu.

Tablo 5'te gösterildiği gibi 8 (%2.2) hastanın eğitim yoktu, 130 (%35.1) hasta ilkokul mezunuydu, 122 (%33) hasta lise mezunuydu, 110 (%29,7) hasta lisans veya önlisans mezunuydu. 329 (%88.9) hasta sigara kullanmıyordu. 192 (%51.9) hasta nullipar grubundaydı, 178 (%48.1) hasta mutlipar grubundaydı. 44 (%24.7) hastanın önceki gebeliğinde FGR öyküsü vardı.

Tablo 4: Maternal Sosyodemografik ve Obstetrik Özgemiş Özelliklerinin Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri

Parametreler (n=370)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (IQR)
Yaş	28.73 ± 5.24	28.00 (25.00 - 32.00)
Gravida	2.25 ± 1.64	2.00 (1.00 - 3.00)
Parite	0.78 ± 0.98	0.00 (0.00 - 1.00)
VKİ	25.00 ± 4.67	24.46 (21.70 - 27.61)

Tablo 5: Maternal Sosyodemografik ve Obstetrik Özgemiş Özelliklerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri

Parametreler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Eğitim Seviyesi (n=370)		
Yok	8	2.2
İlkokul Mezunu	130	35.1
Lise Mezunu	122	33.0
Önlisans/ Lisans Mezunu	110	29.7
Sigara Kullanımı (n=370)		
Yok	329	88.9
Var	41	11.1
Multipar/ Nullipar (n=370)		
Nullipar	192	51.9
Multipar	178	48.1
Önceki Gebelikte FGR Öyküsü (n=178)		
Yok	134	75.3
Var	44	24.7

Tablo 6’da gösterildiği gibi 5 (%1.4) hastada hipertansiyon vardı, 3 (%0.8) hastada tip 2 diyabetes mellitus vardı, 45 (%12.2) hastada hipotiroidi vardı, 8 (%2.2) hastada hipertiroidi vardı, 3 (%0.8) hastada astım vardı, 5 (%1.4) hastada otoimmün/ otoinflamatuvar hastalık vardı. 16 (%4.3) hastada trombofili vardı, 1 (%0.3) hastada böbrek hastalığı, 2 (%0.5) hastada kardiyak hastalık vardı.

Tablo 6: Maternal Özgeçmiş Özelliklerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri		
Parametreler (n=370)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon		
Yok	365	98.6
Var	5	1.4
Tip 2 Diyabetes Mellitus		
Yok	367	99.2
Var	3	0.8
Hipotiroidi		
Yok	325	87.8
Var	45	12.2
Hipertiroidi		
Yok	362	97.8
Var	8	2.2
Astım		
Yok	367	99.2
Var	3	0.8
Otoimmün/ Otoinflamatuvar Hastalıklar		
Yok	365	98.6
Var	5	1.4
Trombofili		
Yok	354	95.7
Var	16	4.3
Böbrek Hastalıkları		
Yok	369	99.7
Var	1	0.3
Kardiyak Hastalıklar		
Yok	368	99.5
Var	2	0.5

Tablo 7’de gösterildiği gibi 353 (%95.4) hasta spontan gebelikti. 15 (%4.1) hasta IVF (In Vitro Fertilizasyon) gebelik yoluyla, 2 (%0.5) hasta ovulasyon indüksiyonu yolu ile gebe kalmıştı. 181 (%48.9) hasta gebelikte önerilen düzeyde kilo almıştı, 109 (%29,5) hasta gebelikte önerilenden az kilo almıştı, 80 (%21.6) hasta gebelikte önerilenden fazla kilo almıştı. 317 (%85.7) hastada 1.trimesterde anemi yoktu. 263 (%71.1) hastada doğumda anemi yoktu. 66 (%17.8) hastada preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon vardı, 26 (%7.0) hastada gestasyonel diyabetes mellitus vardı, 6 (%1.6) hastada gebelik kolestazı vardı, 3 (%0.8) hastada preterm erken membran rüptürü (Preterm Premature Rupture Of Membranes, PPRM) veya erken doğum eylemi (EDE) vardı. 65 (%17.6) hastada aspirin kullanımı vardı, 33 (%8.9) hastada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı vardı, 25 (%6.8) hastada antihipertansif kullanımı vardı, 3 (%0.8) hastada ursodiol kullanımı vardı, 6 (%1.6) hastada insülin veya oral antidiyabetik kullanımı vardı, 1 (%0.3) hastada salbutamol kullanımı vardı, 41 (%11.1) hastada levotiroksin kullanımı vardı.

Tablo 7: Obstetrik Özelliklerin Sıklık ve Yüzde Değerleri		
Parametreler (n=370)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Konsepsiyon		
Spontan Gebelik	353	95.4
IVF Gebelik	15	4.1
Ovulasyon İndüksiyonu (OI)	2	0.5
Gebelikte Kilo Alımı		
Gebelikte Önerilen Kilo Alımı	181	48.9
Gebelikte Önerilenden Az Kilo Alımı	109	29.5
Gebelikte Önerilenden Fazla Kilo Alımı	80	21.6
Anemi (1. Trimester)		
Yok (>11 g/dL)	317	85.7
Hafif (9-11 g/dL)	51	13.8
Orta (7-9 g/dL)	2	0.5
Ciddi (<7 g/dL)	0	0.0
Anemi (Doğumda)		
Yok (>11 g/dL)	263	71.1
Hafif (9-11 g/dL)	93	25.1
Orta (7-9 g/dL)	14	3.8
Ciddi (<7 g/dL)	0	0.0

Preeklampsi/ Gestasyonel Hipertansiyon		
Yok	304	82.2
Var	66	17.8
Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)		
Yok	344	93.0
Var	26	7.0
Gebelik Kolestazı		
Yok	364	98.4
Var	6	1.6
PPROM/ EDE		
Yok	367	99.2
Var	3	0.8
Aspirin Kullanımı		
Yok	305	82.4
Var	65	17.6
DMAH Kullanımı		
Yok	337	91.1
Var	33	8.9
Antihipertansif Kullanımı		
Yok	345	93.2
Var	25	6.8
Ursodiol Kullanımı		
Yok	367	99.2
Var	3	0.8
İnsülin/ Oral Antidiyabetik Kullanımı		
Yok	364	98.4
Var	6	1.6
Salbutamol Kullanımı		
Yok	369	99.7
Var	1	0.3
Levotiroksin Kullanımı		
Yok	329	88.9
Var	41	11.1

Tablo 8’de gösterildiği gibi 1. USG tarama haftası ortalaması 33.22 ± 1.11 , 2. USG tarama haftası ortalaması 36.56 ± 0.72 olarak bulundu. 1. USG haftasındaki AC mm, persentil, Z skoru ortalaması sırasıyla 276.43 ± 10.42 , 17.74 ± 13.57 , -1.13 ± 0.69

olarak bulundu. 1. USG haftasındaki EFW g, persentil, Z skoru ortalamaları sırasıyla 1886.04 ± 201.23 , 16.26 ± 10.48 , -1.09 ± 0.50 olarak bulundu. 2. USG haftasındaki AC mm, persentil, Z skoru ortalamaları sırasıyla 296.86 ± 9.97 , 5.32 ± 4.92 , -1.88 ± 0.64 olarak bulundu. 2.USG haftasındaki EFW g, persentil, Z skoru ortalamaları sırasıyla 2331.02 ± 196.88 , 7.41 ± 4.89 , -1.54 ± 0.43 olarak bulundu. EFW büyüme velositesi ortalaması 133.50 ± 39.64 , AC büyüme velositesi ortalaması 6.01 ± 2.24 olarak bulundu. FGR tanısı aldıkları hafta ortalaması 35.35 ± 1.92 olarak bulundu.

Tablo 9’da gösterildiği gibi 37 (%16.7) hastanın uterin arter PI >95’ti, 15 (%4.1) hastanın umbilikal arter Doppler bulguları anormaldi, 42 (%24) hastanın CPR patolojikti. 311 (%84.1) hastanın AFI normaldi, 55 (%14.9) hastada oligohidramniyoz, 4 (%1.1) hastada polihidramniyoz vardı.

Tablo 8: Ultrasonografi Bulgularının Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri		
Parametreler (n=370)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (IQR)
1. USG Haftası	33.22 ± 1.11	33.00 (32.00 - 34.00)
AC (mm)	276.43 ± 10.42	278.00 (268.00 - 284.00)
AC (Persentil)	17.74 ± 13.57	15.00 (7.00 - 25.00)
AC (Z Skoru)	-1.13 ± 0.69	-1.04 (-1.49 - -0.67)
EFW (g)	1886.04 ± 201.23	1888.00 (1733.25 - 2029.00)
EFW (Persentil)	16.26 ± 10.48	14.00 (8.00 - 23.00)
EFW (Z Skoru)	-1.09 ± 0.50	-1.08 (-1.40 - -0.73)
2. USG Haftası	36.56 ± 0.72	37.00 (36.00 - 37.00)
AC (mm)	296.86 ± 9.97	300.00 (290.00 - 305.00)
AC (Persentil)	5.32 ± 4.92	4.00 (1.00 - 8.00)
AC (Z Skoru)	-1.88 ± 0.64	-1.79 (-2.24 - -1.42)
EFW (g)	2331.02 ± 196.88	2359.00 (2199.00 - 2480.00)
EFW (Persentil)	7.41 ± 4.89	7.00 (3.00 - 11.00)
EFW (Z Skoru)	-1.54 ± 0.43	-1.50 (-1.85 - -1.23)
EFW Büyüme Velositesi	133.50 ± 39.64	132.50 (103.00 - 160.00)
AC Büyüme Velositesi	6.01 ± 2.24	6.00 (4.30 - 7.60)
Tanı Haftası	35.35 ± 1.92	35.00 (34.00 - 37.00)

Tablo 9: Ultrasonografi Bulgularının Sıklık ve Yüzde Değerleri		
	Frekans (n)	Yüzde (%)
Uterin Arter (UTA) (n=221)		
Normal	184	83.3
PI > 95pers	37	16.7
Umbilikal Arter (UA) (n=364)		
Normal	349	95.9
Anormal	15	4.1
CPR (n=175)		
Normal	133	76.0
Patolojik < 5	42	24.0
Amniyon Sıvısı		
Normal	311	84.1
Oligohidramniyoz	55	14.9
Polihidramniyoz	4	1.1

Tablo 10 ve 11’de doğum ve yenidoğan bilgileri verilmiştir. Doğum haftası ortalaması 37.51 ± 1.21 olarak bulundu. 239 (%64.6) hastanın doğum şekli sezaryendi. Sezaryen doğumlar içinde 136 (%56.9) hasta primer sezaryendi. 79 (%21.4) hastanın fetal distress veya CST pozitifliği nedeniyle, 5 (%1.4) hastanın plasenta dekolmanı nedeniyle, 10 (%2.7) hastanın hipertansif aciller nedeniyle acil sezaryen ile doğumu gerçekleşti.

Doğum kilosu ortalaması 2402.31 ± 241.45 , doğum kilosu persentili ortalaması 7.70 ± 5.78 olarak bulundu. 272 (%73.5) yenidoğan SGA grubundaydı (doğum kilosu <10. pers). 205 (%55.4) yenidoğanın cinsiyeti kızdı. 106 (%28.6) hastada olumsuz perinatal sonuç izlendi, 264 (%71.4) hastada olumsuz perinatal sonuç izlenmedi. 5.dk APGAR skoru ortalaması $8.62 \pm .58$ olarak bulundu. Kord ph ortalaması $7.30 \pm .07$ olarak bulundu. 28 (%7.6) yenidoğan sevk edildi, hiçbir yenidoğanda neonatal ölüm yoktu, 56 (%15.3) yenidoğanda respiratuar distress sendromu (RDS) vardı, 2(%0.6) yenidoğanda neonatal nöbet vardı, 23 (%6.7) yenidoğanda hiperbilirubinemi vardı, 13 (%3.8) yenidoğanda hipoglisemi vardı, 6 (%1.8) yenidoğanda neonatal sepsis vardı. Hiçbir yenidoğanda intraventriküler kanama (IVK) ve nekrotizan enterkolit (NEK) yoktu.

Tablo 10: Doğum ve Yenidoğan Bilgilerinin Ortalama, Standart Sapma, Medyan ve Çeyrekler Arası Dilim Değerleri

Parametreler (n=370)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (IQR)
Doğum Haftası	37.51 $\pm$ 1.21	38.00 (37.00 -38.00)
Doğum Kilosu	2402.31 $\pm$ 241.45	2420.00 (2220.00 - 2600.00)
Doğum Kilosu Persentili	7.70 $\pm$ 5.78	6.50 (3.38 - 10.40)
5.dk APGAR Skoru	8.62 $\pm$.58	9.00 (8.00 - 9.00)
Kord pH Değeri (n=222)	7.30 $\pm$ 0.07	7.31 (7.26 - 7.34)

Tablo 11: Doğum ve Yenidoğan Bilgilerinin Sıklık ve Yüzde Değerleri

Parametreler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Doğum Şekli (n=370)		
Vajinal Doğum	131	35.4
Sezaryen	239	64.6
Sezaryen (n=239)		
Mükerrer Sezaryen	103	43.1
Primer Sezaryen	136	56.9
Fetal Distress/ CST Pozitifliği (n=370)		
Yok	291	78.6
Var	79	21.4
Plasenta Dekolmanı (n=370)		
Yok	365	98.6
Var	5	1.4
Hipertansif Acil (n=370)		
Yok	360	97.3
Var	10	2.7
Cinsiyet (n=370)		
Kız	205	55.4
Erkek	165	44.6
Doğum Kilosu (n=370)		
AGA	98	26.5
SGA	272	73.5
Olumsuz Perinatal Sonuç (n=370)		
Yok	264	71.4
Var	106	28.6

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatış (n=370)		
Yok	266	71.9
Var	104	28.1
Sevk (n=370)		
Yok	342	92.4
Var	28	7.6
Neonatal Ölüm (n=342)		
Yok	342	100.0
Var	0	0.0
RDS (n=366)		
Yok	310	84.7
Var	56	15.3
Neonatal Nöbet (n=342)		
Yok	340	99.4
Var	2	.6
IVK (n=342)		
Yok	342	100.0
Var	0	0.0
Hiperbilirubinemi (n=342)		
Yok	319	93.3
Var	23	6.7
Hipoglisemi (n=342)		
Yok	329	96.2
Var	13	3.8
NEK (n=342)		
Yok	342	100.0
Var	0	0
Neonatal Sepsis (n=342)		
Yok	336	98.2
Var	6	1.8

Tablo 12’de olumsuz perinatal sonuç gelişen ve gelişmeyen gebeliklerde maternal ve obstetrik özellikler karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Mann-Whitney test ve bağımsız örneklemelerde t-test yapılmıştır. Kategorik değişkenler

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Ki kare/ Fisher's Exact analizi yapılmıştır. Ki kare analizinin varsayımları karşılanmadığı değişkenlerde p değeri verilmemiştir.

Olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon oranı (%30.2), olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklere oranla (%12.9) anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Olumsuz perinatal sonuç ile antihipertansif kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde antihipertansif kullanım oranı (%12.3), olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklerdeki oranına göre (%4.5) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.007$).

Olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde 2. USG taramasındaki biyometrik ölçümler [AC mm ($p<0.001$), persentil ($p=0.002$), Z skoru ($p=0.008$) ve EFW g ($p<0.001$), persentil ($p=0.001$), Z skoru ($p=0.001$)] anlamlı olarak daha düşük bulundu. Olumsuz perinatal sonuç gelişen gebeliklerde daha erken haftalarda FGR tanısı aldıkları bulundu ($p=0.007$). EFW büyüme hızı ($p<0.001$) ve AC büyüme hızı ($p<0.001$) olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Olumsuz perinatal sonuç ile umbilikal arter Doppler parametresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ve olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklerde anormal UA Doppler bulguları oranı (%2.3), olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerdeki oranına göre (%8.8) anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.015$).

Olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde doğum haftası anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Olumsuz perinatal sonuçlar ile doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde sezaryen oranı (%75.5), olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklerdeki sezaryen oranına göre (%60.2) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.006$). Olumsuz perinatal sonuç olan hastalarda primer sezaryen oranı (%66.3), olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklerdeki primer sezaryen oranına göre (%52.2) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.038$). Olumsuz perinatal sonuç olan gebeliklerde fetal distress veya CST pozitifliği nedeniyle acil sezaryen oranı (%35.8), olumsuz perinatal sonuç olmayan gebeliklerdeki oranına göre (%15.5) anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$).

Olumsuz perinatal sonuç gelişen gebeliklerde doğum kilosu anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Olumsuz perinatal sonuç ile yenidoğan cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve olumsuz perinatal sonuç olan yenidoğanlarda erkeklerin oranı (%53.8), olumsuz perinatal sonuç olmayan yenidoğanlardaki oranına göre (%40.9) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.024$).

Tablo 12: Olumsuz perinatal Sonuç Olan ve Olmayan Gebeliklerde Maternal ve Obstetrik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametre	Olumsuz Perinatal Sonuç Yok (n=264)	Olumsuz Perinatal Sonuç Var (n=106)	p Value
Anne Yaşı	29.00 (25.00-33.00)	27.00 (24.00-32.00)	0.124
Gravida	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	0.402
Parite	0.50 (0.00-1.00)	0.0 (0.00-1.00)	0.371
Multipar/ Nullipar			0.250
Nullipar	132 (%50.0)	60 (%56.6)	
Multipar	132 (%50.0)	46 (%43.4)	
VKİ (Gebelik Öncesi)	24.45 (21.88-27.21)	24.63 (21.51-28.43)	0.628
VKİ (Doğumda)	28.42 (25.83-31.61)	28.66 (25.2-32.33)	0.715
Gebelikte Kilo Alımı			0.591
Önerilen Kilo Alımı	125 (%47.3)	56 (%52.8)	
Önerilenden Az Kilo Alımı	79 (%29.9)	30 (28.3)	
Önerilenden Fazla Kilo Alımı	60 (%22.7)	20 (%18.9)	
Sigara Kullanımı	30 (%11.4)	11 (%10.4)	0.785
Eğitim Seviyesi			-
Yok	5 (%1.9)	3 (%2.8)	
İlkokul	100 (%37.9)	20 (%28.3)	
Lise	80 (%30.3)	42 (%39.6)	
Lisans/ Önlisans	79 (%29.9)	31 (%29.2)	
Önceki Gebelikte FGR Öyküsü	28 (%21.2)	16 (%34.8)	0.066
Maternal Hastalıklar			
Kronik Hipertansiyon	4 (%1.5)	1 (%0.9)	1.00
Tip 2 Diyabetes Mellitus	2 (%0.8)	1 (%0.9)	1.00
Hipotiroidi	31 (%11.7)	14 (%13.2)	0.697
Hipertiroidi	7 (%2.7)	1 (%0.9)	0.448
Astım	2 (%0.8)	1 (%0.9)	1.00

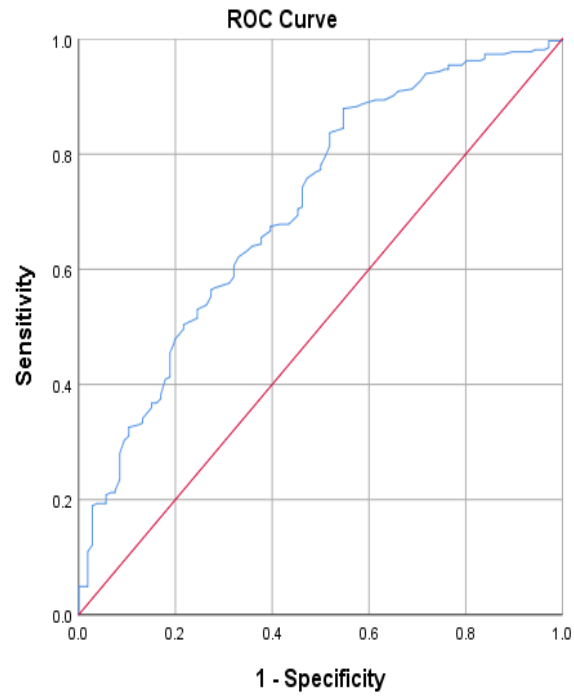
Otoimmün/ Otoinflamatuar Hastalıklar	5 (%1.9)	0 (%0.0)	0.327
Trombofili	11 (%4.2)	5 (%4.7)	0.783
Böbrek Hastalıkları	1 (%0.4)	0 (%0.0)	1.00
Kardiyak Hastalıklar	2 (%0.8)	0 (%0.0)	1.00
Anemi (1. Trimester)			-
Yok (>11 g/dL)	231 (%87.5)	86 (%81.1)	
Hafif (9-11 g/dL)	32 (%12.1)	19 (%17.9)	
Orta (7-9 g/dL)	1 (%0.4)	1 (%0.9)	
Anemi (Doğumda)			-
Yok (>11 g/dL)	193 (%73.1)	70 (%66.0)	
Hafif (9-11 g/dL)	61 (%23.1)	32 (%30.2)	
Orta (7-9 g/dL)	10 (%3.8)	4 (%3.8)	
Konsepsiyon			-
Spontan Gebelik	253 (%95.8)	100 (%94.3)	
IVF Gebelik	11 (%4.2)	4 (%3.8)	
Ovulasyon İndüksiyonu (OI)	0 (%0.0)	2 (%1.9)	
Gebelik Komplikasyonları			
Preeklampsi/ Gestasyonel Hipertansiyon	34 (%12.9)	32 (%30.2)	<0.001
Pregestasyonel Diyabetes Mellitus	22 (%8.3)	4 (%3.8)	0.121
Gebelik Kolestazı	5 (%1.9)	1 (%0.9)	0.678
PPROM/ EDE	3 (%1.1)	0 (0.0)	0.561
İlaç Kullanımı			
Aspirin Kullanımı	41 (%15.5)	24 (%22.6)	0.104
DMAH Kullanımı	24 (%9.1)	9 (%8.5)	0.855
Antihipertansif Kullanımı	12 (%4.5)	13 (%12.3)	0.007
Ursodiol Kullanımı	2 (%0.8)	1 (%0.9)	1.00
İnsülin/ OAD Kullanımı	5 (%1.9)	1 (%0.9)	0.513
Salbutamol Kullanımı	0 (%0.0)	1 (%0.9)	0.286
Levotiroksin Kullanımı	28 (%10.6)	13 (%12.3)	0.646
1. USG Taraması			
Gestasyonel Hafta (GH)	33.00 (33.00-34.00)	33.00 (32.00-34.00)	0.026
AC (mm)	278.00 (268.00-285.00)	276.00 (267.75-281.00)	0.085
AC (persentil)	15.00 (7.00-25.00)	17.00 (7.00-28.00)	0.536
AC Z Skor	-1.04 (-1.49- -0.67)	-0.97 (-1.49- -0.60)	0.503

EFW (g)	1898.50 (1750.50-2029.75)	1850.00 (1703.75-2014.75)	0.202
EFW (persentil)	14.00 (8.00- 23.00)	15.00 (9.00- 24.00)	0.424
EFW Z Skor	-1.09 (-1.43- -0.75)	-1.04 (-1.34- -0.71)	0.390
2. USG Taraması			
Gestasyonel Hafta (GH)	37.00 (36.00-37.00)	37.00 (36.00- 37.00)	<0.001
AC (mm)	300.00 (292.25- 306.00)	292.00 (285.00- 300.00)	<.001
AC (persentil)	5.00 (1.25- 8.00)	2.00 (1.00- 7.00)	0.002
AC Z Skor	-1.68 (-2.22- -1.42)	-2.01 (-2.31- -1.49)	0.008
EFW (g)	2384.50 (2255.50-2507.75)	2218.00 (2075.75-2400.00)	<0.001
EFW (persentil)	7.00 (3.25- 12.00)	5.00 (3.00- 9.00)	0.001
EFW Z Skor	-1.46 (-1.81- -1.18)	-1.64 (-1.92- -1.37)	0.001
EFW Büyüme Velositesi	142.00 (111.00- 165.00)	108.00 (88.75- 138.50)	<0.001
AC Büyüme Velositesi	6.30 (4.70- 7.90)	5.15 (3.70- 7.00)	<0.001
Uterin Arter (UTA)			0.129
Normal	128 (%85.9)	56 (%77.8)	
PI >95. pers	21 (%14.1)	16 (%22.2)	
Umblikal Arter (UA)			0.015
Normal	256 (%97.7)	93 (%91.2)	
Anormal	6 (%2.3)	9 (%8.8)	
CPR			0.412
Normal	96 (%74.4)	37 (%80.4)	
Patolojik (<5. pers)	33 (%25.6)	9 (%19.6)	
Amniyon Sıvısı			-
Normal	222 (%84.1)	89 (%84.0)	
Oligohidramniyoz	40 (%15.2)	15 (%14.2)	
Polihidramniyoz	2 (%0.8)	2 (%1.9)	
FGR Tanı Haftası	36.00 (34.00- 37.00)	35.00 (33.75- 36.25)	0.007
Doğum Haftası	38.00 (37.00- 38.00)	37.00 (36.00- 38.00)	<0.001
Doğum şekli			0.006
Vajinal Doğum	105 (%39.8)	26 (%24.5)	
Sezaryen Doğum	159 (%60.2)	80 (%75.5)	
Primer/ Mükerrer Sezaryen			0.038
Mükerrer Sezaryen	76 (%47.8)	27 (%33.8)	
Primer Sezaryen	83 (%52.2)	53 (%66.3)	
Acil Sezaryen Endikasyonları			

Fetal Distress/ CST Pozitifliği	41 (%15.5)	38 (%35.8)	<0.001
Plasenta Dekolmanı	3 (%1.1)	2 (%1.9)	0.627
Hipertansif Acil	7 (%2.7)	3 (%2.8)	1.00
Doğum Kilosu	2460.00 (2282.50- 2620.00)	2300.00 (2107.50- 2520.00)	<0.001
Doğum Kilosu Persentili	6.45 (3.43- 10.60)	6.50 (2.28- 9.65)	0.545
Doğum Kilosu Persentili			0.288
AGA	74 (%28.0)	24 (%22.6)	
SGA	190 (%72.0)	82 (%77.4)	
Cinsiyet			0.024
Kız	156 (%59.1)	49 (%46.2)	
Erkek	108 (%40.9)	57 (%53.8)	

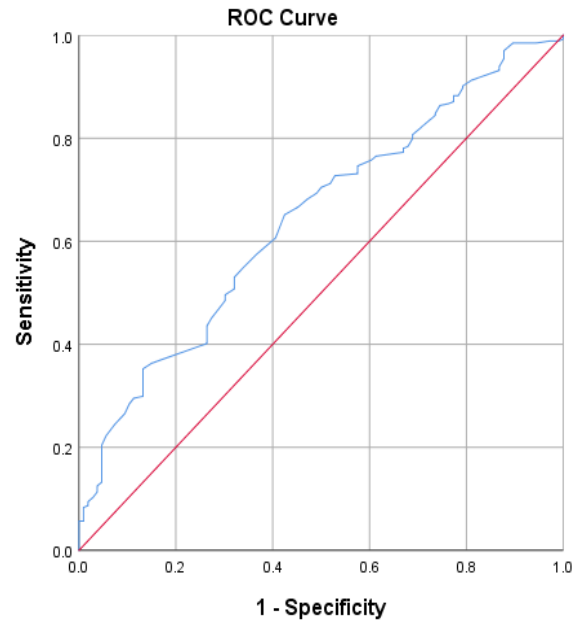
EFW büyüme velositesi ve AC büyüme velositesinin tanısal değerini (diagnostic value) hesaplamak amacıyla ROC analizi ile eğri altındaki alan (AUC: area under the curve) hesaplanmıştır. EFW büyüme velositesi için AUC= 0.708 (SE=.030), optimal cut-off değeri ≤ 99 , duyarlılık (sensitivity) değeri 45.28, seçicilik (specificity) değeri ise 87.88 olarak bulunmuştur. Ayrıca EFW büyüme velositesi için optimal cut-off ≤ 125 olarak alındığında duyarlılık değeri 64.15, seçicilik değeri ise 64.02 olarak bulunmuştur. AC büyüme velositesi için AUC= 0.644 (SE=.031), optimal cut-off değeri ≤ 5.5 , duyarlılık (sensitivity) değeri 57.55, seçicilik (specificity) değeri ise 65.15 olarak bulunmuştur. Olumsuz perinatal Sonucu Öngörmede EFW ve AC Büyüme Velositelerinin Duyarlılık Ve Seçicilik Değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

EFW ve AC büyüme velositeleri için optimal cut-off değerlerinin ROC eğrisi Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 1: EFW Büyüme Velositesinin ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 2: AC Büyüme Velositesinin ROC Eğrisi

Tablo 13: Olumsuz perinatal Sonucu Öngörmeye EFW ve AC Büyüme Velositelerinin Duyarlılık Ve Seçicilik Değerleri

Parametre	Cut off value	AUC	Duyarlılık (%95 Güven aralığı)	Seçicilik (%95 Güven aralığı)	+ LR (%95 Güven aralığı)	- LR (%95 Güven aralığı)	+ PV (%95 Güven aralığı)	- PV (%95 Güven aralığı)
EFW Büyüme Velositesi	≤99	0.708	45.28 (35.6 - 55.2)	87.88 (83.3 - 91.6)	3.74 (2.5 - 5.5)	0.62 (0.5 - 0.7)	60.0 (48.4 - 70.8)	80.0 (74.9 - 84.4)
EFW Büyüme Velositesi	≤125	-	64.15 (54.3 - 73.2)	64.02 (57.9 - 69.8)	1.78 (1.4 - 2.2)	0.56 (0.4 - 0.7)	41.7 (34.1 - 49.7)	81.6 (75.7 - 86.7)
AC Büyüme Velositesi	≤5.5	0.644	57.55 (47.6 - 67.1)	65.15 (59.1 - 70.9)	1.65 (1.3 - 2.1)	0.65 (0.5 - 0.8)	39.9 (32.1 - 48.1)	79.3 (73.3 - 84.5)
AUC Eğri altındaki değer (Area Under the Curve)								
+ PV Pozitif prediktif değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif prediktif değer (Negative Predictive Values)								
+ LR Pozitif olabirlik oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif olabirlik oranı (Negative Likelihood Ratio)								

Tablo 14’te gösterildiği gibi olumsuz perinatal sonucu öngören değişkenlerin belirlenmesi için ‘backward’ yöntemi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Modele yaş ve gebelik öncesi VKİ sürekli değişken olarak modele dahil edilmiştir. Gebelikte kilo alımı, preeklampsi/ gestasyonel hipertansiyon, primer/ mükerrer sezaryen, fetal distress/ CST pozitifliği, yenidoğan cinsiyeti, önceki gebelikte FGR öyküsü, UTA, UA, EFW büyüme velositesi ve AC büyüme velositesi ise kategorik değişkenler olarak modele dahil edilmiştir. Analiz 9 aşamada tamamlanmıştır. 1. aşamada EFW büyüme velositesinin (p=0.031); 2. aşamada EFW büyüme velositesinin (p=0.031); 3. aşamada EFW büyüme velositesinin (p=0.027); 4. aşamada EFW büyüme velositesinin (p=0.006); 5. aşamada gebelikte önerilenden fazla kilo alımının (p=0.044) ve EFW büyüme velositesinin (p=0.006), 6. aşamada gebelikte önerilenden fazla kilo alımının (p=0.043), preeklampsi/ gestasyonel hipertansiyonun (p=0.031) ve EFW büyüme velositesinin (p=0.005), 7. aşamada gebelikte önerilenden fazla kilo alımının (p=0.034), Preeklampsi/ gestasyonel

hipertansiyonun ($p=0.033$), yenidoğan cinsiyetinin ($p=0.034$) ve EFW büyüme velositesinin ($p=0.005$), 8. aşamada gebelikte önerilenden fazla kilo alımının ($p=0.042$), preeklampsi/ gestasyonel hipertansiyonun ($p=0.042$), yenidoğan cinsiyetinin ($p=0.041$) ve EFW büyüme velositesinin ($p=0.002$) ve son olarak 9. aşamada gebelikte önerilenden fazla kilo alımının (OR: 0.15, $p=0.044$) ve EFW büyüme velositesinin (OR: 9.91, $p=0.002$) olumsuz perinatal sonucu anlamlı olarak ön gördüğü bulunmuştur.

Tablo 14: Olumsuz Perinatal Sonucu Öngören Değişkenlerin Çok Değişkenli Hiyerarşik Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

		%95 CI		
	OR	Lower	Upper	p Value
STEP 9				
Gebelikte Kilo Alımı				
Gebelikte Önerilen Kilo Alımı	1			
Gebelikte Önerilenden Fazla Kilo Alımı	0.159	0.027	0.950	0.044
Preeklampsi/ Gestasyonel Hipertansiyon				
Yok	1			
Var	3.544	0.944	13.305	0.061
Fetal Distress/ CST Pozitifliği				
Yok	1			
Var	4.662	0.894	24.311	0.068
Cinsiyet				
Kız	1			
Erkek	4.142	0.970	17.681	0.055
EFW Büyüme Velositesi				
>125	1			
≤125	9.912	2.363	41.574	0.002

Tablo 15'te gösterildiği gibi EFW büyüme velositesi ile olumsuz perinatal sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve EFW büyüme velositesi >125 olan gebeliklerde olumsuz perinatal sonuç oranı (%18.4), ≤125 olan gebeliklerdeki oranına göre (%41.7) anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.001$).

EFW büyüme velositesi ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve EFW büyüme velositesi >125 olan gebeliklerde

yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı (%17.9), ≤ 125 olan gebeliklerdeki oranına göre (%41.1) anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.001$).

EFW büyüme velositesi ile RDS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve EFW büyüme velositesi > 125 olan hastalarda RDS oranı (%7.8), ≤ 125 olan gebeliklerdeki oranına göre (%25.0) anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.001$).

EFW büyüme velositesi ile hipoglisemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve EFW büyüme velositesi > 125 olan hastalarda hipoglisemi oranı (%2.0), ≤ 125 olan gebeliklerdeki oranına göre (%6.3) anlamlı olarak daha düşüktür ($p = 0.039$).

Tablo 15: EFW Büyüme Velositesine Göre Olumsuz Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması

	EFW Büyüme Velositesi				
	>125		≤125		p Value
	n	%	n	%	
Olumsuz Perinatal Sonuç					<0.001
Yok	169	81.6	95	58.3	
Var	38	18.4	68	41.7	
Neonatal Ölüm					-
Yok	201	100.0	144	100.0	
Var	-	-	-	-	
5.dk APGAR Skoru**					0.585
<7	1	0.5	2	1.2	
≥7	206	99.5	161	98.8	
Kord pH**					0.244
<7.1	0	0.0	2	1.8	
≥7.1	112	100.0	108	98.2	
YDYBÜ Yatış*					<0.001
Yok	170	82.1	96	58.9	
Var	37	17.9	67	41.1	
Neonatal Nöbet**					0.172
Yok	200	100.0	140	98.6	
Var	0	0.0	2	1.4	
IVK					-
Yok	200	100.0	142	100.0	
Var	-	-	-	-	

RDS*					<0.001
Yok	190	92.2	120	75.0	
Var	16	7.8	40	25.0	
Hiperbilirubinemi*					0.525
Yok	188	94.0	131	92.3	
Var	12	6.0	11	7.7	
Hipoglisemi*					0.039
Yok	196	98.0	133	93.7	
Var	4	2.0	9	6.3	
NEK					-
Yok	200	100.0	142	100.0	
Var	-	-	-	-	
Neonatal sepsis**					0.695
Yok	197	98.5	139	97.9	
Var	3	1.5	3	2.1	

*Ki kare analizi; **Fisher's Exact test

Tablo 16'da gösterildiği gibi AC büyüme velositesi ile olumsuz perinatal sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve AC büyüme velositesi >5.5 olan hastalarda olumsuz perinatal sonuç oranı (%20.7), ≤5.5 olan gebeliklerdeki oranına göre (%39.9) anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.001$).

AC büyüme velositesi ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve AC büyüme velositesi >5.5 olan hastalarda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı (%20.3), ≤5.5 olan gebeliklerdeki oranına göre (%39.2) anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.001$).

AC büyüme velositesi ile RDS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve AC büyüme velositesi >5.5 olan gebeliklerde RDS oranı (%8.8), ≤5.5 olan gebeliklerdeki oranına göre (%24.7) anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.001$).

AC büyüme velositesi ile neonatal sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve AC büyüme velositesi >5.5 olan gebeliklerde neonatal sepsis oranı (%0.5), ≤5.5 olan gebeliklerdeki oranına göre (%3.7) anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.037$).

Tablo 16: AC Büyüme Velositesine Göre Olumsuz Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması

	AC Büyüme Velositesi				
	>5.5		≤5.5		p Value
	n	%	n	%	
Olumsuz Perinatal Sonuç					<0.001
Yok	172	79.3	92	60.1	
Var	45	20.7	61	39.9	
Neonatal Ölüm					-
Yok	209	100.0	136	100.0	
Var	-	-	-	-	
5.dk APGAR Skoru**					1.00
<7	2	0.9	1	0.7	
≥7	215	99.1	152	99.3	
Kord pH**					1.00
<7.1	1	0.8	1	1.0	
≥7.1	121	99.2	99	99.0	
YDYBÜ Yatış*					<0.001
Yok	173	79.7	93	60.8	
Var	44	20.3	60	39.2	
Neonatal Nöbet**					1.00
Yok	206	99.5	134	99.3	
Var	1	0.5	1	0.7	
IVK					-
Yok	207	100.0	135	100.0	
Var	-	-	-	-	
RDS*					<0.001
Yok	197	91.2	113	75.3	
Var	19	8.8	37	24.7	
Hiperbilirubinemi*					0.667
Yok	194	93.7	125	92.6	
Var	13	6.3	10	7.4	
Hipoglisemi*					0.280
Yok	201	97.1	128	94.8	
Var	6	2.9	7	5.2	
NEK					-
Yok	207	100.0	135	100.0	

Var	-	-	-	-	
Neonatal sepsis**					0.037
Yok	206	99.5	130	96.3	
Var	1	0.5	5	3.7	
*Ki kare analizi; **Fisher's Exact test					



5. TARTIŞMA

Çalışmamıza geç başlangıçlı FGR tanısı alan 370 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular ile geç başlangıçlı FGR ile komplike olan gebeliklerin yaklaşık %28.6'sında olumsuz perinatal sonuç izlenmiştir. Literatüre baktığımızda bu oran farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte %4.6'dan %32.5'e kadar yükselebilmektedir (14, 90). Çalışmamızda gözlenen bu yüksek oran, hastanemizin tersiyer bir referans merkezi olması ve daha komplike olguların izlenmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, fetal büyüme velositesinde izlenen düşüşün, olumsuz perinatal sonuçlar açısından önemli bir risk göstergesi olduğu ortaya konmuştur. EFW ve AC büyüme velositeleri düşük olan gebeliklerde, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, neonatal hipoglisemi ve respiratuar distress sendromu (RDS) gibi olumsuz perinatal sonuçlar belirgin biçimde daha sık görüldü. Bu durum, tek seferlik biyometrik ölçümlerin ötesinde fetal büyüme velositesinin izlenmesinin klinik değerini ortaya koymaktadır.

Bulgularımızla uyumlu olarak, Stampalija ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları çalışmada, geç başlangıçlı FGR olgularında EFW büyüme velositesinin 100 g/haftadan az olmasının, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Benzer şekilde Kennedy ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmada gestasyonel yaşa göre uygun ağırlıklı AGA bebeklerde 20–36 haftalar arasında EFW ve AC büyüme velositelerindeki azalmaların, düşük CPR, neonatal asidoz, düşük yenidoğan yağ oranı ve düşük plasental ağırlık gibi plasental yetersizlik göstergeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (9). Özellikle ≥ 30 persentil büyüme kaybı olan fetüslerde bu riskler 2–3 kat artmıştır. Bu bulgular, doğum ağırlığı normal persentillerde olan bebeklerde dahi büyüme velositesinin perinatal sonuçlar açısından önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (9). Cavallaro ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada AC büyüme velositesinin 10. persentilin altında olan fetüslerde olumsuz perinatal sonuçların anlamlı şekilde daha sık görüldüğünü göstermiştir. Ayrıca AC büyüme velositesindeki azalma, EFW < 3 . persentil ve CPR < 5 . persentil gibi belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde olumsuz perinatal sonuçları öngörmede duyarlılığı %51'den %82'ye çıkararak belirgin bir

iyileşme sağlamıştır (11). Delphi konsensusuyla oluşturulan uluslararası kriterler de bu yaklaşıma paralel olarak geç başlangıçlı FGR tanımına büyüme hızındaki yavaşlamayı dahil etmiştir. Özellikle 32. gebelik haftasından sonra AC veya EFW persentilinde iki kuartilden (>50 persentil) fazla düşüş, geç başlangıçlı FGR tanısında bir kriter olarak kabul edilmiştir (7).

Bununla birlikte, bazı araştırmalarda bu yaklaşımın düşük riskli popülasyonlarda sınırlı fayda sağladığına dikkat çekilmiştir (12). Ciobanu ve arkadaşları ise 2019 yılında yayınladıkları çalışmada özellikle 32–36 hafta arasındaki büyüme hızının, doğumdan sonraki SGA tanısını öngörmeye tahmini ağırlıktan daha fazla katkı sağlamadığını ifade etmişlerdir (13).

Geç başlangıçlı FGR olgularında Doppler ultrasonografik parametreler, tanıda ve perinatal sonuçları öngörmeye önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda özellikle umbilikal arter (UA) Doppler bulgularının, literatür ile uyumlu olarak, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur (90).

Çalışmamızda uterin arter (UTA) PI >95 . persentil ve serebroplasental oran (CPR) <5 . persentil saptanan olgular ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni örneklem büyüklüğümüzün bazı alt gruplarda sınırlı kalmış olması ve çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle Doppler değerlendirmelerinin zamanlamasında ve sıklığında oluşabilecek heterojenliklerle ilişkili olabilir. Literatürde CPR ve UTA ölçümlerinin, özellikle geç başlangıçlı FGR olgularında fetal kötüleşmeyi öngörmeye değerli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Rizzo ve arkadaşlarının 2020 yılında yürüttüğü prospektif çalışmada, geç FGR tanısı alan olgularda tanı anındaki CPR değerinin, perinatal morbiditeyi öngörmeye değerli olduğu bildirilmiştir (90). Aynı şekilde TRUFFLE-2 ön çalışmasında da, düşük CPR değerleri ile major perinatal komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (10). Ayrıca Cavallaro ve ark. (2018), CPR <5 . persentil ve AC büyüme velositesinin birlikte değerlendirilmesinin, olumsuz perinatal sonuçları öngörmeye duyarlılığı %82'ye kadar artırdığını ortaya koymuştur (11). Geç başlangıçlı FGR olgularında anormal uterin arter Doppler bulgularının, hemodinamik redistribüsyon ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (16). Bu nedenle çalışmamızda anlamlılık saptanmamış olsa da, UTA ve CPR gibi Doppler

parametrelerinin, geç başlangıçlı FGR takibinde bütüncül değerlendirme içinde ele alınması gerektiği düşünölmektedir.

Çalışmamızda olumsuz perinatal sonuç izlenen gebeliklerde preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, plasental yetersizlikle ilişkili hipertansif bozuklukların, fetal geleişim kısıtlılığı ve neonatal morbidite ile olan yakın ilişkisinin bir göstergesidir. Literatürde de, hipertansif gebelik hastalıklarının, özellikle geç başlangıçlı FGR olgularında uteroplasental perfüzyonu bozarak fetal beslenme ve oksijenizasyonu olumsuz etkilediği, buna bağlı olarak perinatal olumsuzluk riskini artırdığı bildirilmiştir (91). Savchev ve arkadaşları da preeklampsi varlığının geç FGR olgularında perinatal sonuçları kötüleştiren bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (14). Bu bağlamda, geç başlangıçlı FGR olgularında hipertansif bozuklukların varlığı, doğum zamanlaması ve antenatal izlemin planlanmasında dikkate alınması gereken önemli bir klinik parametredir.

Çalışmamızda erkek fetal cinsiyetin olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili bulunması da literatürdeki verilerle paraleldir (92). Erkek fetüs taşınan gebeliklerde preeklampsi, erken doğum ve intrapartum distres riskinin daha yüksek olduğu, bu gebeliklerin daha sık acil sezaryen ile sonuçlandığı bildirilmektedir (92). Buna karşılık, kız fetüsler FGR'ye daha yatkın olabilseler de doğum ve yenidoğan döneminde komplikasyon oranlarının daha düşük olabileceği belirtilmiştir (92). Çalışmamızda olumsuz perinatal sonuç grubunda sezaryen oranının yüksek olması da muhtemelen fetal distres veya obstetrik endikasyonların artmasına bağlı olup, erkek cinsiyet ve plasental yetmezlik bulgularıyla ilişkili görölebilir (91). Öte yandan, nulliparite bizim çalışmamızda anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya çıkmasa da, bazı araştırmalarda ilk gebeliklerde FGR ve preeklampsi riskinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (93). Benzer şekilde, önceki gebeliklerinde FGR öyküsü olan annelerde yeni gebelikte FGR tekrarlama riskinin arttığı literatürde iyi bilinmektedir (8). Bizim alışmamızda önceki gebelikte FGR öyküsü belirgin bir etki göstermedi; ancak bu muhtemelen örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olması ve riskli popölasyonun seçiminden kaynaklanıyor olabilir. Önceki gebelikte FGR öyküsü varlığında daha yakın takip gerekeceği literatürde de önerilmektedir (8).

Çalışmamızda FGR tanı haftası ortalaması 35.3 hafta, doğum haftası ortalaması ise 37.5 hafta olarak bulunmuştur. Bu bulgular, geç başlangıçlı FGR olgularında tanının çoğunlukla üçüncü trimesterin ortalarında konulduğunu ve doğumların genellikle term haftalara yakın gerçekleştiğini göstermektedir. Figueras ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada da, geç FGR tanısının çoğunlukla 32–36 haftalar arasında konulduğu ve olguların büyük kısmının 37. haftadan sonra doğurtulduğu bildirilmiştir (14). Aynı şekilde TRUFFLE-2 ön çalışması dahil birçok araştırmada, geç başlangıçlı FGR olgularında doğum zamanlamasının fetal Doppler bulguları ve büyüme hızı gibi parametrelerle bireyselleştirildiği, ancak çoğunlukla 37. haftadan sonra elektif doğumun tercih edildiği vurgulanmıştır (10). Bu bağlamda, çalışmamızdaki tanı ve doğum haftası değerleri literatür ile uyumludur ve güncel kılavuzların önerdiği izlem stratejileriyle örtüşmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları, retrospektif tasarıma sahip olması nedeniyle veri toplama sürecinde kayıt eksiklikleri ve yanlılık riski (bias) artmaktadır. Tek merkezli bir çalışma olması ise elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır ancak hastanemizin bir dal hastanesi olması, bu alanda daha fazla kritik hasta ile çalışma olanağı sağlamaktadır. Ayrıca, çalışmamızın örneklem büyüklüğü bazı alt gruplarda sınırlı kalmış ve bu durum bazı değişkenlerde istatistiksel anlamlılık elde edilememesine neden olmuş olabilir. Kontrol grubunun bulunmaması da sonuçların karşılaştırmalı değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Bir diğer sınırlılık ise çalışmada yalnızca kısa vadeli perinatal sonuçlar ele alınmış olup, uzun vadeli nörogelişimsel ya da metabolik sonuçlar değerlendirilememiştir. Bu nedenle, ileriye dönük, çok merkezli ve geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, spesifik ve güncel bir klinik soruya odaklanan açık bir hipotezin test edilmiş olması öne çıkmaktadır. Geç başlangıçlı FGR olgularında büyüme velositesine odaklanan ve bu parametrenin perinatal sonuçlarla ilişkisini irdeleyen ilk ulusal çalışmalar arasında yer almaktadır. Retrospektif kohort tasarımı sayesinde, büyüme hızının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilebilmiştir. Tüm olguların aynı merkezde izlenmiş olması, ölçümlerin tek bir protokol çerçevesinde yapılmasını sağlamış ve verilerin tutarlılığını artırmıştır. Ayrıca çalışmamızda kapsamlı maternal sosyodemografik ve obstetrik özellikler dikkate alınmış, bu da olası etkileşen faktörlerin daha kapsamlı analiz edilmesine

olarak tanımıştır. Kullanılan veri seti güncel olup, klinik pratiği yansıtan verileri içermektedir. Tüm bu yönleriyle çalışmamız, geç başlangıçlı FGR olgularında fetal büyüme velositesinin perinatal sonuçları öngörmedeki potansiyel prediktif değerini ortaya koyan nitelikli bir katkı sunmaktadır.



6. SONUÇLAR

Geç başlangıçlı FGR yönetiminde öncelikli amaç genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyellerini karşılayamayan fetüslerin doğru zamanda tanınması ve fetüsün hipoksiye daha hassas olduğu ileri gebelik haftalarında fetal hipoksiyi zamanında öngörerek perinatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek ideal doğum zamanlamasını belirlemektir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, geç başlangıçlı FGR olgularında fetal büyüme velositesinin yalnızca tanı koymada değil, aynı zamanda gebelik takibi ve doğum zamanlamasının bireyselleştirilmesinde de önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, fetal büyüme velositesinin Doppler bulguları ve diğer fetal iyilik hali göstergeleriyle birlikte değerlendirilmesinin; risk altındaki fetüslerin daha doğru tanımlanmasına ve perinatal sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. Bulgularımız, bu alanda ulusal düzeyde yapılan ilk çalışmalardan biri olarak literatüre katkı sunmakta olup, daha geniş örneklemlili, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Figueras F, Gratacós 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. doi: 10.1159/000357597. PMID: 24924600.
2. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):228-235.
3. 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):1234-1238.
4. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):452-456.
5. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):201-206.
6. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(446):26-33.
7. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou AT, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339. doi:10.1002/uog.15884. PMID: 26909664.
8. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Best practice in the management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(Suppl 1):3–57. doi: 10.1002/ijgo.13661. PMID: 33595865.
9. Kennedy LM, Tong S, Robinson AJ, Hiscock RJ, Hui L, Dane KM, Middleton AL, Walker SP, MacDonald TM. Reduced growth velocity from the mid-trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight. *BMC Med.* 2020 Dec 24;18(1):395.
10. Stampalija T, Wolf H, Mylrea-Foley B, Marlow N, Stephens KJ, Shaw CJ, Lees CC; TRUFFLE-2 Feasibility Study authors. Reduced fetal growth velocity and weight loss are associated with adverse perinatal outcome in fetuses at risk of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;228(1):71.e1-71.e10.
11. Cavallaro A, Veglia M, Svirko E, Vannuccini S, Volpe G, Impey L. Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):494-500.
12. van Roekel M, Henrichs J, Franx A, Verhoeven CJ, de Jonge A. Implication of third-trimester screening accuracy for small-for-gestational age and additive value of third-trimester growth-trajectory indicators in predicting severe adverse perinatal outcome in low-risk population: pragmatic secondary analysis of IRIS study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Aug;62(2):209-218.

13. Ciobanu A, Anthoulakis C, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 35-37 weeks' gestation: contribution of maternal factors and growth velocity between 32 and 36 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):630-637.
14. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 99–105.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97–e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003070. PMID: 30681542.
16. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298–312. doi:10.1002/uog.22134. PMID: 32738107.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A). SMFM Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction (replaces Clinical Guideline No. 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2–B17. doi:10.1016/j.ajog.2020.05.010. PMID: 32407785.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Investigation and Care of a Smallfor-Gestational-Age Fetus and a Growth-Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 3). London: RCOG; 2024. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg3/>.
19. Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw J, Soliman N, Figueiro-Filho E, et al. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2023;45(10):102154. doi:10.1016/j.jogc.2023.05.022. PMID: 37730302.
20. Ganzevoort W, Damhuis SE, Gordijn SJ. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:3-16. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.002.
21. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108.
22. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:257–69.
23. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 864–885.
24. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J (2004) Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Seminars Fet Neonatal Med*, 9:357-369.
25. Whitehead CL, McCarthy FP, Kingdom J. Fetal Growth Restriction: Diagnosis and Management. In: Kilby MD, Johnson A, Oepkes D, editors. *Fetal Therapy: Scientific Basis and Critical*

- Appraisal of Clinical Benefits. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 264–278.
26. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* Nov 2007;24(11):1229–34. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02254.x>
 27. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* Jul 1998;12(3):277–87. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.1998.00129.x>
 28. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* Oct 1995;86(4 Pt 1):555–9. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00247-o](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00247-o)
 29. Cao C, Cai W, Niu X, et al. Prehypertension during pregnancy and risk of small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* Apr 2020;33(8):1447–54. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1519015>
 30. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* Apr 2001;10(2):91–6. <https://doi.org/10.1080/714904302>
 31. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(10):e0186287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186287>
 32. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts *BJOG* Jul 2019;126(8):984–95. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15661>
 33. Kjær MM, Lauenborg J, Breum BM, Nilas L. The risk of adverse pregnancy outcome after bariatric surgery: a nationwide register-based matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol* Jun 2013;208(6):464. e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.046>
 34. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med*. Feb 26 2015;372(9):814–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405789>
 35. Shah PS, on behalf of Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* Jul 2010;89(7):862–75. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.486827>
 36. Panagiotopoulos M, Tseke P, Michala L. Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* Jan 1 2022;139(1):138–48. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004627>
 37. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The

- Netherlands. Am J Obstet Gynecol May 2013;208(5):374.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.045>
38. Malacova E, Regan A, Nassar N, et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. BJOG Jan 2018;125(2):183–92. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14906>
 39. Hirsch L, Shinar S, Melamed N, et al. Recurrent Placenta-Mediated Complications in Women With Three Consecutive Deliveries. Obstet Gynecol. 03 2017;129(3):416–21. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001890>
 40. Burton GJ, Jauniaux E. *Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction*. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745–S761.
 41. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012 Sep-Oct 2012;18(5):485–503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms018>
 42. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:161–5.
 43. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82(1):83-90.
 44. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. Early Hum Dev. 2014.
 45. Salafia CM, Charles AK, Maas EM (2006) Placenta and Fetal Growth Restriction. Clin Obstet Gynecol, 49: 236-256
 46. L. C. Chew ve R. P. Verma, “Fetal Growth Restriction”, StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.(Internet)(cited 2023 Dec 3) Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>.
 47. Madazlı R. Fetus hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
 48. Helfer TM, Eixarch E, Figueras F, Gratacos E (2019) Classification. In Nardoza LM, Junior EA, Rizzo G, Deter RL(eds) Fetal Growth Restriction Current Evidence and Clinical Practice. Third Edition. London, Springer Nature Switzerland pp 65- 72
 49. D. Schlembach, “Fetal Growth Restriction – Diagnostic Work-up, Management and Delivery”, Geburtshilfe Frauenheilkd., Oct 2020;80(10):1016-1025.
 50. Ott WJ (2006) Sonographic Diagnosis of Fetal Growth Restriction. Clin Obstet Gynecol, 49:295-307
 51. Mongelli M, Yuxin NG, Biswas A et al (2003) Accuracy of ultrasound dating formulae in the late second trimester in pregnancies conceived with in-vitro fertilization. Acta Radiol, 44:452–455.
 52. Goto E. (2013) Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 67:999-1005.
 53. Neilson JP (2000) Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, CD000944.

54. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):566-574.
55. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):80-89.
56. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: a systematic review. *Ultrasound.* 2018;26(1):32-41.
57. Melamed N, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Glezerman M, Yogev Y. Accuracy of sonographic weight estimation as a function of fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):67-73.
58. Melamed N, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Yogev Y, Pardo J. Accuracy of sonographic fetal weight estimation: a matter of presentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4): 418-424.
59. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. (1991) In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 181:129-133
60. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. (2014) International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWT- H-21st Project. *Lancet.* 384(9946):869-879.
61. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. (2015) Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 213:449.e41-449.e41
62. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. (2017) The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 14(1):e1002220
63. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.
64. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S609-S618.
65. Eva Meler;Judit Martínez;David Boada;Eduarne Mazarico;Francesc Figueras; (2021). Doppler studies of placental function . Placenta.
66. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):1055-1060.
67. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-167.
68. Bahado-Singh RO, et al. (1999). *The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction.* *Am J Obstet Gynecol*; 180(3 Pt 1):750–756.
69. A.M. Martin, R. Bindra, P. Curcio, S. Cicero, et al., Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18 (6) (2001) 583–586, <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x>.
70. R.J. Martinez-Portilla, J. Caradeux, E. Meler, D.L. Lip-Sosa, A. Sotiriadis, F. Figueras, Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-

- age fetuses: systematic review and metaanalysis, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 55 (5) (2020) 575–585, <https://doi.org/10.1002/uog.21940>. May.
71. F. Figueras, D. Oros, E. Gratacos, E. Hernandez-Andrade, Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses, *Obstet. Gynecol.* 117 (3) (2011) 618–626, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0884>.
 72. D. Oros, F. Figueras, R. Cruz-Martinez, E. Meler, M. Munmany, E. Gratacos, Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational-age fetuses, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 37 (2) (2011) 191–195, <https://doi.org/10.1002/uog.7738>.
 73. D. Gramellini, M.C. Folli, S. Raboni, E. Vadora, A. Merialdi, Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome, *Obstet. Gynecol.* 79 (3) (1992) 416–420, <https://doi.org/10.1097/00006250-199203000-00018>. Mar.
 74. C.A. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, M.A. De Boer, M.W. Heymans, L. J. Schoonmade, P.M.M. Bossuyt, B.W.J. Mol, et al., Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 51 (3) (2018) 313–322, <https://doi.org/10.1002/uog.18809>.
 75. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR et al (2018) A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S803-S817
 76. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-125.
 77. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-408.
 78. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-195.
 79. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
 80. Tuffnell DJ, Cartmill RS, Lilford RJ. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;39(3):165-167.
 81. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5 Pt 1):1075-1080.
 82. Su EJ, Galan HL (2020) Fetal Growth and Growth Restriction. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 469- 483
 83. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. (2008) Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* CD000038.

84. Meler E, Martinez J, Boada D et al (2021) Doppler studies of placental function. *Placenta* 108: 91–96
85. Chauhan SP, Doherty DD, Magann EF (2004) Amniotic fluid index vs. single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*,191: 661–667
86. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, vander Post JA et al (2010) Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 341: c7087
87. Figueras F, Caradeux J, Crispi F et al (2018) Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S790-S802
88. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. PMID: 20669500.
89. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59
90. G. Rizzo vd., “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.*, June 2020;55(6):793-798 .
91. Figueras F, Gratacós E. *Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;218(2S):S790–S802.
92. van der Vlugt ER, Verburg PE, Leemaqz SY, McCowan LME, Poston L, Kenny LC, et al. Sex- and growth-specific characteristics of small for gestational age infants: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):394. doi:10.1186/s12884-020-03078-2.
93. Moseson EM, Koenig MD, Phipps MG, Elovitz MA, Zhang C, Laughon SK. Nulliparity as a risk factor for preeclampsia-related adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):478–489. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.028.