



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

KLİNİğİMİZDE TAKİP EDİLEN
ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI
İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİğİ OLGULARININ
PERİNATAL SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NAZAN AKėN KORUK

KOCAELİ - 2023



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KLİNİğİMİZDE TAKİP EDİLEN
ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI
İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİğİ OLGULARININ
PERİNATAL SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NAZAN AKGÜN KORUK

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖğR. ÜYESİ ARZU YAVUZ

ETİK KURUL ONAY TARİHİ VE NO: 22/09/2022, 2022-96

KOCAELİ - 2023

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ	4
2.1.1. Normal Fetal Büyüme	4
2.1.2. İUGG'nin Altında Yatan Nedenler	5
2.1.2.1. Preeklamps	7
2.1.2.2. Plasental Disfonksiyon	8
2.2. FETAL AĞIRLIĞIN ULTRASONOGRAFİK TAHMİNİ VE ÖLÇÜM PARAMETRELERİ	9
2.2.1. Biparietal Çap (Biparietal diameter) (BPD)	10
2.2.2. Baş Çevresi (Head circumference) (HC)	10
2.2.3. Karın Çevresi (Abdominal circumference) (AC)	10
2.2.4. Femur Diafiz Uzunluğu (Femur length) (FL)	10
2.3. TANI	11
2.4. SINIFLANDIRMA	12
2.4.1. Tanı Haftasına Göre Sınıflandırma	12
2.4.2. Şiddetine Göre Sınıflandırma	13
2.4.3. Simetrik Gelişime Göre Sınıflandırma	14
2.5. YÖNETİM	14
2.5.1 Fetal İyilik Halinin Tespiti	16
2.5.2. Doppler Ultrasonografi	17
2.5.2.1. Fetal Dolaşım	18
2.5.2.2. Umbilikal Arter (UA)	21
2.5.2.3. Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Artery) (MCA)	23
2.5.2.4. Duktus Venozus (DV)	25
2.5.2.5. Uterin Arter (UtA)	26

2.5.2.6. İUGG'de Periferik ve Santral Dolaşım Sisteminde Doppler ile Görülen Biyofiziksel Değişiklikler	28
2.6. DOĞUM ZAMANLAMASI	30
2.6.1. Prematürite	31
2.6.2. Nöroprotektif Amaçlı Magnezyum Sülfat Tedavisi	31
2.6.3. Akciğer Matürasyonu İçin Antenatal Kortikosteroid Tedavisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü	33
3.2. İstatistiksel İncelemeler	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

AC Karın çevresi

ACOG Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

ASH Amniyotik sıvı hacmi

BPD Biparietal çap

BFP Biyofizik profil

BKE Beyin koruyucu etki

CPR Serebroplasental oranı

CRL Baş-popo mesafesi

CS Sezaryen

CST Kontraksiyon stres test

DA Duktus arteriozus

DDA Düşük Doğum Ağırlığı

DV Duktus venozus

DVD-O Duktus venozus doppleri olağan

DVD-TA Duktus venozus dopplerinde a dalgası kaybı yada ters a dalgası

EB-IUGG Erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği

EFM Elektronik fetal monitorizasyon

FKH Fetal kalp atım hızı

FH Fetal hareket

FL Femur uzunluğu

FO Foramen ovale

GB-İUGG Geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği

GH Gebelik haftası

İUGG İntrauterin gelişme geriliği

İVK İntraventriküler kanama

HC Baş çevresi

MCA Orta serebral arter

NEK Nekrotizan enterokolit

NVD Normal spontan vajinal doğum

NST Non Stres Test

p persentil

PI Pulsatilitate indeksi

RDS Respiratuar distres sendrom

ROP Prematüre retinopatisi

SGA Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı

TFA Tahmini fetal ağırlık

UA Umbilikal arter

UAD-O Umbilikal arter doppler olağan

UAD-DA Umbilikal arter dopplerde direnç artışı - diastol sonu akım mevcut iken

UAD-DSAK Umbilikal arter dopplerde diastol sonu akım kaybı

UAD-DSTA Umbilikal arter dopplerde diastol sonu ters akım

UtA Uterin arter

UtAD-O Ortalama uterin arter doppler olağan

UtAD-DA/Ç Ortalama uterin arter dopplerde direnç artışı yada çentik

VCİ Vena kava inferior

YDYBÜ Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo 1. İUGG’de Etyolojik Faktörler.	5
Tablo 2. Preeklampsi Tanısı İçin Kriterler.	7
Tablo 3. Konjenital Anomali Yokluğunda İUGG İçin Delphi Kriterleri.	11
Tablo 4. Erken ve Geç Başlangıçlı İUGG’nin Ana Klinik Özellikleri.	13
Tablo 5. İUGG’nın Teşhisi ve Yönetimi İçin Algoritma.	15
Tablo 6. Dalga Akım Şekli İndeksleri	17
Tablo 7. Maternal-Fetal Tıpta Doppler Kullanım Alanları.	17
Tablo 8. Umbilikal Arter Doppler Akım Paternleri.	22
Tablo 9. Beyin Koruyucu Etki (BKE) (≥ 32 GH).	24
Tablo 10. Duktus Venozus Doppler Akım Paternleri.	26
Tablo 11. Uterin Arter Doppler Akım Paternleri (< 32 GH).	27
Tablo 12. İUGG ile Komplike Tekil Gebeliklerde Doğum Zamanlaması.	30
Tablo 13. Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlar (DDA).	30
Tablo 14. Gebelik Haftasına Göre Yenidoğanlar.	31
Tablo 15. APGAR Skoru.	31
Tablo 16. İUGG Tanılı Olguların Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları.	38
Tablo 17. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması.	39
Tablo 18. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması.	40
Tablo 19. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Antenatal Takip Bulgularının Karşılaştırılması.	43
Tablo 20. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Neonatal Dönem Bulgularının Karşılaştırılması.	46
Tablo 21. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Fetal Dolaşım.	18
Şekil 2. Fetal Kardiyak Dolaşım:Sağ (RVO) ve Sol (LVO) Ventriküler Outputun Dağılımı.	20
Şekil 3. UAD-O (Umbilikal arter doppler olağan) ($PI < 95p$).	22
Şekil 4. UAD-DA (Diastol sonu akım mevcut iken umbilikal arter dopplerde direnç artışı) ($PI > 95p$).	23
Şekil 5. UAD-DSAK (Umbilikal arter dopplerde diastol sonu akım kaybı).	23
Şekil 6. UAD-DSTA (Umbilikal arter dopplerde diastol sonu ters akım).	23
Şekil 7. Beyin Koruyucu Etki (BKE) Yok. ($MCA PI / UA PI > 5p$). ($CPR > 1,0$).	24
Şekil 8. Beyin Koruyucu Etki (BKE) Var. ($MCA PI / UA PI < 5p$). ($CRP < 1,0$).	25
Şekil 9. DVS-O (Duktus venozus doppleri olağan)	26
Şekil 10. UtAD-O (Sağ ve sol ortalama uterin arter doppler olağan) ($PI < 95p$)	27
Şekil 11. UtAD-DA (Sağ ve sol ortalama uterin arter dopplerde direnç artışı) ($PI > 95p$)	28
Şekil 12. Gönüllülerin Çalışmaya Katılma Şeması.	34
Şekil 13. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Dağılımı.	38
Şekil 14. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Sigara Kullanımına Göre Dağılımı.	39
Şekil 15. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların TFA değerlerinin dağılımı.	41
Şekil 16. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların TFA Persentil Değerlerinin Dağılımı	41
Şekil 17. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların UA Doppler Dağılımı.	42
Şekil 18. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların DV Doppler Dağılımı.	42
Şekil 19. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Preeklampsi Gelişme Durumuna Göre Dağılımı.	44
Şekil 20. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların NST Tipi Dağılımı.	44
Şekil 21. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Doğum Haftalarının Dağılımı.	45
Şekil 22. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Doğum Kilolarının Dağılımı.	47
Şekil 23. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların YDYBÜ'ne Yatış Dağılımı.	47
Şekil 24. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların AST Değerlerinin Dağılımı.	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin fetal büyüme, genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir ve maternal, fetal veya plasental faktörlerden etkilenir. Bu faktörlerden herhangi birinin anormalliği durumunda fetüs genetik büyüme potansiyeline erişemez ve intrauterin gelişme geriliği (İUGG) (IUGR intrauterine growth retardation) ortaya çıkar. Fetal büyüme, uteroplasental fonksiyon, maternal hastalık, maternal kardiyovasküler fonksiyon veya kalp hastalığı, anne beslenmesi, rakım, sigara ve yasadışı uyuşturucu kullanımı, enfeksiyon, anöploidi ve bazı genetik hastalıklar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmassa da, çoğunda nihayetinde yetersiz uteroplasental perfüzyon ve fetal beslenme ortaya çıkar. (1-3)

Maternal dolaşımdaki yetersiz perfüzyon İUGG'nin en sık ortak nedenidir ve %25-30 kadarından sorumludur. İUGG olgularının yaklaşık %20'sinden kromozomal bozukluklar ve konjenital malformasyonlar sorumludur. (4,5)

Plasental yetmezliğe bağlı gelişen İUGG olgularında plasental yatakta spiral arter yapılanmasında preeklamsidekine benzer sorunlar olduğu gösterilmiştir. Spiral arterlerin desidüal ve myometrial kısımlarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar içinde akut ateros ve trombüs İUGG olan olgularda gözlenen plasental yatak patolojileridir. (6)

Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gibi maternal durumlar, maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleridir ve vakaların %30 ila 40'ında İUGG ile komplike hale gelir. (7)

İUGG tüm gebeliklerin yaklaşık %10 kadarında görülür ve anomalisi olmayan fetüslerde perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Doğum öncesi bakım ve yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemeler, son yıllarda yenidoğan ölümlerinde azalmaya neden olsa bile ölü doğum oranlarını ciddi anlamda değiştirmemiştir. (8-10) İUGG erken doğuma ve intrapartum asfiksiye neden olarak; ölü doğumların yaklaşık %30 unu oluşturur. (11) Preterm ölü doğumların %53'ü ve term ölü doğumların ise %26'sı büyüme kısıtlılığı olan fetüslerdir. (12)

İUGG olan fetüsler perinatal dönemde çeşitli komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bunlar hipoglisemi, hipokalsemi, bozulmuş hücrel bağışıklık, asfiksi, apne, hipoksik-iskemik ensefalopati, gastrointestinal kanama, polisitemi, hiperviskozite, ayrıca prematüriteye bağlı komplikasyonlardır (NEK, RDS, bronkopulmoner displazi, ROP, İVK gibi) ayrıca bu bebeklerin hastanede kalış süresi daha uzun ve yatış masrafları daha yüksektir. (10, 13-15) Bu çocukların okul çağında bilişsel ve öğrenme güçlüğü yaşıtalarına göre %20-40 daha fazla olduğu görülmüştür. (16) Yetişkin dönemde ise metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diyabet gibi kronik hastalıklara da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (17-25)

Ultrason muayenesinde intrauterin gelişme geriliğinden şüphelendiğimizde; ilk olarak gebelik yaşının, baş popo mesafesi (CRL) (Crown rump length) ni gösteren bir eski ultrason muayenesi ile doğrulanması ve şüphelenilen tanının kesinleştirilmesi gereklidir. İUGG'nin nedeninin ve şiddetinin belirlenmesinin ardından ebeveynler konu hakkında bilgilendirilmeli, fetal büyüme ve iyilik yakından takip edilmeli ve son olarak uygun doğum zamanı belirlenmelidir.

Maternal, fetal ve plasental faktörler nedeniyle intrauterin büyüme potansiyeline tam olarak ulaşamayan fetüsler, özellikle erken başlangıçlı İUGG olan olgular yüksek perinatal morbidite ve mortalite riski altındadır. Erken başlangıçlı İUGG olan hastaların erken tanı alması, antenatal izlem yöntemleriyle daha sık takip edilmesi, preeklampsi açısından dikkatli olunması ve erken doğuma sekonder prematürite ile ilişkili iyatrojenik neonatal mortalite ve morbidite veya intrauterin ölüm riski arasında doğru zamanlamayı yaparak doğumun planlanması ile perinatal mortalite ve morbidite oranları azalacaktır.

Bu araştırmanın amacı; erken ve geç başlangıçlı İUGG olan olguları perinatal sonuçları bakımından karşılaştırarak bu hastaların yönetimine ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Yapısal olarak ufak olsa da kendi büyüme potansiyeline erişmiş, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (Small for gestational age) (SGA) na sahip fetüsler; tahmini fetal ağırlığı (EFW Estimated fetal weight) (TFA) < 10 percentil (p) olsa da yüksek perinatal mortalite ve morbidite riskine sahip değildir. SGA olan yenidoğanların % 75-80'i antenatal olarak tespit edilemeyebilir. (26-30)

Prenatal dönemde SGA ile İUGG'yi ayırt etmek zor olabilmektedir. İUGG tanısı konulan fetüslerin yaklaşık %18-22 sinin, doğumdan sonra aslında normal postnatal sonuçları olan SGA bebekler olduğu izlenmektedir. (31,32)

Bunun yanı sıra, ölçümleri 10. percentilden daha büyük olan, fakat kendi büyüme eğrisini karşılamayan fetüsler, olumsuz sonuçlar için yüksek risk altındadır. (33)

Doğum ağırlığını etkilediği bilinen ırk veya etnik köken, anne boyu, anne kilosu, parite ve fetüsün cinsiyeti gibi spesifik değişkenleri dikkate alan bireyselleştirilmiş büyüme eğrilerini savunan çalışmalar, bu yaklaşımın olası olumsuz sonuçları öngörmeye daha başarılı olduğunu göstermiştir. (34,35)

Normal büyüme hızı ve normal umbilikal kordon Doppler akımı olan, özellikle de 3. percentilden daha büyük ağırlıklı fetüslerin, SGA fetüs olması daha olasıdır. (36)

İUGG ve fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) aynı anlamda kullanılmaktadır. İUGG nin en yaygın kullanılan tanımı TFA'nın gebelik haftasına göre 10 percentilden küçük olmasıdır. (27,32) Ancak yapılan çalışmalar AC (karın çevresi) ve/veya TFA nın <10p olarak değerlendirmesini daha doğru olduğunu gösteriyor. (37,38)

Gebelik yaşına göre 10p altında olan fetüslerde ölü doğum oranı normal gelişim gösteren fetüslere göre 2 kat fazladır ve yaklaşık %1,5 dur. Bu oran 5p altındakilerde ise yaklaşık %2,5 dur. (9)

2.1 ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

2.1.1. Normal Fetal Büyüme

Normal fetal hücresel gelişim birbirini tamamlayan üç evreye ayrılabilir; (39,40)

- İlk evre ilk 16 GH (gebelik haftası) boyunca gerçekleşen “hücre sel hiperplazi fazı”
- İkinci evre “hücre sel hiperplazi ve hipertrofi fazı”
- Üçüncü evre 32. GH dan sonraki “hücre sel hipertrofi fazı” dır. Fetal yağ ve glikojen deposunun büyük kısmı son fazda elde edilir.

Fetüsün besin ihtiyacı, gebeliğin ilk yarısında daha azdır, sonraki haftalarda kilo alma oranı belirgin bir şekilde artar. Haftalık ortalama kilo artışı 32-34. GH arasında yaklaşık 230-285 gr’da maksimumdur, bundan sonra kilo alımı azalır, 41-42 GHda sıfıra yaklaşır, hatta kilo kaybı başlar. Fetal yağ alımının %80’i, 28 GH dan sonra kazanılır, bu ekstrauterin yaşam için hazır vücut depolarını oluşturur. (41)

Gebeliğin erken dönemlerinde sitotrofoblastlardan oluşan villuslar, desidua ve uterus arasında plasental yapışmayı sağlar böylece maternal dolaşım ile intervillöz boşluk arası vasküler bağlantıyı oluştur ve plasental ürünler maternal dolaşıma ulaşır. Placenta ve maternal kısımlar arası endokrin ve parakrin iletişim sayesinde plasental büyüme gerçekleşir. (12)

Gebelik süresince uteroplacental arterlerde gebeliğe özgü değişiklikler meydana gelir; düz kas endotel ve media tabakasının invaziv trofoblastlar tarafından değiştirilmesi, elastisite kaybı, kontraktıl olmayan geniş tübüller olması, vazomotor kontrol kaybı oluşur. Spiral arterlerdeki bu değişim fetüse yeterli kan akışını sağlamak amacıyla maternal kan akım rezistansında azalmaya ve uteroplacental perfüzyon artışına sebep olur. Placental yetmezliğin histolojik temeli endotel orijinli olup vazospazmlar ve mikroanjiopati gibi patolojiler eşlik etmektedir. (42,43)

2.1.2. İUGG'nin Altında Yatan Nedenler

Erken tanı koymak için İUGG'ye neden olan altta yatan nedeni belirlemek önemlidir.

Tablo 1. İUGG de etyolojik faktörler. (4)

Fetal	Maternal	Plasental	Çevre
Genetik bozukluklar (trizomi 13, 18 ve 21, triploidi, tek ebeveynli dizomi)	Maternal uterin malformasyonlar (myomlar, bikornuat, septat uterus)	Plasental yetmezlik	Düşük sosyoekonomik durum
Fetal yapısal anomaliler (gastroşizis, omfalosel)	Trombofili (Faktör V Leiden heterozigotu, Protrombin geni G20210A heterozigotu, MTHFR heterozigotu)	Plasenta previa	Yetersiz beslenme
Enfeksiyon (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes, HIV, malarya)	Sistemik lupus eritematozus, Antifosfolipid sendromu	Plasental tümörler (hemanjiom gibi)	Uyuşturucular (kokain, eroin, metadon, kokain, tedavi edici ajanlar)
Çoğul gebelik	Enflamatuar barsak hastalığı	Mozaisizm	Sigara
Annenin İUGG'li doğması	Hipertansiyon	Anormal kord insersiyoları	Alkol
	Diyabet		Teratojenler (fenitoin, warfarin, trimetadion)
	Böbrek hastalığı		
	Vasküler hastalık		
	Hipoksi (akciğer hastalığı, kalp hastalığı)		
	Yüksek irtifada yaşamak		

Doğum ağırlığı ile ilgili çalışmalar, genetik faktörlerin doğum ağırlığındaki değişimin %30 ile 50'sini oluşturduğu ve geri kalanının çevresel faktörlerden kaynaklandığı sonucuna varmıştır. (44-47)

Fetal nedenler (anöploidiler, fetal malformasyonlar ve konjenital enfeksiyonları) İUGG nin daha az yaygın nedenlerindendir. (48)

Çoğul gebeliklerdeki plasental paylaşım uteroplazental dolaşım üzerinde bir stres oluşturduğundan IUGG insidansı yüksektir. Dikoryonik ikiz gebeliklerin yaklaşık %20-30'u ve monokoryonik ikiz gebeliklerin %40'ı etkilenir. (4)

Maternal TORCH (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes) serolojisinin, izole İUGG incelenmesinde klinik yararı düşüktür. Bu nedenle seroloji çalışmalarını, İUGG ye ek olarak; enfeksiyonu düşündüren ultrason bulguları olan olgular yada maternal öykü ve fizik muayenenin akut enfeksiyon olduğu düşünüldüğü olgularla sınırlandırılması öneriliyor. (49)

Maternal hipertansiyon varlığı İUGG nin olumsuz perinatal sonuçları açısından en önemli bağımsız risk faktörüdür. (50)

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) (National Institute of Child Health and Human Development) tarafından hipertansif gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, özellikle <34 GH başlangıcı ile şiddetli preeklampsinin, 22 ve 23 GH gibi erken bir sürede büyüme kısıtlaması ile ilişkili olduğu, ancak hafif preeklampsisi ve kronik hipertansiyonun olmadığı bulunmuştur. (51)

Glisemik kontrolden bağımsız olarak pregestasyonel diyabetli gebelerin %10 ila %20 si IUGG ile komplike hale gelir. (52)

Maternal vasküler hastalık ve trombofili uteroplazental hipoperfüzyona yol açarak fetal büyümeyi bozabilir. (53)

İUGG ile ilişkisi kesin olarak bildirilmiş plasental bozukluklar (dekolman, infarktüs, sirkumvallat yapı, hemangioma ve koryoanjioma) ve umbilikal kord insersiyon anomalileri (velamentöz veya marjinal kord insersiyonu) bulunmaktadır. Bunlarla birlikte plasenta previa ve plasenta akreata gibi diğer plasental patolojilerde İUGG riski biraz artar, ancak bu ilişkinin klinik önemi net değildir. (54-60) İdiyopatik İUGG olan fetüslerin %20'sinden fazlasında, sınırlı plasental mozaizm mevcuttur. (61)

Kardiyak, solunum ve hematolojik bozukluklara bağlı hipoksi; tütün ve toksik ilaçlar plasental fonksiyonları tahrip ederek İUGG'ye neden olabilir. (62-68)

2.1.2.1. Preeklampsi

Tablo 2. Preeklampsi tanısı için kriterler. (69)

Daha önce normotansif bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat aryla en az 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının yeni başlangıcı; (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise dakikalar içinde doğrulama yeterlidir.)
Proteinüri; 24 saatlik idrar örneğinde $\geq 0,3$ g veya rastgele bir idrar örneğinde veya ölçüm çubuğunda $\geq 2+$ protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ (mg/mg)
Trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{mL}$
Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L) veya başka böbrek hastalığı yokluğunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Karaciğer transaminazları; normal konsantrasyonların üst sınırının en az iki katı
Pulmoner ödem
Alternatif tanılarla açıklanmayan ve normal dozlarda analjeziklere yanıt vermeyen yeni başlayan ve kalıcı baş ağrısı (Analjeziye yanıt, preeklampsi olasılığını dışlamaz)
Görsel semptomlar (bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar, fokal görme alanı defekti)

Birbiriyle ilişkili ancak ayrı iki süreç olan spiral arterin yeniden şekillenmesindeki ve trofoblast invazyonundaki kusurlar, gebelikteki hipertansif bozukluklara ve İUGG ne neden olur. (42,70)

EB-İUGG (Erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği) de; plasental villusun kronik iskemisi, plasental büyüme faktörü (PIGF) sekresyonunu bozar ve sinsityal düğümler tarafından aşırı soluble fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) salınımına yol açar, böylece gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklarını simgeleyen yüksek soluble fms benzeri tirozin kinaz-1/plasental büyüme faktörü (sFlt-1/PIGF) oranı ile sonuçlanır. (71-75)

2.1.2.2. Plasental Disfonksiyon

Plasentanın; fetal allogreft reddinin önlenmesi, anneden fetal dolaşıma oksijen ve besinlerin aktarılması, fetüsten maternal dolaşıma karbondioksit ve atıkların aktarılması, hem maternal metabolizmayı hem de fetal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen peptit ve steroid hormonları salgılanması gibi sağlıklı bir gebelik için gerekli birçok rolü vardır.

Fetal büyüme için plasentanın normal gelişimi ve fonksiyonel bütünlüğü önemlidir. İUGG ile komplike olan gebeliklerde plasentasyonun yetersiz olduğu bilinmektedir. (70,76)

Preeklampsi ve İUGG, endovasküler ektravillöz trofoblast invazyonundaki kusurlarla ilişkilidir, burada bazı spiral arterler hiç invaze olmaz, bazıları ise yüzeysel olarak invaze olur. Bu da spiral arterlerin gebeliğin normal fizyolojik adaptasyonunun olmamasına, intervillöz boşluğa kan akışının azalmasına ve hipoksi/iskemiye neden olur.

İUGG olan gebeelerin plasentasında görülen histolojik özellikler; anjiyogenezinde hasar sonucu oluşan uzun dallanmamış intermediate ve terminal villuslar, sitotrofoblast proliferasyonu, trofoblastlarda apoptoz, fibrin birikimi, sinsityal düğümlenme ve köprüleşme ve gelişmiş villus olgunlaşması yer alır. (61,68,70,76,77)

2.2. FETAL AĞIRLIĞIN ULTRASONOGRAFİK TAHMİNİ VE ÖLÇÜM PARAMETRELERİ

Normal ve anormal fetal büyümenin değerlendirilebilmesi için gebelik yaşı ve fetal boyutun doğru bir şekilde belirlenmesini gereklidir. Gebelik haftasının doğrulanması ideal olarak ilk üç aylık dönemdeki CRL olan, ultrason biyometrisi ve tarihinin kombinasyonuna dayanır. (78-80)

Ultrason, fetal boyutu değerlendirmek için kabul edilen standarttır. Ancak ultrason ile rutin olarak taranan vakaların yaklaşık %30'unda İUGG tespit edilemez ve vakaların %50'sinde yanlış tespit edilir. (81)

Fetal büyüme nomogramları genellikle cinsiyet ve ırka göre yapısal veya fizyolojik varyasyonları dikkate alarak hesaplanır. (35,82-86)

Araştırmacılar, TFA'yı hesaplamak için en az 30 formül geliştirmiştir. En popüler iki formül, Shepard modifikasyonlu Warsof ve Hadlock'tur. (87-89)

TFA ile gerçek doğum ağırlığı karşılaştırıldığında gözlemciler arası farklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum da risk altındaki fetüslerin daha büyük bir kısmının izlenmesini ve endike olduğunda erken doğumu mümkün kılmasına rağmen, aynı zamanda normal olarak büyümüş fetüsler için artan sürveyansa, maliyete ve muhtemelen gereksiz müdahaleye yol açabilir. (90,91)

TFA ile tanı konulduğu için fetal biyometrinin doğru alınması çok önemlidir. En yaygın olarak kullanılan nomogram BPD, HC, AC, FL ölçümlerini kullanan Hadlock formülüne dayanmaktadır. (82,88,89,92) Ek biyometrik parametreler (örneğin, uyluk çevresi) kullanan formüllerin üç parametre kullanan formüllerden daha doğru olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur, ancak yalnızca bir veya iki biyometrik parametre kullanan formüller daha az doğrudur. Örneğin, Hadlock yöntemi, sadece HC ve AC'yi kullanan INTERGROWTH-21st yöntemiyle karşılaştırıldığında doğum ağırlığı yüzdeliklerinin uç noktalarını belirlemede daha etkili görünmektedir. (93)

2.2.1. Biparietal Çap (Biparietal diameter) (BPD):

Transvers kesitte, falks serebri devamlı orta hatta ekojenik yapı olarak izlenmeli ve sadece kavum septum pellucidum ve talamus nedeniyle kesintiye uğramalı. Kesite serebellum girmemeli. Beynin her iki yarısının simetrik görüntüsü elde edilmeli. İşaretleyiciler kafatasının en geniş noktaları arasına proksimal parietal kemik dışından, distal parietal kemiğin iç kenarı arasına cilt dahil edilmeden yerleştirilmeli. İdeal insonasyon açısı orta hattaki yapılara 90°dir. (94)

2.2.2. Baş Çevresi (Head circumference) (HC):

BPD ile aynı kesitte, işaretleyiciler dıştan dışa yerleştirilerek elips şeklinde ölçüm yapılmalı. (94)

2.2.3. Karın Çevresi (Abdominal circumference) (AC):

Fetusun mide cebi, portal sinüs ve umbilikal ven seviyesinden alınan transvers kesitte, işaretleyiciler elips şeklinde cildin yüzey çizgisinin dışına yerleştirilmeli. Kesite kalp, böbrekler ve umbilikal venin batına giriş yeri görülmemeli. Kostalar uzun aksları boyunca ve simetrik olmalı. (94) AC'nin duyarlılığı asimetrik grupta %73, simetrik grupta %59 ve tüm popülasyonda %64'tür. (95)

2.2.4. Femur Diafiz Uzunluğu (Femur length) (FL):

Proba yakın olan femurdan ölçüm yapılır. İşaretleyici kemikleşmiş diafizin uçlarına yerleştirilir. İdeal insonasyon açısının yaklaşık 90° arasında olması gerekir. Epifiz ve metafiz ölçüme dahil edilmemelidir. Diafizi olduğundan daha uzun gösterecek, üçgen şekilli, dikensi çıkıntı görünümdeki hatalı görüntülerin (artefakt) ölçüm dışı tutulmasına dikkat edilmelidir. (94)

2.3. TANI

Anormal fetal büyüme şüphesi abdominal palpasyon ve simfizyal-fundal mesafenin doğrudan ölçümüyle yapılır. Antropometrik özellikleri ve etnisiteyi hesaba katan özelleştirilmiş simfizyal-fundal mesafe çizelgelerinin kullanımının saptamayı iyileştirdiği bildirilmektedir. Yine de yeterli bir tarama aracı değildir. (96-99)

Hesaplanan TFA, gebelik haftasına göre persentili belirlemek için bir referans büyüme standardı ile karşılaştırılır. Gebelik yaşı için 10., 5. veya 3. persentilin altında veya gebelik yaşı için ortalamanın 2 standart sapmasının altında olması İUGG den şüphelendirir. (2,3,100) Fetal büyüme dinamik bir süreçtir ve değerlendirilmesi zaman içinde fetal boyutun çoklu gözlemlerini gerektirir. (3)

İntrauterin gelişme geriliği; TFA veya AC <10. persentil olarak tanımlanır. TFA veya AC 3. ile 10. arasında olduğunda, anormal Doppler parametreleri ve azalan büyüme eğrisi, plasenta bazlı patolojik İUGG tanısını destekler ve yapısal olarak küçük bir fetus olasılığını azaltır. Şiddetli İUGG, gebelik yaşı için TFA veya AC <3 persentil olarak tanımlanır. Bu kategorideki fetuslar, doğumdaki gebelik yaşına bakılmaksızın perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır. (3,27,101-103)

Tablo 3. Konjenital Anomali Yokluğunda İUGG İçin Delphi Kriterleri. (101)

EB-İUGG (EO-IUGR) GH < 32 hafta	GB-İUGG (LO-IUGR) GH ≥ 32 hafta
AC/TFA < 3 persentil ya da	
Umbilikal Arter end diyastolik akım kaybı ya da	Aşağıdakilerden en az 2/3 kriteri karşılamalı;
AC/TFA < 10 persentil	1. AC/TFA < 10 persentil ya da
ve	2. Büyüme eğrisi iki çeyrekten fazla geri kalmış ya da
Umbilikal Arter PI > 95 persentil ve/veya	3. CPR (serebroplasental oran) < 5 p veya
Uterin Arter PI > 95 persentil	Umbilikal Arter PI > 95 persentil

2.4. SINIFLANDIRMA

2.4.1. Tanı Haftasına Göre Sınıflandırma

İUGG tanı konulduğu gebelik haftasına göre ikiye ayrılır;

Erken başlangıçlı İUGG (EB-İUGG) (EO-IUGR: early onset intrauterine growth retardation), 32. gebelik haftasından önce tanımlanan İUGG yi tanımlar. Genellikle anormal plasental fonksiyon ve erken doğuma yol açan erken fetal bozulma ile ilişkili olduğundan, İUGG spektrumunun şiddetli ucunda kabul edilir. (101,104-108)

EB-İUGG li gebelikler, preeklampsi ve perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır. Genetik anormallikler ve anormal doppler bulguları ile birliktelik gözlenebilir. (101, 104-110)

EB-İUGG; daha çok anöploidi, malformasyonlar ve fetal enfeksiyon gibi nedenlerin sonucudur, hiperplastik büyümeyi etkiler ve simetrik formdadır. Bu fetüsler, genellikle herhangi bir müdahale ile iyileştirilemeyen kötü bir prognoz taşır. (101, 104-108)

Geç başlangıçlı İUGG (GB-İUGG) (LO-IUGR: late onset intrauterine growth retardation), 32. gebelik haftası ve sonrasında tanımlanan İUGG yi tanımlar. Erken başlangıçlı İUGG den daha yaygındır ve perinatal morbidite ve mortalite için daha düşük risklerle ilişkilidir, ancak nörogelişim bozulabilir. (101,104-107,111-114)

GB-İUGG; daha çok plasenta hacminin küçük ve yetersiz olması nedeniyle oluşan plasental disfonksiyonun sonucudur, asimetrik formdadır. Bazen gebeliğin başlangıcında başlamış uzun süreli plasental bozukluklar sonucu simetrik formda görülebilir. Ayrıca ikinci trimesterin sonunda veya üçüncü trimesterin başında ilk kez gözlenen asimetrik form zaman içinde daha simetrik forma dönüşebilir. (101,104-107,111)

Tablo 4. Erken ve Geç Başlangıçlı İUGG'nın Ana Klinik Özellikleri. (3)

Karakteristik	EB-İUGG (EO-IUGR)	GB-İUGG (LO-IUGR)
Klinikteki ana zorluk	Yönetmek	Tespit etmek
Yaygınlık	30%	70%
Görüldüğü GH	< 32 GH	≥ 32 GH
Ultrason bulguları	Fetüs çok küçük olabilir, simetrik	Fetus çok küçük olmayabilir, asimetrik
Doppler ultrason bulgusu	UA, MCA ve DV akım değişiklikleri	Serebral kan akışının yeniden dağılımı
Biyofiziksel profil	Anormal olabilir	Anormal olabilir
Gebeliğin hipertansif bozuklukları	Sık	Sık değil
Plasental histopatolojik bulgular	Zayıf plasental implantasyon, spiral arter anormallikleri, maternal vasküler dolaşım bozukluğu	Daha az spesifik plasental bulgular, esas olarak bozulmuş difüzyon
Perinatal mortalite	Yüksek risk	Düşük risk
Annenin kardiyovasküler hemodinamik durumu	Düşük kalp debisi, yüksek periferik vasküler direnç	Daha az belirgin bulgular
Hipoksi	Ağır, sistemik kardiyovasküler uyum	Hafif, santral kardiyovasküler uyum
Fetusa Etki	Preterm fetus hipoksiye daha dirençli	Term fetusta hipoksiye az tolerans

2.4.2. Şiddetine Göre Sınıflandırma

Anormal doppler bulguları ve doppler bulguları normal olsa bile TFA < 3p olması, kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. (102, 109,110,115,116)

Ölü doğum riski doğum kilosu < 3p olanlarda; 3p-5p olanlara göre yaklaşık 3 kat, 5p olanlardan yaklaşık 4 kat, 10p olanlardan yaklaşık 7 kat fazla bulunmuştur. (103)

2.4.3. Simetrik Gelişime Göre Sınıflandırma

AC ve HC arasındaki orana göre asimetrik ve simetrik olarak sınıflandırılabilir. Eskiden bu sınıflandırmanın etyoloji ve prognoz açısından bilgi sağlayabileceği düşünülüyordu. Simetrik İUGG daha çok genetik anomali , fetal enfeksiyon ya da yapısal anomaliyi akla getirirken, asimetrik İUGG daha çok uteroplasental yetmezliği akla getirmektedir.(117)

Daha sonra yapılan çalışmalarda, asimetrik ve simetrik IUGG olan fetüslerin doğumdan 4 yaşına kadarki büyüme ve gelişmeleri takip edilmiş ve arada bir fark görülmemiş. (118)

Üstelik AC/HC oranının tek başına gebeliğin olumsuz sonuçlarını tahmin etmede yeterli olmadığı görülmüştür. (119)

2.5. YÖNETİMİ

Profilaktik düşük doz aspirin kullanımının İUGG ve SGA gelişiminde riski minimal azalttığı gösterilmiştir. (120)

Sigara, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı var ise bırakılması teşvik edilmeli.

Düşük doz heparin kullanımının tekrarlayan plasenta kaynaklı gebelik komplikasyonlarını azalttığı kanıtlanamamıştır. (121,122) Sildenafil gibi terapötik müdahalelerin, vazodilatasyon yoluyla uteroplasental perfüzyonu artırarak İUGG nin perinatal olumsuz sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. (123)

Daha önce yapılmadıysa özellikle erken başlangıçlı ortaya çıkan İUGG ön tanıli hastaya fetal veya kromozomal anormallikleri dışlamak için ayrıntılı bir obstetrik ultrason yapılmalı. İUGG fetal malformasyon ya da polihidramnios ile birliktelik gösteriyorsa akla trizomi 18'i getirmekte genetik konsültasyonu istenmelidir. (124)

Tablo 5. İUGG'nin Teşhisi ve Yönetimi İçin Algoritma. (9)

Tanı koy:

AC/TFA %10

Sınıflandır:

EB-IUGG: < 32 GH

GB-IUGG: $\geq$ 32 GH

Şiddetli IUGG: AC/TFA < 3p

Planla:

Detaylı obstetrik ultrason

Genetik tanı: EB-IUGG, polihidramnios, ultrasonografik anomaliler

Fetal izlem:

NST, UAD, Fetal büyüme hızı takibi

(tanı konulduğu anda başlanır)

(Fetal viabilite sonrası NST de geç deselerasyonlar varsa hemen doğum önerilir.)

UAD-O, 3p < EFW <10p	Önce 1-2 haftada 1 UAD; eğer stabilse 2-4 haftada 1 Haftada 1 kez NST 3-4 haftada 1 TFA ölçümü
UAD-O, EFW < 3p	Haftada 1 kez UAD Haftada 1 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü
UAD-DA (DEDF) (PI > 95p)	Haftada 1 kez UAD Haftada 1-2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü
UAD-DSAK (AEDF)	Hastaneye yatırışı düşün Haftada 2-3 kez UAD Akciğer matürasyonu için kortikosteroid Eğer ayaktan takip edilecekse haftada 2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü
UAD-DSTA (REDF)	Hastaneye yatış Akciğer matürasyonu için kortikosteroid Günde 1-2 kez NST 2 haftada 1 TFA ölçümü

Konjenital veya kromozomal anomalilerle ilişkili İUGG'nin yönetimi spesifik anormalliğe bağlıdır. Uteroplasental yetmezliğe bağlı olduğu düşünüldüğünde İUGG tanılı gebeliğin optimal yönetimi; fetal büyüme hızı, fetal davranış (BFP) ve fetal arteriyel ve venöz damarlarda kan akımına empedans (Doppler velosimetri) nin seri ultrason değerlendirmesinden oluşur. Amaç, perinatal ölüm riski en yüksek olan ve doğumdan fayda sağlayabilecek fetüsleri tanımlamaktır; uygun yönetimle doğum zamanını iyi planlanlamak ve anne karnında ölüm riskini ve yenidoğan morbiditesini en aza indirmektir. Gözlemsel veriler, İUGG ni tespit etmek ve yönetmek için bir protokolün benimsenmesinin ölü doğumu azaltabileceğini göstermektedir. (125)

2.5.1 Fetal İyilik Halinin Tespiti

Antepartum fetal iyiliğin değerlendirme testlerinin temeli; fetüsün yavaş ilerleyen hipoksiye, adaptasyon mekanizması ile başlayan ve dekompanseasyon belirtileri ile biten, tespit edilebilir bir dizi biyofiziksel değişikliklerle yanıt verdiği temeline dayanır. Bu testlerin amacı, fetüsü intrauterin ölüm veya intrauterin hipoksemiye bağlı nörolojik komplikasyonlardan korumaktır.

Antepartum fetal değerlendirme için kullanılan testler; (126)

- Fetal hareket (FH) sayımı
- Non stres test (NST)
- Kontraksiyon stres test (CST)
- Biyofizik profil (BFP) veya Modifiye biyofizik profil (mBFP)
- Amniyotik sıvı hacmi (ASH) nin değerlendirilmesi ve Doppler velosimetrisi (Umbilikal arter)

Hastaneye yatış, azalmış fetal aktivite veya diğer komplikasyonlar durumunda hızlı değerlendirme ve müdahaleye izin verir, ancak hastaneye yatış veya yatak istirahati, fetal büyüme veya sonucu iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur. (127)

2.5.1.1 Doppler Ultrasonografi

Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkileyen uteroplental yetmezlik ve komplikasyonları olan preeklamps ve İUGG öngörülmesi ve takibinde dopplerin vazgeçilmez bir yeri vardır. Fetal dolaşımda meydana gelen fizyopatolojik değişikliklerin tanımlanması bu gebeliklerin daha başarılı yönetimine ve perinatal sonuçlarının daha iyi olmasına katkı sağlamaktadır.

Maternal ve fetal damarlardaki kan akış hızlarının ölçümü, uteroplental kan akışı ve fetal adaptasyon hakkında bilgi sağlar. Preeklampside olduğu gibi plasentanın anormal vasküler gelişimi, fetoplental dolaşımda ilerleyici hemodinamik değişikliklere neden olur. (128)

Tablo 6. Dalga Akım Şekli İndeksleri.

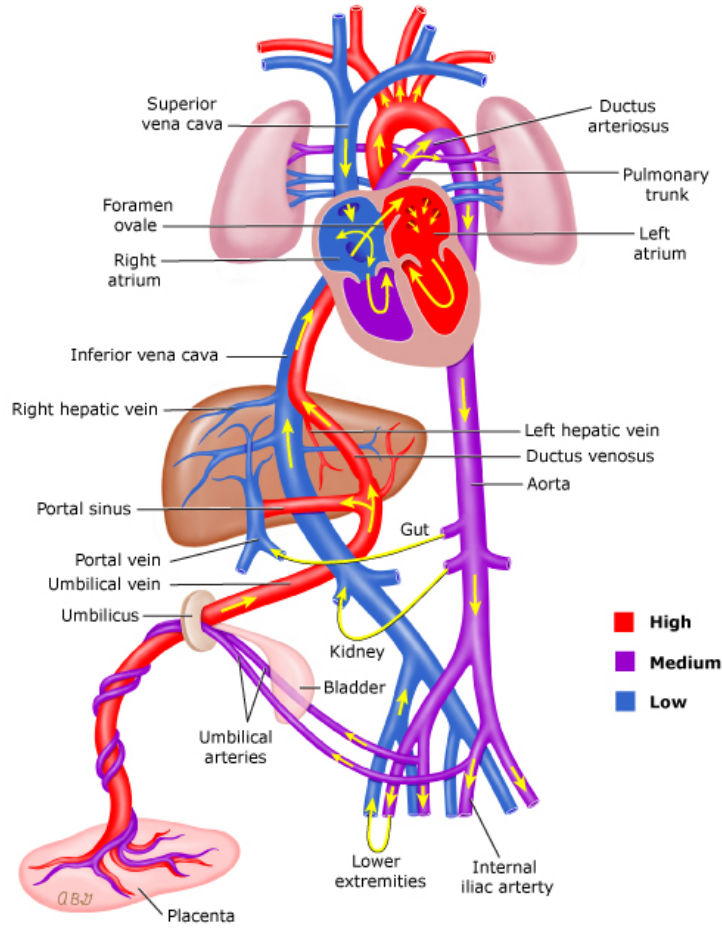
RI: Rezistans indeksi: (S-D)/S	S: Pik sistolik akım
PI: Pulsatilité indeksi: (S-D)/A	D: End diastolik akım
S/D	A: Ortalama maksimum hız

PI vasküler rezistans ile lineer ilişkiliyken, RI ve S/D parabolik ilişkilidir. PI güncel pratikte en sık kullanılan indekstir.(129-131)

Tablo 7. Maternal-Fetal Tıpta Doppler Kullanım Alanları.

Maternal Doppler	Fetal Doppler
Uterin arter (UtA)	Arteriyel Doppler
	Umbilikal arter (UA), Orta serebral arter (MCA); nadiren: torasik, renal, koroner, splenik, sürrenal arterler
	Venöz Doppler
	Duktus venozus (DV), Umbilikal ven; nadiren: hepatik ven, VCI

2.5.1.2 Fetal Dolaşım



şekil 1. Fetal Dolaşım.(132)

Fetal dolaşım gebeliğin yaklaşık 22. günde fetal kalp atımının oluşmasıyla başlar. Fetal oksijenizasyon, plasenta gebeliğin 10. haftasında gaz değişimi için dominant olana kadar yolk sac ve koryondan sağlanmaktadır. Oksijenize maternal kanın plasental yatakta dūřuk oksijenize kanla karışır. Bu nedenle fetusa geçen oksijen miktarı az olduğundan, fetal kan oksijen içeriği maternal kandan daha azdır yani fetū nistepen hipoksemik bir ortamda yaşamaktadır.

Fetal dolařımda yūřsek pulmoner vaskūler direnç ve dūřuk sistemik basınc nedeniyle kanı kalpten plasental yataęa yōnlendiren DA (duktus arteriozus) ve plasentadan

gelen oksijenize kanı direkt kalbe yönlendiren DV ve FO (duktus venosus ve foramen ovale) intrauterin şant mekanizmaları bulunmaktadır. (133)

Oksijenize kanın kalbe ve beyne daha fazla ulaşılabilmesi için fetal kalp odacıkları ekstrauterin yaşamda olduğu gibi seri halde değil, paralel halde bağlıdır.

Maternal kan aracılığıyla plasentaya ulaşan oksijen ve besin maddeleri, plasental yatakta villuslar aracılığıyla fetal tarafa geçerek *sol umblikal ven* (doğumdan sonra ligamentum teres) yoluyla fetusa ulaşır. Sağ umblikal ven erken fetal gelişim döneminde oblitere olarak kaybolur.

Oksijenize kanın bir kısmı umblikal venin ana dalı olan *duktus venozus* (doğumdan sonra ligamentum venosum) ile karaciğere uğramadan VCI (vena cava inferior) a geçerken, bir kısmı ise diğer dalı olan *portal sinüs* ile karaciğere oradan ise VCI a drene olur. (134)

Portokaval basınç farkı sayesinde, duktus venozustan gelen daha yüksek oksijenli kan VCI dan *foramen ovale* valvini sol atriuma doğru açar. (135)

Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi insan fetüslerinde de hipoksi durumunda ductus venozus ile şant olan kan miktarı %50 ye kadar arttırılabilir. (136)

Duktus venozus doğumdan 1-3 hafta sonra oblitere olarak şant ortadan kalkar. Bu süre prematüre bebeklerde daha uzun sürer. (137)

Klinik pratikte, ductus venozus doppler değerlendirmesinde atrial kontraksiyonu gösteren a dalgasındaki değişiklikler erken dönemde kromozomal anomaliler ve kalp anormallikler için tarama yöntemi olarak kullanılabilirken, ileriki dönemde fetal hipoksi yönetiminde kullanılır. (138)

Oksijen içeriği fazla olan kan VCI ortasında, daha düşük olan kan damarın periferinde olma eğilimindedir. İyi oksijenize kan sağ atriuma geldiğinde atriumun yapısı

Doğumla birlikte solunuma başlaması akciğerlerin ekspansiyon olmasına ve dolayısıyla pulmoner arterdeki basınç düşüşüne neden olmakta ayrıca kan oksijen saturasyonu artmaktadır. Sağ ventrikülden gelen kan duktus arteriozus yerine pulmoner arterlere yönelir. Duktus arteriozus şantı doğumdan 2 gün sonra kapanır.

İnen aortadaki yaklaşık %60 oksijen saturasyonuna sahip olan kan batın içi organları ve alt ekstremiteleri beslemektedir. Bu kanın bir kısmı internal iliak arterin (hipogastrik arter) dalı olan umbilikal arter boyunca ilerleyerek umbilikal kord içinde devam ederek plasentaya ulaşmaktadır. Doğum sonrası umbilikal kord klemplendiğinde umbilikal arterde akım durmakta ve doğumdan 3-4 gün sonra atrofiye uğrayarak umbilikal ligamenti oluşturmaktadır. (140)

2.5.1.5.2. Umbilikal Arter (UA)

UA fetoplasental vasküler yatağın direncini temsil eder. Akımın direnci kordonun fetüse girdiği yerde en fazladır. DSAK/DSTA fetal uçta daha önce görülür. Plasentaya girdiği yerde fetal hareketlere bağlı artefakt minimumdur ve direnç en azdır. Bu nedenle ölçümler serbest kordon anslarından yapılmalıdır. Ancak çoğul gebeliklerde ve tekrarlayan ölçümler ile takip edilecekse sabit bir yerden ölçüm yapılmalı, kaydedilmedi ve ona uygun referans aralıkları kullanılmalıdır.(141)

Ölçüm esnasında probun damara olan açısının 60 derecenin altında olmalıdır.

Tek umbilikal arter olan olgularda, arter çapı daha geniş olduğundan daha düşük dirençli akım saptanır. (142)

Umbilikal arter dalga formu paterni düşük dirençli bir sistemle uyumludur Kalp döngüsü boyunca ileri kan akışı gerçekleşir. Normal büyüyen fetüslerin umbilikal arter akış hızı dalga formları, yüksek hızlı diyastolik akış ile karakterize edilirken, büyüme kısıtlı fetüslerde umbilikal arter diyastolik akışı azalmıştır, yoktur ve hatta ciddi vakalarda tersine dönmüştür. (143)

Umbilikal arter diyastolik akımındaki bu progresif azalma, tersiyer villusların artan obliterasyonu ile ilişkilidir. (144)

Şüpheli IUGG yönetimi dışında normal olarak büyümüş fetüsler için UAD değerlendirmesini destekleyecek güçlü bir kanıt yoktur. (145)

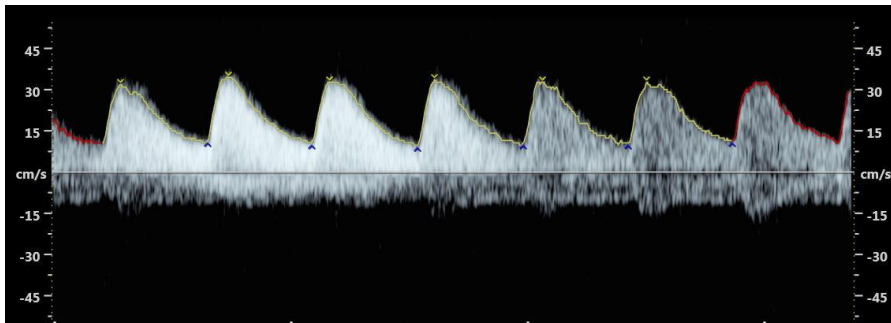
UAD değerlendirmeleri, uteroplental yetmezliğe bağlı olarak erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin izlenmesi için en faydalı yöntemdir. (146,147)

UAD patoloji izlenen fetüsler UAD olağan izlenenlere göre daha fazla fetal hipoksemi, asidemi ve artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (144,148-150)

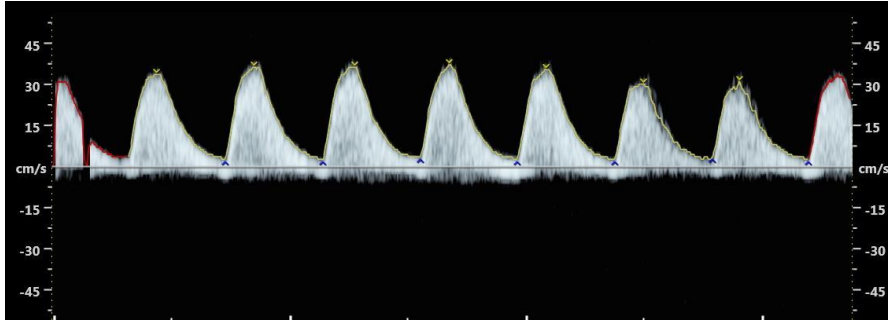
IUGG de yapılan büyük bir çalışmada doğuma kadar geçen ortalama süre UAD-DA, UAD-DSAK, UAD-DSTA için sırasıyla 26,13,4 gündü. (115)

Tablo 8. Umbilikal Arter Doppler Akım Paternleri.

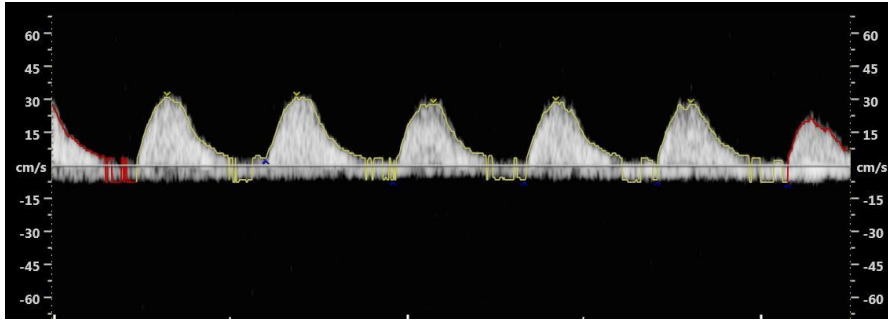
UAD-O	Umbilikal arter doppler olağan (PI < 95p)
UAD-DA (DEDF)	Diastol sonu akım mevcut iken umbilikal arter dopplerde direnç artışı (Decreased end diastolic flow) (PI > 95p)
UAD-DSAK (AEDF)	Umbilikal arter dopplerde diastol sonu akım kaybı (Absent end diastolic flow)
UAD-DSTA (REDF)	Umbilikal arter dopplerde diyastol sonu ters akım (Reverse end diastolic flow)



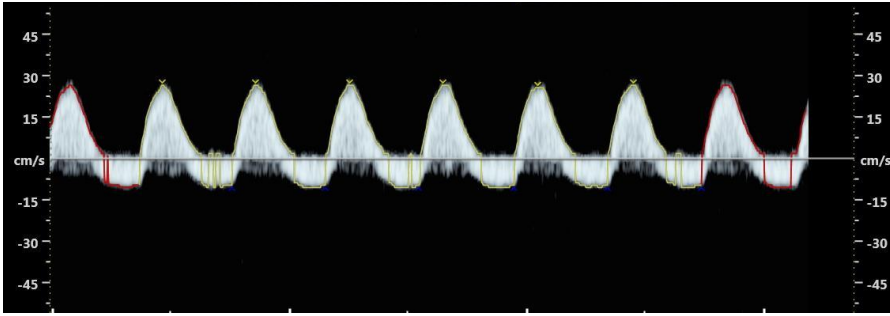
Şekil 3. UAD-O
(Umbilikal arter doppler olağan)
(PI < 95p).



Şekil 4. UAD-DA
(Diastol sonu akım mevcut iken umbilikal arter dopplerde direnç artışı) ($PI > 95p$).



Şekil 5.
UAD-DSAK
(Umbilikal arter dopplerde diastol sonu akım kaybı).



Şekil 6.
UAD-DSTA
(Umbilikal arter dopplerde diastol sonu ters akım).

2.5.1.5.3. Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Artery) (MCA)

Willis poligonunun öne laterale doğru uzanan en büyük dalıdır. Poligona en yakın yerinde, internal karotis arterden köken aldığı yerde örneklenir.

Ölçüm esnasında probun damara olan açısı mümkün olduğunca 0 dereceye yakın olmalıdır. Maksimum 30 derece olmalıdır.

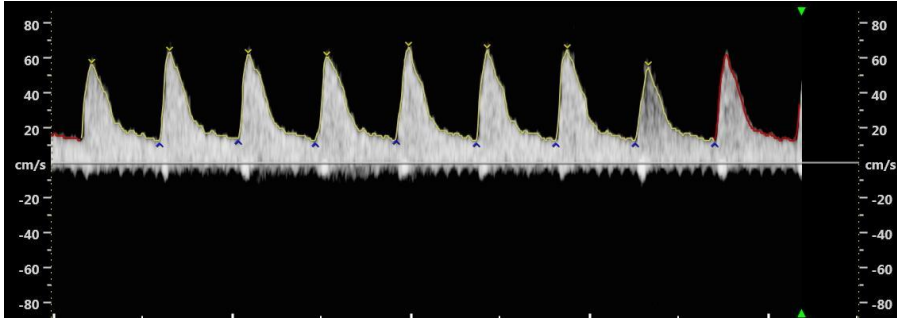
Fetal orta serebral arter-tepe sistolik hızının (MCA-PSV) Doppler değerlendirmesi, RhD alloimmünizasyonundan etkilenenler gibi risk altındaki gebeliklerde fetal aneminin izlenmesi için en iyi araçtır.

MCA Doppler, büyüme kısıtlaması ile komplike olan gebeliklerin değerlendirilmesi için ek bir araç olarak kullanılmaktadır. Bu fetüslerdeki sistemik kan akışının periferden beyne yeniden dağıtıldığı ve fetal MCA'daki akış hızının Doppler ölçümünün bu beyin koruyucu etkiyi tespit edebileceği öncülüne dayanmaktadır. (151-154)

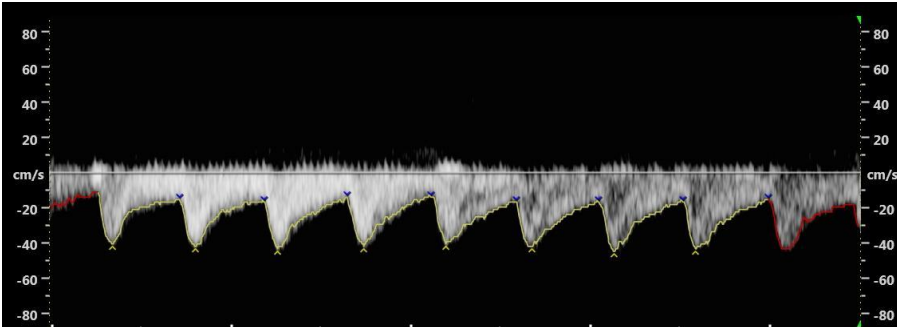
Spesifik olarak, MCA'nın Doppler indekslerinin umbilikal artere bölünmesiyle hesaplanan serebroplasental oran, hem büyüme kısıtlı hem de uygun şekilde büyümüş fetüsler için olumsuz sonuçların potansiyel bir öngörücüsü olarak ortaya çıkmaktadır.(155)

Tablo 9. Beyin Koruyucu Etki (BKE) (≥ 32 GH).

BKE yok	MCA PI / UA PI $> 5p$	CPR $> 1,0$
BKE var	MCA PI / UA PI $< 5p$	CRP $< 1,0$

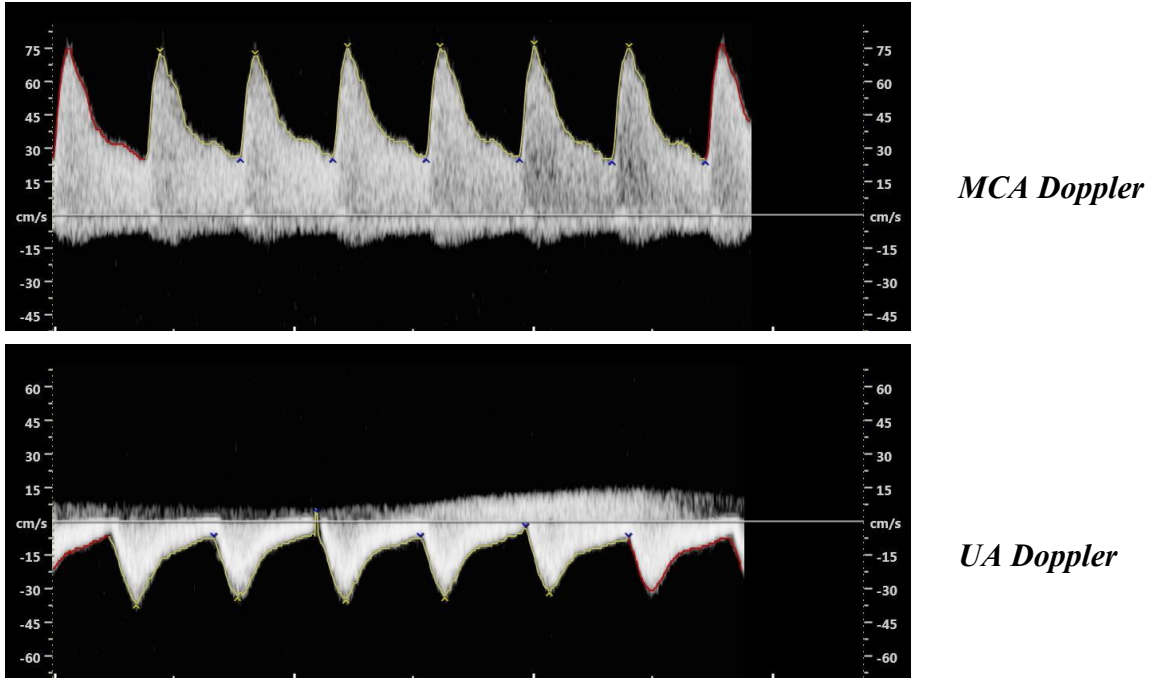


MCA Doppler



UA Doppler

Şekil 7. Beyin Koruyucu Etki (BKE) Yok . (MCA PI / UA PI $> 5p$). (CPR $> 1,0$).



Şekil 8. Beyin Koruyucu Etki (BKE) Var. ($MCA PI / UA PI < 5p.$)($CRP < 1,0.$).

2.5.1.5.4. Duktus Venozus (DV)

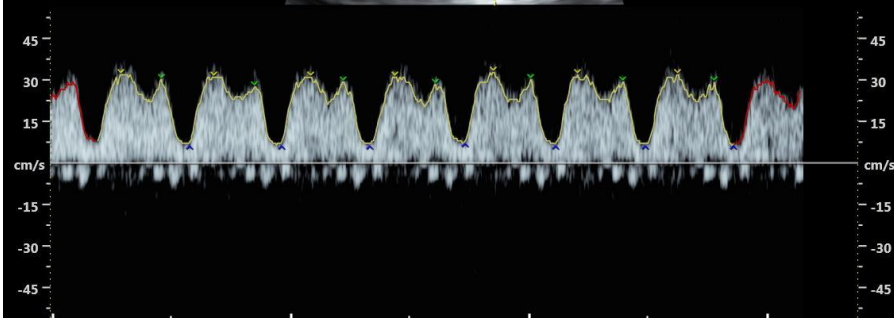
Duktus venozus, umbilikal venin intraabdominal kısmı ile VCI arasında diyafram altında bağlantı kurmasını sağlayan fetal hayattaki şantlardan biridir.

11-14 hafta taramasında artmış DV PIV (pulsatility index for veins) fetal anöploidi, konjenital kalp hastalığı ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Artmış NT ve diğer parametreler (PAPP-A serbest β -HCG) eklendiğinde anöploidi saptama oranı artar. (156)

Duktus venosus fetüste oksijenli kanı düzenler ve ciddi IUGG olan fetüsler dışında, akıştaki değişikliklere karşı dirençlidir.(157) Normal fetüslerde venöz dolaşımdaki akım ileri ve uniformdur. Duktus venozusta akımın olmaması veya tersine dönmesi (yok veya ters a dalgası) IUGG olan fetüste geç bulgudur ve kardiyovasküler instabiliteyi gösterir ve yaklaşan asidemi ve ölümün bir işareti olabilir. (158,159)

Tablo 10. Duktus Venozus Doppler Akım Paternleri.

DVD-O	Duktus venozus doppleri olağan
DVD-TA	Duktus venozus dopplerinde a dalgası kaybı yada ters a dalgası



**Şekil 9. DVS-O
(Duktus venozus
doppleri olağan)**

2.5.1.5.5.Uterin Arter (UtA)

Uterin arter internal iliak arterin bir dalıdır. Uterusta fundusa kadar yükselirken sırasıyla arkuat, radial ve spiral arterlere dallanır. Spiral arterler plasentayla temastadır ve kan spiral arterlerden yüksek hızla atılarak kotiledonları perfüze eder.

Ultrason probu anneye paralel ve yere dik tutularak inguinal bölgeye konulmalı uterus ve mesane arasındaki sınır araştırılmalı ve açlandırılmamalıdır. Uterin arter ne kadar distalden örneklenirse direnç o kadar düşük ölçülür.

UtA uygulandığı en yararlı alan; 11-14 hafta ultrasonografisi sırasında elde edilen ortalama PI değeri MoM >1,5 olması uteroplental yetersizliği öngörür. Maternal ortalama arter basıncı PAPP-A ve PIGF (Plasental büyüme faktörü) değerleri de hesaba katılırsa öngörü değeri artar. (160)

Ayrıca 19-24. gebelik haftalarında yapılan değerlendirme de fayda sağlar. (161)

Uterin arter Doppler ultrasonografisi, ikinci trimesterde yapıldığında, birinci trimestere göre preeklampsi öngörüsü için daha doğrudur. Preeklampsi geliştirme riski yüksek olan hastalarda, genel preeklampsi riski en iyi, ikinci trimester pulsatilite indeksi

yükselmesi ile birlikte uterus arterinde çentiklenme ile tahmin edildi ve şiddetli preeklampsi riski en iyi ikinci trimester yükselmiş direnç indeksi ile tahmin edildi. (162)

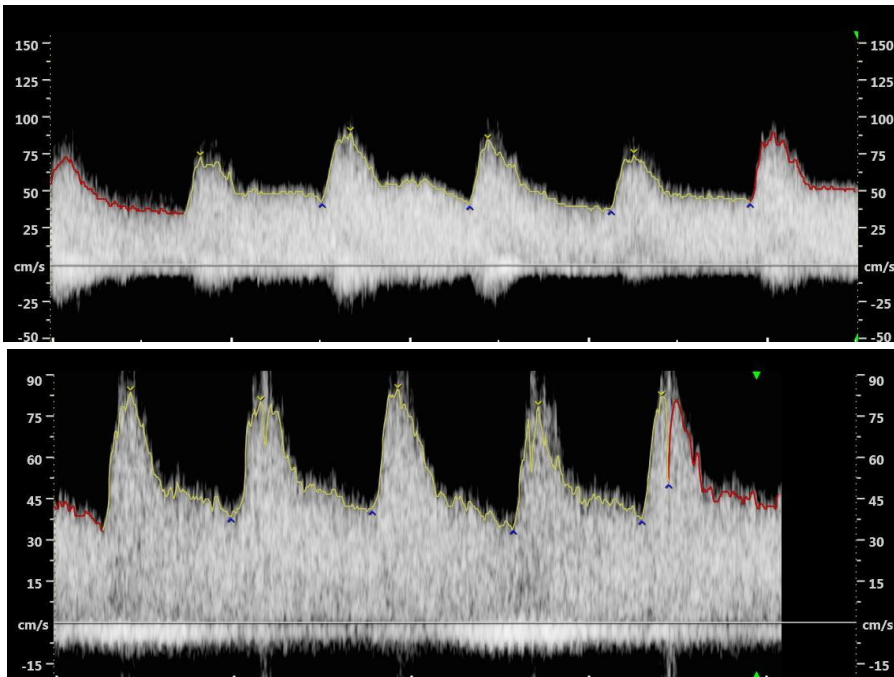
Komplike gebelikleri olan hastalarda üçüncü trimester fetal değerlendirme için UtAD kullanımını araştırmıştır, ancak bu ortamlardaki rolü net olarak tanımlanmamıştır. (163-165)

UtA akış empedansı normalde hamilelik ilerledikçe azalır. Yetersiz trofoblast invazyonunun ve maternal spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, sürekli yüksek basınçlı uterin dolaşım ve uterin arter kan akışına artan empedans ile karakterizedir.

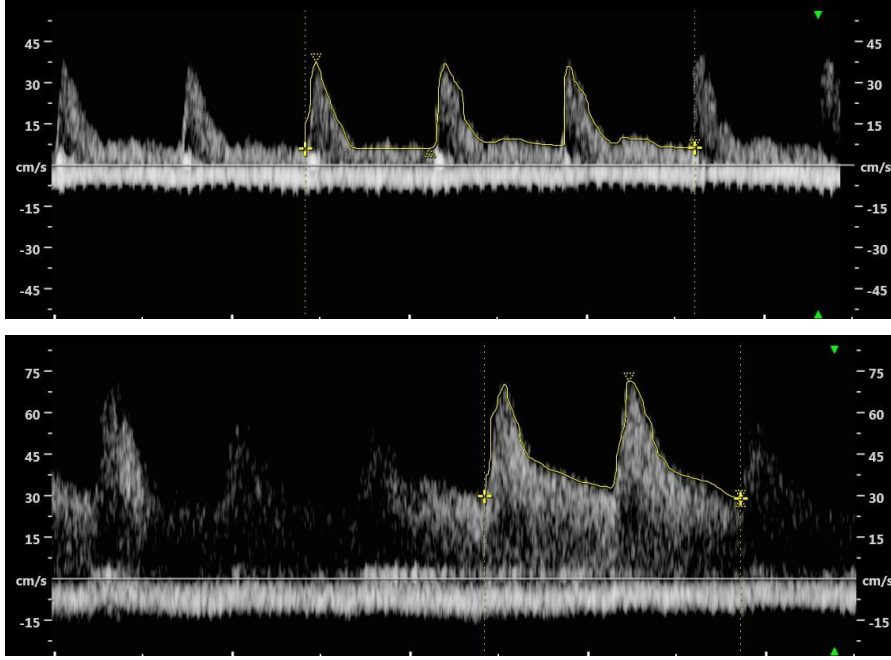
22-24. GHlarında yüksek direnç indeksleri ve/veya kalıcı uterin arter çentikleri, plasantanın maternal kompartmanında kan akışının azaldığını gösterir ve preeklampsi gelişimi, fetal büyüme kısıtlaması ve perinatal ölüm ile ilişkilendirilmiştir. (166)

Tablo 11. Uterin Arter Doppler Akım Paternleri (< 32 GH).

UtAD-O	Ortalama uterin arter doppler olağan	(PI < 95p)
UtAD-DA/Ç	Ortalama uterin arter dopplerde direnç artışı yada çentik	(PI > 95p)



Şekil 10. UtAD-O
(Sağ ve sol ortalama uterin arter doppler olağan)
(PI < 95p).



Şekil 11.
UtAD-DA
(Sağ ve sol
ortalama uterin
arter dopplerde
direnç artışı
(PI > 95p)

2.5.1.5.6. İUGG'de Periferik ve Santral Dolaşım Sisteminde Doppler ile Görülen Biyofiziksel Değişiklikler

Hayatta kalma şansını arttırmak için fetüs, besin kaynağındaki azalmaya, toplam boyutunu küçülterek, ancak beyin büyümesi, akciğer olgunlaşması ve eritrosit üretimini artırmak gibi belirli işlevleri koruyarak yanıt verir. (167)

Fetal hipokside oksijenize kan; beyin, kalp, adrenal bezler ve dalak gibi organlara yönlendirmesiyle kas, bağırsak, böbrek, karaciğer gibi daha az önemli organlardaki kan akımı azaltılır. (168-171)

İUGG düşük umbilikal ven oksijen saturasyonu ve PO₂ değerleri ile ilişkilidir. (134)

Bu süreçte maternal UtA, fetal UA ve MCA ve plasental disfonksiyonun kardiyak etkilerini yansıtan DV hemodinamik değişikliklere uğrarlar.(172,173)

- Umbilikal venöz akımda azalma (İlk gözlenen hemodinamik değişim) >> Akım karaciğerden uzağa, kalbe doğru dağıtılır. >> Fetal karaciğer boyutu azalır. >> Fetal karın çevresinde gecikme (İlk biyometrik belirti)
- Plasenta vaskülaritesindeki direnç artar >> Umbilikal arter Doppler indeksleri artar (end-diyastolik akım azalır)
- Fetal aort direnci kanı fetal beyne ve kalbe yönlendirmek için yükselir >> Orta serebral arter (MCA) Doppler indeksi azalır (end-diyastolik akımda artar) >> Beyin koruyucu etki
- Umbilikal arterde diyastol sonu akımın kaybı ve daha sonra tersine dönmesine neden olur.
- Fetal beyne giden kandaki PCO₂ daki artış ve PO₂ daki azalma >> MCA pik sistolik hızı artar
- MCA pulsatilite indeksi (MCA PI), beyin koruyucu hemodinamik değişikliklerin kaybı nedeniyle diyastolik akış düştükçe normalleşir veya anormal şekilde artar.
- Kronik hipoksi ve beslenme yoksunluğu nedeniyle kardiyak performans kötüleştikçe, duktus venozus ve umbilikal venöz pulsatil akımda direnç artar >> diyastolik son akımın olmaması veya tersine çevrilmesi gelişebilir.
- Son olarak, triküspid yetersizliği ve aort arkında ters akış gelişir (preterminal olaylar) (128,149,154,174-177)

Bu değişiklikler değişken zaman periyotlarında meydana gelir ve fetal asidoz ile korelasyon gösterir(178)

Tüm sekans boyunca ilerleme her zaman doğumdan önce gerçekleşmez; Bazı büyüme kısıtlı fetüslerde doppler anormallikler yavaş ilerler veya hiç ilerlemez veya farklı bir yol boyunca ilerler. (115)

2.6. DOĞUM ZAMANLAMASI

Tablo 12. İUGG ile Komplike Tekil Gebeliklerde Doğum Zamanlaması. (179)

UAD-O, 3p < EFW <10p	Erken term/ Full term	38 0/7 - 39 0/7 GH arası
UAD-O, EFW < 3p	Erken term	37 0/7 GH
UAD-DA (PI > 95p)	Erken term	37 0/7 GH
UAD-DSAK (AEDF)	Erken preterm/ Geç preterm	33 0/7 - 34 0/7 GH arası
UAD-DSTA (REDF)	Erken preterm	30 0/7 - 32 0/7 GH arası
DV ters a dalgası	Erken preterm	30 0/7 GH
Eşlik eden oligohidramnios, maternal komorbidite	Geç preterm / Erken term	34 0/7 - 37 6/7 GH arası

Erken doğum riskine karşı ölü doğum riski dengelenerek doğum zamanına karar verilmeli. Erken doğumla ilgili morbidite ve mortalite 32 haftadan önce daha yüksektir. (50, 180) Anne karnında 32 haftaya kadar her 1 günün sağkalımı yüzde 1 ila 2 oranında iyileştirdiği düşünülmektedir. (181)

2.6.1. Prematürite

Erken doğmuş bebeklerdeki ölüm oranları, doğum ağırlığı ve doğduğu gebelik haftası ile ters orantılıdır. (182-185) Erkek prematüre bebekler, kız bebeklere kıyasla daha yüksek erken ölüm riskine sahiptir. (186,187)

Tablo 13. Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlar (DDA). (188)

Son derece DDA - Extremely low birth weight (ELBW)	<999 gr
Çok DDA - Very low birth weight (VLBW)	1000-1499 gr
DDA - Low birth weight (LBW)	1500-2499 gr
Normal doğum ağırlığı	2500-4000 gr

Tablo 14. Gebelik Haftasına Göre Yenidoğanlar.

Periviability; 22 0/7 ile 25 6/7 GH arasındadır

Aşırı preterm	< 27 6/7 GH
Erken preterm	28 0/7 – 31 6/7 GH
Orta preterm	32 0/7 – 33 6/7 GH
Geç preterm	34 0/7 – 36 6/7 GH
Erken term	37 0/7 – 38 6/7 GH
Full term	39 0/7 – 40 6/7 GH

Tablo 15. APGAR Skoru. (189,190)

	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Cilt rengi (Appearance)	Soluk-Mor	Ekstremiteler mor, vücut pembe	Tüm vücut pembe
Kalp hızı (Pulse)	Yok	<100 atım/dakika	≥100 atım/dakika
Refleks yanıt (Grimace)	Yok	Yüz buruşturma	Öksürük, hapşırık, güçlü ağlama
Tonus (Activity)	Gevşek	Ekstremiteler fleksiyonda	Aktif hareketli
Solunum (Respiration)	Yok	Yavaş, düzensiz, cılız ağlama	Düzenli solunum, kuvvetli ağlama

1. ve 5. dakikada değerlendirilir. 7-10 puan: normal, 0-6 puan: müdahale gerektirir.

2.6.2. Nöroprotektif Amaçlı Magnezyum Sülfat Tedavisi

Doğumu 24 saat içinde planlanan <32 GH olan böbrek fonksiyonları normal olan hastalara 20 dakikada intravenöz 4,5-6 gram yükleme ve 1 gram/saat idame dozu olmak üzere magnezyum sülfat tedavisi; serebral palsy, kaba motor işlev bozukluğunun insidansını ve şiddetini azalttığı görülmektedir. (191-194)

Bu gebelerde klinik değerlendirme her 1-2 saatte bir yapılmalıdır. Tedavinin idame aşamasına patellar refleks varsa (kaybolması hipermagnezeminin ilk belirtisi), solunum sayısı 12/dk geğerse ve idrar çıkışı dört saatte 100 mL yi geğerse sürdürülmelidir.

İlk krden sonra doğum yapmayan gebelerde birden fazla magnezyum sülfat kr uygulamamaktadır. İn utero maruziyet süresi 12 saatten az, 12 ila 18 saat arasında veya 18 saatten fazla olan yenidoğanlar arasında serebral palsi veya neonatal ölüm oranlarında hiçbir fark olmadığını kaydedildi. (195)

2.6.3. Akciğer matürasyonu için antenatal kortikosteroid tedavisi

Doğumu 2 ile 7 gün arasında planlanan < 34 GH olan hastalara akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacıyla 24 saat ara ile 2 doz intramüsküler 12 mg betametazon veya 4 doz 6 gramlık deksametazon tedavisi; RDS insidansını ve şiddetini azalttığı görülmektedir.

Yenidoğan yararlarının uygulamadan sonraki birkaç saat içinde artmaya başladığını gösterilmiştir. Bir doz betametazon alan, ancak ikinci doz verilmeden doğum yapan bebeklerde de yararı izlenmiştir. (196-203)

Uygulamadan sonraki 2.-3. günlerde doğum için tek başına gösterge olmayan NST variabilitede azalmaya neden olabilir. (245-249) Geçici FKH ve BFP puanı değişiklikleri tedaviden 4-7 gün sonra tipik olarak başlangıca döner. (209,210)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışma öncesinde Tez onayı ve S.B.Ü. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 22.09.2022 Etik Kurul Dosya No:2022-96)

Çalışmamız SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ekim 2018- Haziran 2022 tarihleri arasında, değerlendirilip tanı konulan, kliniğimizde takip ve tedavi edilmiş, doğumları kliniğimizde gerçekleşmiş hastalar dahil edilmiştir.

Ultrasonografi incelemeleri perinatoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Ultrasonografi muayeneleri Voluson E6 (GE, ABD) ultrasonografi cihazı ve C 4-8 MHz konveks prob ile yapılmıştır.

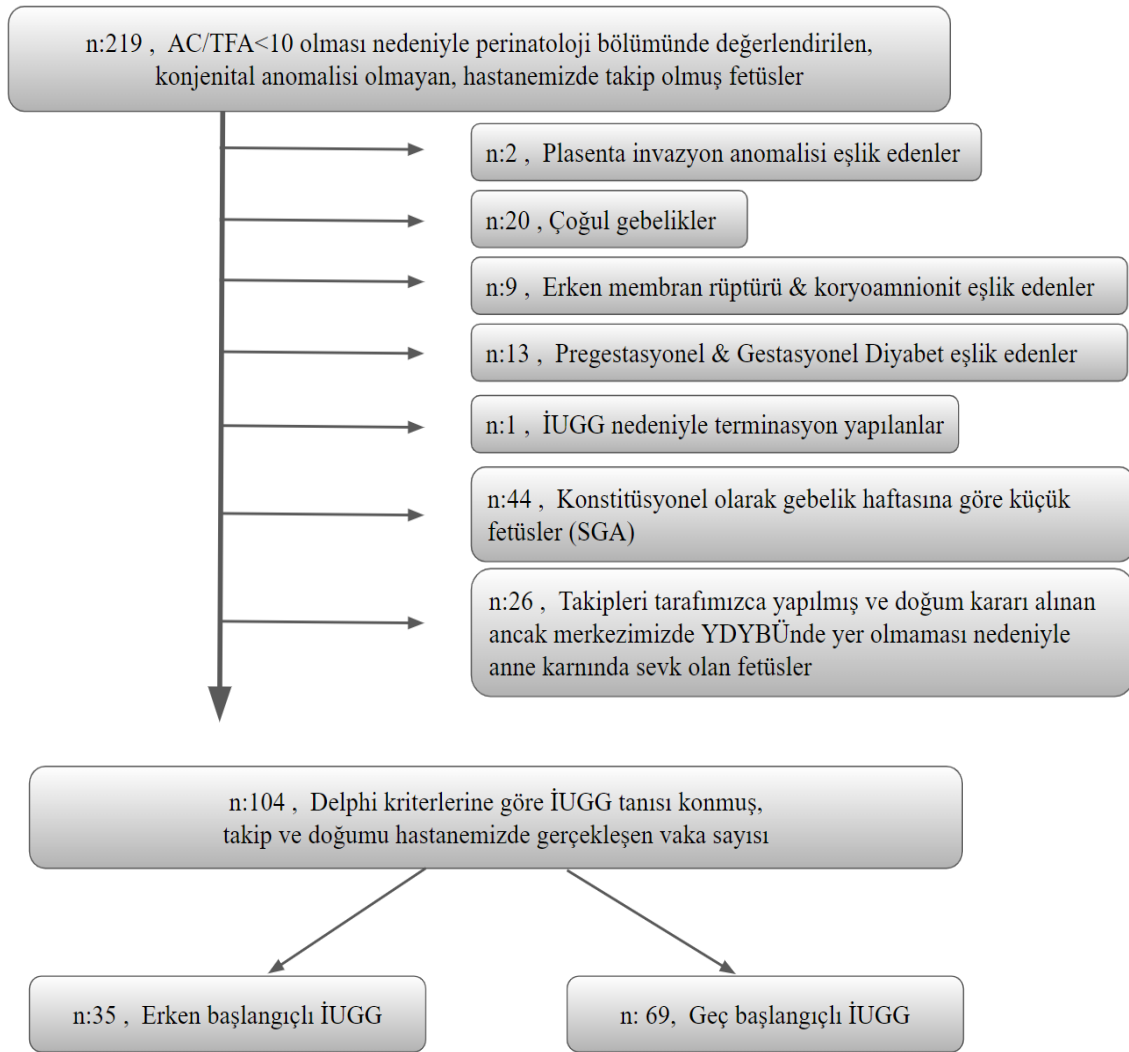
Hastaların bilgileri arşivden hasta dosyası taranması ve elektronik veri kayıt sistemi Karmed (Karmed Sağlık Group, Türkiye) üzerinden bulundu.

Erken ve geç başlangıçlı İUGG olgularının perinatal sonuçları ile ilgili veriler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programlarına girildi. İstatistik ve doğru veri analizi için profesyonel bir istatistikçiden yardım alındı. Çıkan istatistik sonuçlarının mevcut literatür bulguları eşliğinde incelendi ve yazıldı.

Gebeliğin erken dönemine ait ultrason tarihi ve biyometrisinin kombinasyonu ile hastaların gerçek GH doğrulandı. Çalışmaya ilkin TFA/AC gebelik haftasına göre 10p altında olup Delphi kriterlerine göre; (bkz. *Tablo.3*)

- 32 GH nin altında ise,
AC/TFA< 3p ya da;

UA de end diastolik akım kaybı olan ya da;
AC/TFA <10p iken UA PI > 95p ve/veya UtA PI > 95p olan hastalar;
- 32 GH ve üzerinde ise,
AC/TFA < 3p ya da
3 kriterden 2 sini karşılayan; AC/TFA <10p veya AC/TFA'sı büyüme eğrisinde iki
çeyrekten fazla geri kalmaya başlamışsa veya CPR < 5p ya da UA PI > 95p olan
18- 45 yaş arası gebeler dahil edildi.



Şekil 12. Gönüllülerin Çalışmaya Katılma Şeması.

Çoğul gebelikler, kromozomal anomalililer, anne karnında başka hastaneye sevk
olan fetüsler, plasenta invazyon anomalili gebelikler, takip için tekrar başvurmayanlar,

konstitüsyonel olarak gebelik haftasına göre küçük fetüsler, erken membran rüptürü olanlar, koryoamnionit, diyabetik anne gebelikleri, perinatal enfeksiyonlar, yumurta donasyonu olan gebelikler çalışmaya dahil edilmedi.

Hesaplanan eski ultrason ile GH doğrulanan ve İUGG'nden şüphelenilen gebeler kliniğimize yatırıldı. Perinatoloji uzmanı tarafından Delphi kriterleri ile değerlendirildi. Tanı haftasına göre erken ya da geç başlangıçlı İUGG olarak sınıflandırıldı. (bkz. *Tablo.4*) Ortak patofizyolojiyi paylaşması nedeniyle preeklampsi açısından hemogram, biyokimya ve tam idrar tahlili çalışıldı. Yatışları sırasında tansiyon takibi yapıldı.

Takipleri sırasında yatış endikasyonları devam etmeyen gebeler taburcu edildi ve ayaktan günlük bebek hareketleri takibi; haftada 1 yada 2 kez ultrason, doppler, büyüme eğrisinin takibi, NST, BFP ve tansiyon takibe devam edildi. (bkz. *Tablo.5*)

Doğumu 24 saat içinde planlanan <32 GH olan hastalara 20 dakikada intravenöz 4,5 gram yükleme ve ardından 1 gram/saat idame dozu olmak üzere en az 12 saat olacak şekilde magnezyum sülfat tedavisi nöroprotektif amaçlı verildi. Doğumu 1 hafta içerisinde planlanan <34 GH olan hastalara akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacıyla intramüsküler 12 mg betametazon 24 saat ara ile 2 doz uygulandı.

Ultrasonografide ASH'nin en derin tek cepte <2 cm oligohidramnios olarak değerlendirildi.

UA, MCA, DV, UtA doppler akımları değerlendirildi. MCA PI, UA PI oranı ile CPR elde edildi ve eğer 5p üzerinde ise normal kabul edildi. Patolojik doppler bulgularına UA direnç artışı (PI > 95p), UA diyastol sonu akım kaybı, UA diyastol sonu akımın ters dönmesi, BKE (CPR < 1,0 / < 5p), DV'ta a dalgası görülmemesi veya ters dönmüş a dalgası, UtA direnç artışı (PI > 95p) ya da çentik gibi akım bozuklukları dahil edildi.

NST hasta sol yan pozisyonda yatarken yapılır. 20 dakikalık periyod içerisinde en az 2 fetal hareket ve buna eşlik eden iki akselerasyon (<32 haftada en az 10 saniye süren 10 birimlik artış ; ≥ 32 haftada en az 15 saniye süren 15 birimlik artış) gözlenmesi fetusun

iyilik halinde olduğunu ve asidemik olmadığını düşündürür. Bu kriterleri karşılamayan gebelerde NST 40 dakika devam ettirildi.

Hastaların doğum zamanlaması İUGG nin şiddeti, fetal iyilik hali ve doppler akımlarının bozulmasına göre karar verildi. (bkz. *Tablo.12*)

Hastanın doğum zamanlaması; Tip 3 NST izlenmesi, anhidramnios ve şiddetli oligohidramnios görülmesi, BFP de 6/10 ve daha düşük puan verilmesi, UA end diyastolik akımının gebelik haftasına göre doğum endikasyonu olduğu durumlarda, şiddetli preeklampsi, HELLP sendromu, akut ablasyo plasenta ve maternal durumun kötüleşmesi gibi durumlarda acil doğum kararı verildi.

3.2. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilk test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu araştırma Ekim 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde İUGG tanısı konulup takip edilen ve doğumları kliniğimizde gerçekleşmiş 104 anne ve fetüsün retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır.

Veriler taranarak bulunan AC/TFA<10p olması nedeniyle İUGG şüphesi olan 219 hastanın dosyaları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Konjenital anomali eşlik etmeyen 219 hastadan; plasenta invazyon anomalisi eşlik eden 2 hasta, çoğul gebeliği olan 20 hasta, erken membran rüptürü veya koryoamniyonit eşlik eden 9 hasta, pregestasyonel ve gestasyonel diyabet eşlik eden 13 hasta, İUGG nedeniyle terminasyon yapılan 1 hasta, AC/TFA<10p ancak Delphi kriterlerini karşılamayan dolayısıyla SGA olarak kabul edilmiş 44 hasta, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yer olmaması nedeniyle anne karnında sevk edilen ve doğumları hastanemizde gerçekleşmemiş 26 hasta olmak üzere toplam 115 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. (bkz. *Şekil.12*)

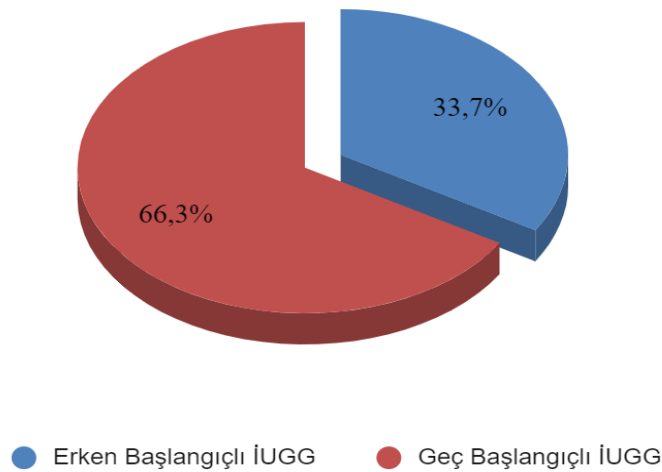
Çalışmaya dahil edilen 104 gebeye ilişkin genel demografik veriler Tablo 16’de görülmektedir.

Araştırmaya katılan olguların yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olup; ortalaması $27,18 \pm 6,52$ ’dir. Olguların %22,1’inin (n=23) sigara kullandıkları görülmüştür. Olguların %33,7’sinin (n=35) EB-İUGG iken; %66,3’ünün (n=69) GB-İUGG olduğu görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların gravida sayıları 1 ile 7 arasında değişmekte olup; ortalama gravida $2,0 \pm 1,0$ ’dir. Olguların %46,2’sinde (n=48) parite görülmüştür. Parite sayıları 1 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama parite $1,5 \pm 1,0$ ’dir. Olguların %15,4’ünde (n=16) abortus görülmüştür. Abortus sayıları 1 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama abortus $1,5 \pm 1,0$ ’dir. Olguların önceki gebelikteki doğum şekilleri incelendiğinde; %43,8’inin (n=21) normal vajinal doğum (NVD), %37,5’inin (n=18) bir kez sezaryen olduğu (E C/S), %14,6’sının (n=7) iki kez sezaryen olduğu (MC/S), %4,2’sinin (n=2) üç kez sezaryen (RM C/S) olduğu görülmüştür.

Tablo 16. İUGG Tanılı Olguların Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	27,18±6,52
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	26 (18-42)
Gravida (n)	<i>Ort±Ss</i>	2,0±1,0
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-7)
Parite	Var	48 (46,2)
	<i>Ort±Ss</i>	1,5±1,0
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-5)
Abortus	Var	16 (15,4)
	<i>Ort±Ss</i>	1,5±1,0
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-5)
Önceki gebelikteki doğum şekli	NVD	21 (43,8)
	E C/S	18 (37,5)
	M C/S	7 (14,6)
	RM C/S	2 (4,2)
Sigara kullanımı	Yok	81 (77,9)
	Var	23 (22,1)
İntrauterin gelişme geriliği	Erken başlangıçlı İUGG	35 (33,7)
	Geç başlangıçlı İUGG	69 (66,3)



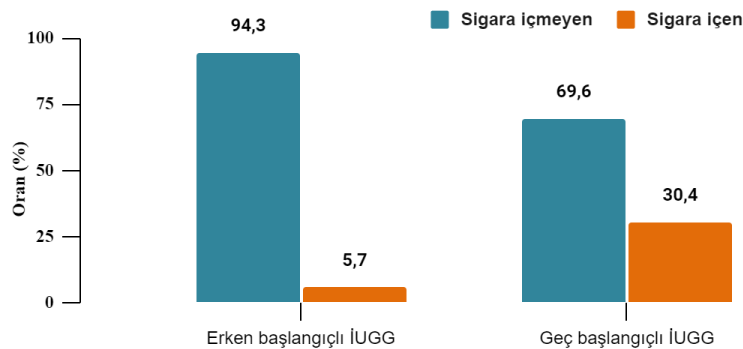
Şekil 13. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Dağılımı.

Tablo 17. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması.

		İntrauterin gelişme geriliği		p
		Erken başlangıçlı (n=35)	Geç başlangıçlı (n=69)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	28,49±7,22	26,52±6,07	^a 0,147
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27 (18-42)	25 (18-41)	
Gravida(n)	<i>Ort±Ss</i>	2,0±1,3	1,9±1,2	^b 0,729
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-6)	2 (1-7)	
Parite	Yok	19 (54,3)	37 (53,6)	^c 1,000
	Var	16 (45,7)	32 (46,4)	
Abortus	Yok	28 (80,0)	60 (87,0)	^c 0,395
	Var	7 (20,0)	9 (13,0)	
Sigara kullanımı	Yok	33 (94,3)	48 (69,6)	^c 0,004**
	Var	2 (5,7)	21 (30,4)	
^a Student-t Test		^b Mann Whitney-U Test	^c Pearson Chi-Square Test	**p<0,01

Başlangıç zamanlarına göre İUGG olgularının yaşları, gravida sayıları, parite ve abortus olma durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

GB-İUGG olgularının sigara içme oranı, EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,004; p<0,01).



Şekil 14. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Sigara Kullanımına Göre Dağılımı.

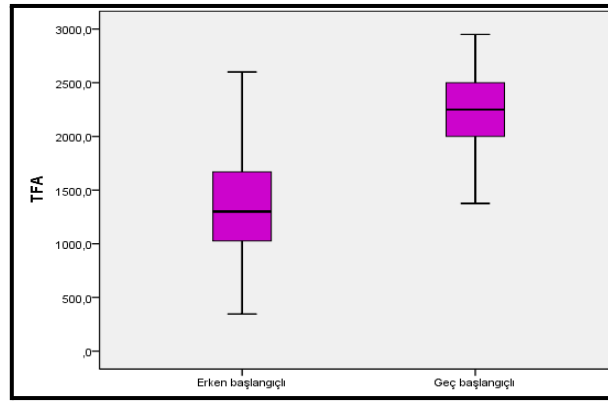
**Tablo 18. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların
Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması**

		Toplam	İntrauterin gelişme geriliği		p
			Erken başlangıçlı (n=35)	Geç başlangıçlı (n=69)	
AC (persentil)	<0,99 p	29 (27,9)	13 (37,1)	16 (23,2)	^d 0,121
	1-2,99 p	50 (48,1)	12 (34,3)	38 (55,1)	
	3-10 p	25 (24,0)	10 (28,6)	15 (21,7)	
TFA (gram)	Ort±Ss	1931,86±568,63	1372,86±514,88	2215,42±338,81	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	2069,5(346-2950)	1300 (346-2600)	2250 (1376-2950)	
TFA (persentil)	<0,99 p	25 (24,0)	15 (42,9)	10 (14,5)	^d 0,005**
	1-2,99 p	35 (33,7)	12 (34,3)	23 (33,3)	
	3-10 p	40 (38,5)	7 (20,0)	33 (47,8)	
	>10 p	4 (3,8)	1 (2,9)	3 (4,3)	
UA doppler	UAD-O	73 (70,2)	13 (37,1)	60 (87,0)	^d 0,001**
	UAD-DA	21 (20,2)	12 (34,3)	9 (13,0)	
	UAD-DSAK	4 (3,8)	4 (11,4)	0 (0)	
	UAD-DSTA	6 (5,8)	6 (17,1)	0 (0)	
DV doppler	DVD-O	99 (95,2)	31 (88,6)	68 (98,6)	^e 0,043*
	DVD-TA	5 (4,8)	4 (11,4)	1 (1,4)	
ASH (mm)	Yeterli	80 (76,9)	28 (80,0)	52 (75,4)	^e 0,596
	Oligohidramnios	24 (23,1)	7 (20,0)	17 (24,6)	
Plasental patoloji	Yok	98 (94,2)	31 (88,6)	67 (97,1)	^e 0,176
	Var	6 (5,8)	4 (11,4)	2 (2,9)	
UtA doppler	UtAD-O		22 (62,9)	-	-
	UtAD-DA/Ç		13 (37,1)	-	
BKE	Yok		-	64 (92,8)	-
	Var		-	5 (7,2)	
^a Student-t Test Exact Test		^c Pearson Chi-Square Test **p<0,01		^d Fisher Freeman Halton Test ^e Fisher's	

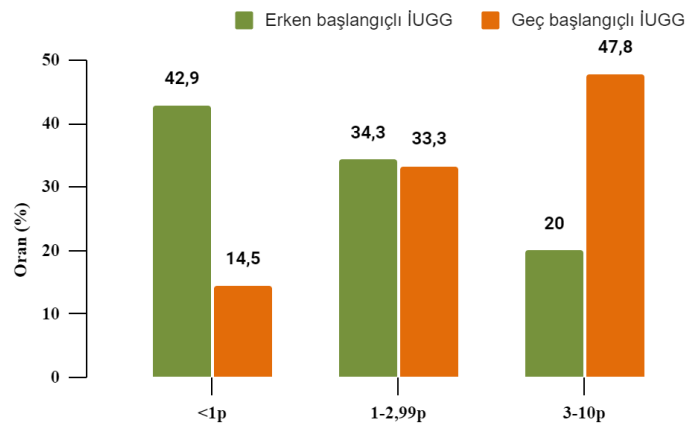
Başlangıç zamanına göre İUGG'li olgularının AC persentil değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Sadece EB-İUGG olgularının değerlendirilen bir parametre olan uterin arter dopplerinde, olguların %37,1'inde (n=13) UtAD-DA/Ç izlenmiştir. Sadece GB-İUGG olgularında değerlendirilen parametre olan MCA PI/UA PI oranı, olguların %7,2'sinde (n=5) BKE lehine izlenmiştir.

GB-İUGG olguların TFA değerleri, EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). EB-İUGG olguların TFA değeri %0,99'in altında olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekken; %3-9.99 arasında olma oranı daha azdır. ($p=0,005$; $p<0,01$).



Şekil 15. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların TFA değerlerinin dağılımı

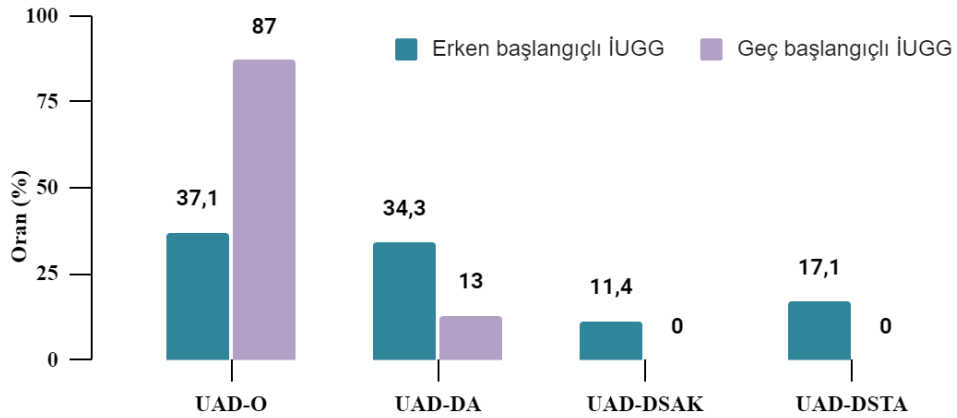


Şekil 16. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların TFA Persentil Değerlerinin Dağılımı

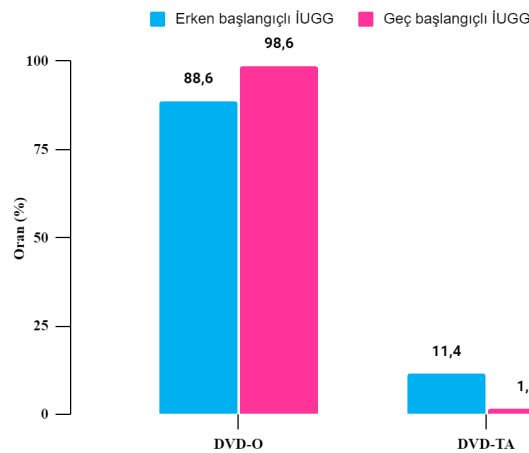
Başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların amniyon sıvısı miktarı, plasental patolojileri varlığı (plasenta previa, kronik ablasyon, dekolman plasenta) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

GB-İUGG olguların UAD-O olma oranı, EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekken; UAD-DA, UAD-DSAK, UAD-DSTA oranı daha düşüktür. ($p=0,001$; $p<0,01$).

EB-İUGG olan olguların DVD-TA olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,043$; $p<0,05$).



Şekil 17. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların UA doppler dağılımı



Şekil 18. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların DV Doppler Dağılımı

**Tablo 19. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların
Antenatal Takip Bulgularının Karşılaştırılması**

		Toplam	İntrauterin gelişme geriliği		p
			Erken başlangıçlı (n=35)	Geç başlangıçlı (n=69)	
Preeklampsi	Yok	72 (69,2)	16 (45,7)	56 (81,2)	^c 0,001**
	Var	32 (30,8)	19 (54,3)	13 (18,8)	
NST tipi	Yok	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0)	^d 0,024*
	Tip 1	76 (73,1)	20 (57,1)	56 (81,2)	
	Tip 2	16 (15,4)	7 (20,0)	9 (13,0)	
	Tip 3	11 (10,6)	7 (20,0)	4 (5,8)	
Nöroproteksiyon	Yok	88 (84,6)	19 (54,3)	69 (100)	^c 0,001**
	Var	16 (15,4)	16 (45,7)	0 (0)	
Betametazon	Yok	62 (59,6)	10 (28,6)	52 (75,4)	^c 0,001**
	Var	42 (40,4)	25 (71,4)	17 (24,6)	
Doğum şekli	NSD	17 (16,3)	2 (5,7)	15 (21,7)	^c 0,001**
	C/S	87 (83,7)	33 (94,3)	54 (78,3)	
Doğum haftası	<27w+6d	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0)	^d 0,001**
	28w – 31w+6d	19 (18,3)	19 (54,3)	0 (0)	
	32w – 33w+6d	10 (9,6)	6 (17,1)	4 (5,8)	
	34w – 36w+6d	33 (31,7)	4 (11,4)	29 (42,0)	
	37w – 38w+6d	38 (36,5)	5 (14,3)	33 (47,8)	
	39w – 40w+6d	3 (2,9)	0 (0)	3 (4,3)	

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

****p<0,01**

EB-İUGG olan olgularda preeklampsi olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

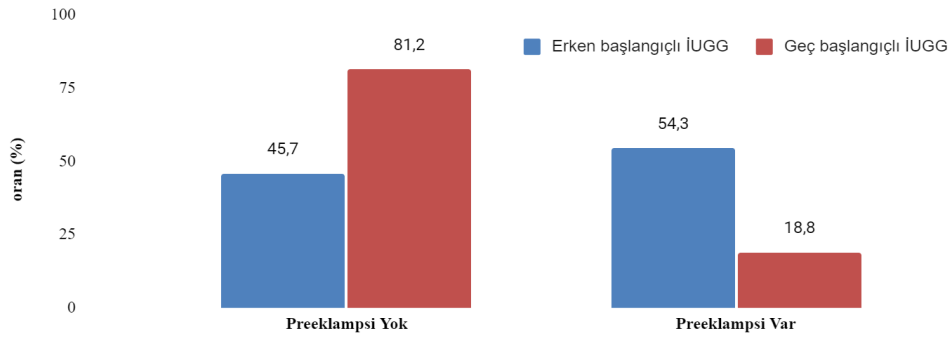
EB-İUGG olan olguların NST Tip 3 olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazlayken; Tip 1 olma oranı daha azdır. (p=0,024; p<0,05).

EB-İUGG olan olgularda nöroproteksiyon amacıyla Mg tedavisi alma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). EB-İUGG olan olgularda fetal akciğer matürasyonu amacıyla betametazon

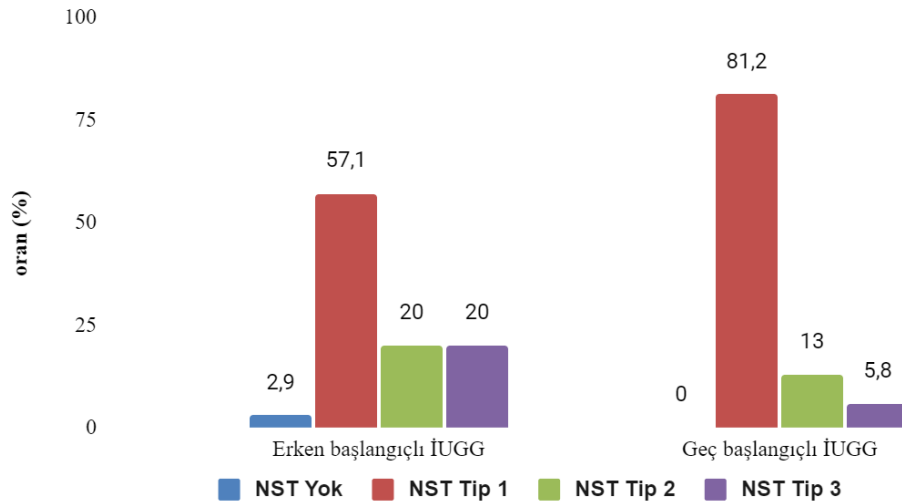
tedavisi alma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

EB-İUGG olan olguların doğum şekilleri sezaryen olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

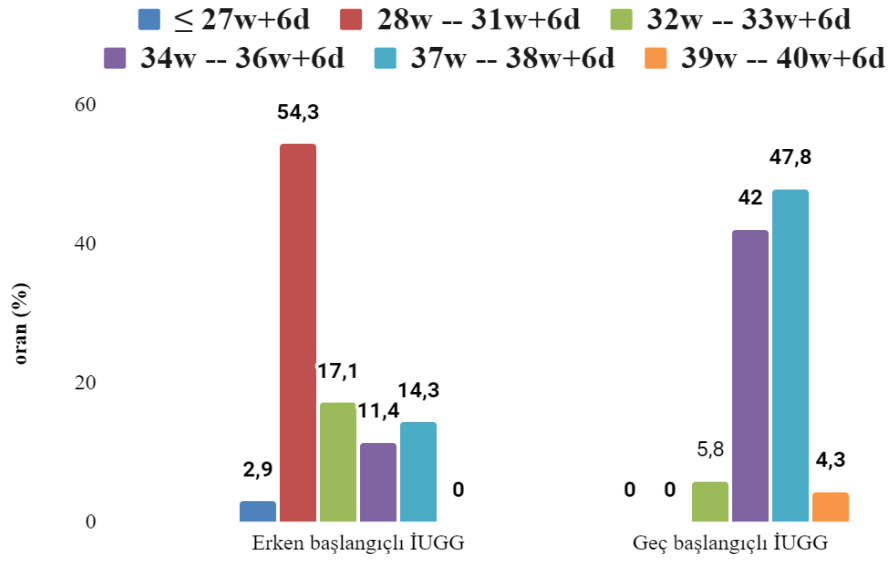
EB-İUGG olan hastaların doğumdaki gebelik yaşının 31 hafta 6 günden az olma oranı, GB-İUGG olanlardan daha yüksekken; 34 haftadan fazla olma oranı daha azdır.



Şekil 19. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların Preeklampsi Gelişmesine Göre Dağılımı.



Şekil 20. Başlangıç Zamanına Göre İUGG’li Olguların NST Tipi Dağılımı.



Şekil 21. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Doğum Haftalarının Dağılımı.

Başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların bebeklerin cinsiyetleri arasında, mekonyum ve kordon dolanması olma durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

EB-İUGG olguların bebeklerinin doğum kiloları 1499 gr altında olma oranı GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek iken; 1500 gr ve üzerinde olma oranı daha azdır. ($p=0,001$; $p<0,01$).

GB-İUGG olan olguların 1.dk Apgar skoru 7 ve üzerinde olma oranı, EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlayken; skoru 7 altında olma ve entübe olma oranı daha azdır. ($p=0,001$; $p<0,01$). GB-İUGG olanların APGAR 5.dk skorları 7 ve üzeri olma oranı EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$).

EB-İUGG olanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma oranı GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

**Tablo 20. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların
Neonatal Dönem Bulgularının Karşılaştırılması**

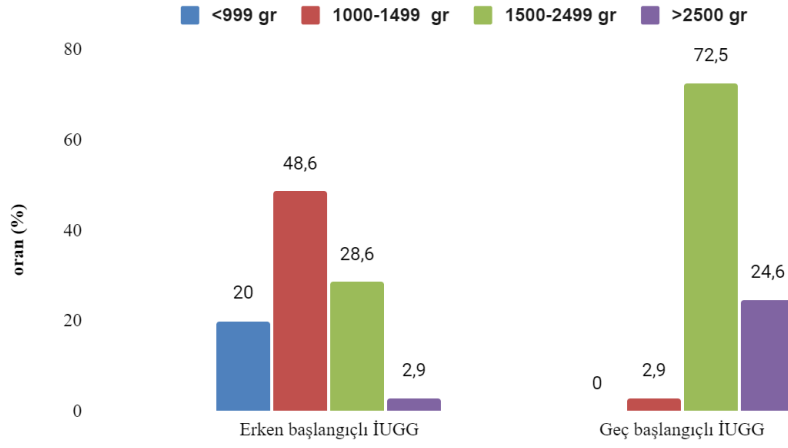
		İntrauterin gelişme geriliği			<i>p</i>
		Toplam	Erken başlangıçlı (n=35)	Geç başlangıçlı (n=69)	
Doğum	<i>Ort±Ss</i>	1958,51±588,21	1398,71±562,99	2242,46±349,98	
kilosu (gr)	<i>Medyan</i>				
	<i>(Min-Maks)</i>	2100 (340-2890)	1250 (340-2700)	2325 (1230-2890)	
	<999	7 (6,7)	7 (20,0)	0 (0)	<i>0,001**</i>
	1000-1499	19 (18,3)	17 (48,6)	2 (2,9)	
	1500-2499	60 (57,7)	10 (28,6)	50 (72,5)	
	>2500	18 (17,3)	1 (2,9)	17 (24,6)	
Cinsiyet	Kız	52 (50,0)	13 (37,1)	39 (56,5)	<i>0,062</i>
	Erkek	52 (50,0)	22 (62,9)	30 (43,5)	
APGAR	<7	10 (9,6)	9 (25,7)	1 (1,4)	<i>0,001**</i>
1.dk	≥7	93 (89,4)	25 (71,4)	68 (98,6)	
	Entübe	1 (1,0)	1 (2,9)	0 (0)	
APGAR	≥7	100 (96,2)	31 (88,6)	69 (100)	<i>0,011*</i>
5.dk	Entübe	4 (3,8)	4 (11,4)	0 (0)	
Mekonyum	Yok	102 (98,1)	35 (100)	67 (97,1)	<i>0,549</i>
	Var	2 (1,9)	0 (0)	2 (2,9)	
Kordon	Yok	89 (85,6)	28 (80,0)	61 (88,4)	<i>0,249</i>
dolanması	Var	15 (14,4)	7 (20,0)	8 (11,6)	
YDYBÜ	Yok	34 (32,7)	3 (8,6)	31 (44,9)	<i>0,001**</i>
yatış	Var	70 (67,3)	32 (91,4)	38 (55,1)	

^cPearson Chi-Square Test

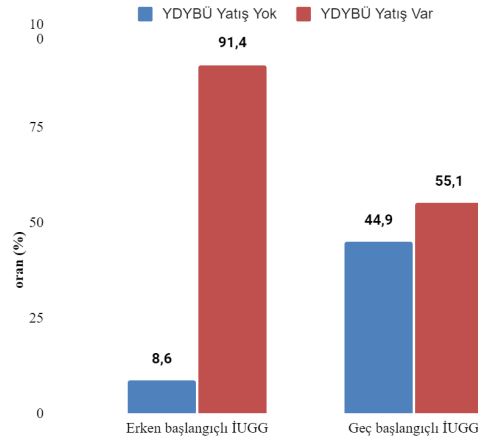
^dFisher Freeman Halton Test

^eFisher's Exact Test

*****p<0,01***



Şekil 22. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların Doğum Kilolarının Dağılımı.



Şekil 23. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların YDYBÜ'ne Yatış Dağılımı.

**Tablo 21. Başlangıç Zamanına Göre İUGG'li Olguların
Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

		İntrauterin gelişme geriliği			p
		Toplam	Erken başlangıçlı (n=35)	Geç başlangıçlı (n=69)	
Hemoglobin (g/dL)	<10,8	24 (23,1)	8 (22,9)	16 (23,2)	^c 1,000
	≥10,8	80 (76,9)	27 (77,1)	53 (76,8)	
Trombosit (10*3 / µL)	<149	10 (9,6)	4 (11,4)	6 (8,7)	^a 0,755
	149 – 371	92 (88,5)	31 (88,6)	61 (88,4)	
	>371	2 (1,9)	0 (0)	2 (2,9)	
AST (U/L)	0-35	91 (87,5)	26 (74,3)	65 (94,2)	^c 0,009**
	>35	13 (12,5)	9 (25,7)	4 (5,8)	
ALT (U/L)	0-45	100 (96,2)	32 (91,4)	68 (98,6)	^c 0,110
	>45	4 (3,8)	3 (8,6)	1 (1,4)	
Kreatinin (mg/dl)	<0,6	40 (38,5)	9 (25,7)	31 (44,9)	^a 0,081
	0,6-1,1	63 (60,6)	26 (74,3)	37 (53,6)	
	>1,1	1 (1)	0 (0)	1 (1,4)	
Ürik Asit (mg/dl)	<2,6	4 (3,8)	1 (2,9)	3 (4,3)	0,392
	2,6-7,2	93 (89,4)	30 (85,7)	63 (91,3)	
	>7,2	7 (6,7)	4 (11,4)	3 (4,3)	
Albumin (g/dl)	<3,5	77 (74)	29 (82,9)	48 (69,6)	^c 0,144
	3,5-5	27 (26)	6 (17,1)	21 (30,4)	
24 saatlik idrarda protein (mg)	0 – 299	65 (62,5)	18 (51,4)	47 (68,1)	^c 0,097
	≥300	39 (37,5)	17 (48,6)	22 (31,9)	

^cPearson Chi-Square Test

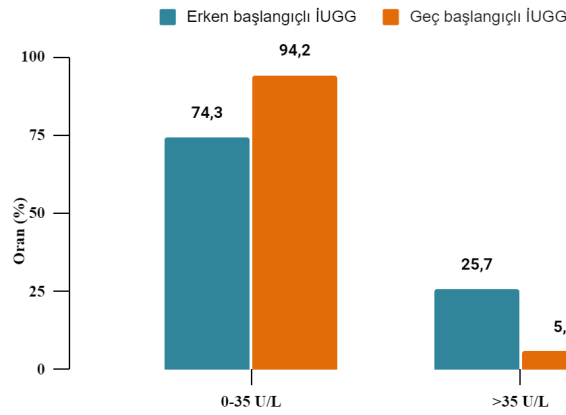
^eFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

Başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların hemoglobin, trombosit, ALT, kreatinin, ürik asit, albumin ve 24 saatlik idrarda protein değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

GB-İUGG olan olguların AST değerlerinin normal olma oranı, EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$).



Şekil 24. Başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların AST değerlerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

İUGG ile komplike gebeliklerin tanı ve yönetim ile ilgili ACOG, Maternal-Fetal Tıp Derneği, İSUOG kılavuzları başta olmak üzere literatür araştırması yapıldığında ilk olarak gebelik yaşının doğru olarak tespit edilmesi ardından fetüs, ASH, plasentanın ayrıntılı ultrasonografik incelenmesi önemlidir. UAD değerlendirmeleri, uteroplental yetmezliğe bağlı olarak İUGG olan fetüslerin izlenmesi için en faydalı yöntemdir. (146)

İUGG tanı konulduğu haftaya göre erken başlangıçlı (%30) ve geç başlangıçlı (%70) olarak ikiye ayrılır. Bunun için sınır 32. GH'dır. (3) Bizim çalışmamızda olguların %33,7'sinin (n=35) EB-İUGG iken; %66,3'ünün (n=69) GB-İUGG olduğu görülmüştür.

İUGG tüm gebeliklerin yaklaşık %10 kadarında görülür ve anomalisi olmayan fetüslerde perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. (9)

Khoury ve arkadaşları 13074 major konjenital anomalisi olan bebeğin %22,3'ünde İUGG tespit etmiştir. Birden fazla malformasyonu olan bebekte İUGG görülme sıklığının da arttığını da bulmuşlardır. (65) EB-İUGG Genetik anormallikler ile birliktelik gözlenebilir. (101, 104-110) Biz çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceği için konjenital anomalisi olan fetüsleri dışladık.

Maternal sigara içimi İUGG için iyi bilinen bir risk faktörüdür (211) Özellikle ilk 3 ayda sigaranın bırakılması fetüs gelişimi için önemlidir. (212) Lieberman ve arkadaşlarının 11.177 term tekil gebelikte yaptığı çalışmada gebelik haftasına göre küçük fetüs doğurma riski özellikle üçüncü trimesterde içilen sigara sayısı ile birlikte arttı. (212) Bizim çalışmamızda İUGG li fetüse sahip annelerin %22,1'inin (n=23) sigara kullandıkları görülmüştür. Ayrıca GB-İUGG görülen olguların sigara içme oranı, erken başlangıçlı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$).

Minori Kasuya ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; preeklampsi tanısında İUGG varlığının maternal organ disfonksiyonu kadar şiddetli maternal semptomların gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar. (213) EB-İUGG li gebelikler, preeklampsi ve perinatal

morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır (101,104-108) EB-İUGG vakalarının %60-70'inin gebeliğin hipertansif komplikasyonları ile ilişkili olduğuna dikkat edilmelidir. Less ve arkadaşlarının 542 EB-İUGG ile yaptığı çalışmada doğumda 368 (%73) kadında hipertansif bir durum vardı, bunların 180 inde (%49) preeklampsi, 80'inde (%22) HELLP sendromu vardı ve 2 sinde eklampsi gelişti. (50) Bizim çalışmamızda EB-İUGG olan olgularda preeklampsi olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Ayrıca EB-İUGG olan olguların AST değerlerinin anormal olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$).

EB-İUGG; daha çok anöploidi, malformasyonlar ve fetal enfeksiyon gibi nedenlerin sonucudur, hiperplastik büyümeyi etkiler ve simetrik formdadır. Bu fetüsler, genellikle herhangi bir müdahale ile iyileştirilemeyen kötü bir prognoz taşır. (101, 104-108) Maternal TORCH (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes) serolojisinin, izole İUGG incelenmesinde klinik yararı düşüktür. Bu nedenle seroloji çalışmalarını, İUGG ye ek olarak; enfeksiyonu düşündüren ultrason bulguları olan olgular yada maternal öykü ve fizik muayenenin akut enfeksiyon olduğu düşünüldüğü olgularla sınırlandırılması öneriliyor. (49) Bizim çalışmamızdaki olgularda TORCH düşündürecek akut enfeksiyon yada ultrason bulgusu olmadığı için maternal TORCH serolojisi araştırmadık.

ACOG fetal intrauterin ölüm riski 1000'de 0,8 den (BFP'in yanlış negatiflik oranı) daha sık meydana geldiği bildirilen gebeliklerde fetal iyilik testlerini önermiştir. (214) Şiddetli İUGG olan fetüslerde, arteriyel ve venöz doppler bozulmasının, biyofizik profil puanının düşmesinden çoğunlukla ortalama 24 saat önce gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple UA, MCA ve DV seri doppler değerlendirmesinin bu hastaların takibine eklenmesi, fetal bozulmanın saptanmasında biyofiziksel skorun performansını artıracak ve böylece müdahale en uygun zamanda yapılmaya çalışılacaktır. (215)

EB-İUGG anormal doppler bulguları ile birliktelik gözlenebilir. (101, 104-110) Maggio ve arkadaşlarını yaptığı 512 İUGG ile komplike gebelikte yapılan bir çalışmada, UADA olan ek komplikasyonu olmayan gebelerin doğumunun 37. GH da planlamasının

daha iyi sonuçlara yol açtığı görülmüştür. (216) Vanconcelos ve arkadaşlarının UADAK ve UADTA olan 143 İUGG olan gebede yaptıkları çalışmada UADTA olan hastaların kötü perinatal sonuçları daha yüksek bulunmuştur. (217) Baschat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 224 İUGG li gebede UA dalga formu analizi en yüksek sensitive ve negatif prediktif değer sunarken, DVTA, UVde pulsantil akım sonuç tahmini için en iyi özgüllük ve pozitif prediktif değere sahipti. (159) GRIT çalışmasında 24-36 GH arasındaki 296 hastaya acil doğum yaptırmakta emin olunmayan 291 hastaya ertelenmiş doğum kararı alındı. Bu gebeliklerin %40'ında UADAK ve UADTA vardı. Acil doğum yaptırılanlarda ertelenmiş doğum yaptırılanlara göre daha az ölü doğum fakat daha fazla yenidoğan ve çocuk ölümü gerçekleşti. (218) Umbilikal dolaşımında belirgin bozulmaya rağmen, fetüse oksijen desteğinin sağlanabilmesi için, DVdaki kan akımı olabildiğince uzun süre normal sınırlarda tutulur. Sağlıklı fetüslere göre İUGG ile komplike gebeliklerde DV şantında belirgin artmış venöz dilatasyon görülür. Şant oranındaki artma fetal distrese adaptasyonun genel mekanizması olarak gösterilmiştir. (136, 154, 174, 219) Hastanemizde İUGG ile komplike gebelikler İUGG şiddetine ve doppler parametrelerine göre ACOG'un Tıbbi Endikasyonlu Geç Preterm ve Erken Dönem Doğumlar Klavuzu ve Maternal-Fetal Tıp Derneği 52 nolu Klavuzunu kullanarak doğum zamanlamasına karar veriyoruz. (9,179) Bizim çalışmamızda başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların umbilikal arter doppler grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). GB-İUGG olguların UAD-O olma oranı, EB-İUGG olanlardan daha yüksekken; UAD-DA, UAD-DSAK, UAD-DSTA oranı daha düşüktür. EB-İUGG olan olguların DVD-TA olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,043$; $p<0,05$). Ayrıca Delphi tanı kriterlerine göre EB-İUGG de UtA doppler ve GB-İUGG de BKE bakılmalıdır. (101) Bizim çalışmamızda EB-İUGG olgularının %37,1 inde ($n=12$) UtAD-DA/Ç izlenmişken, GB-İUGG olgularının %7,2 sinde ($n=5$) BKE izlenmiştir.

Unterscheider ve arkadaşlarının anomalisi olmayan, TFA<10p olan, 24-36 GH arasındaki, 1116 gebede yaptığı bir çalışmada ultrasona dayalı TFA<3p olması olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. (38) Bizim çalışmamızda, EB-İUGG olguların TFA değeri %0,99p'in altında olma oranı, GB-İUGG olanlardan daha yüksekken; %3-10p arasında olma oranı daha azdır. ($p=0,005$; $p<0,01$) GB-İUGG olguların TFA değerleri

(2215,42±338,81), EB-İUGG olanlardan(1372,86±514,88) istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). EB-İUGG olguların bebeklerinin doğum kiloları 999 gr altında olma (son derece DDA) ve 1000-1499 gr altında olma (çok DDA) oranı GB-İUGG olanlardan daha yüksekken; 1500-2499 gr arasında (DDA) ve 2500 gr ve üzerinde olma oranı daha azdır. (p=0,001; p<0,01).

Unterscheider ve arkadaşlarının yaptığı PORTO çalışmasında EB-İUGG nin kardiyotokografik ve doppler sonuçların daha komplike ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ve perinatal mortalite ve morbiditeyi arttırdığını göstermiştir. (38) Doppler bozulması tipik olarak EB-İUGG grubunda anormal NST görülmeden 1-2 hafta önce gözlenir. GB-İUGG fetal hipoksiye daha az toleranslı olduğu için doppler bozulmadan çok kısa bir süre önce BFP bozulur. (3,220,221) İSUOG'un tanı ve yönetim klavuzunda GB-İUGG olan gebeliklerde BFP, EB-İUGG ne göre daha anlamlı olduğu ve NST nin fetüs asidemik olmadan çok kısa sürede bozulduğunu belirtmiştir. (3) Uteroplasental yetmezliğin neden olduğu ciddi İUGG, çok yakın fetal izleme gerektirir. Kaur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, UAD PI <95p olan <32. GH'dan küçük 48 İUGG'lı fetüste günlük BPP ve günde üç kez NST yapıldı. BPP skoru 8 olan 27 fetüsün 10'unda BFP den 3.5 ila 24 saat sonra güven vermeyen fetal kalp hızı traseleri gelişti ve bu fetüslerin hepsinde tekrar BPP skoru 2'ydi; üçü anne karnında öldü, yedisi hemen doğurtuldu ve bu yenidoğanların altısında doğumda asidik UA kan gazları vardı. Klinik durumdaki herhangi bir önemli bozulma (örn. kötüleşen preeklampsi, azalmış fetal aktivite), son testten bu yana geçen süreye bakılmaksızın yeniden değerlendirmeyi gerektirir. (222) Bizim çalışmamızda EB-İUGG olan katılımcıların NST Tip 3 olma oranı, GB-İUGG olanlardan daha fazlayken; Tip 1 olma oranı daha azdır.(p=0,024; p<0,05).

İUGG de, fetal hipoksemi ortamında kan böbreklerden daha hayati organlara yönelir. Bunun bir sonucu olarak fetal idrara çıkma azalır ve oligohidramnios gelişir. (223,224) Bizim çalışmamızda başlangıç zamanına göre İUGG'li olguların amniyon sıvısı miktarı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Kofinas ve arkadaşlarının 166 İUGG hastada yaptığı çalışmada UAD patoloji saptanan fetüslerde 5. dk APGAR skoru<7 olma olasılığını daha yüksek bulmuşlar. (225) Bizim çalışmamızda GB-İUGG olan olguların 1. dk Apgar skoru 7 ve üzerinde olma oranı,

EB-İUGG olanlardan daha fazlayken; skoru 7 altında olma ve entübe olma oranı daha azdır. ($p=0,001$; $p<0,01$). GB-İUGG olanların APGAR 5.dk skorları 7 ve üzeri olma oranı EB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$).

Vegani ve arkadaşlarının 481 İUGG ile yaptığı çalışmada anormal ultrason ve kardiyotokografi bulgularının olması YDYBÜ yatış riskini arttırmaktadır. (226) Sanchez ve arkadaşlarının 656 İUGG ile komplike gebelikle yaptığı çalışmada EB-İUGG olgularının YDYBÜ yatış riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. (104) DeVore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EB-İUGG'li gebeliklerde anormal NST ve doppler parametreleri daha sık olduğu ve doppler parametreleri bozulan EB-İUGG'li gebeliklerde düşük doğum ağırlığı ve daha erken doğum haftasına bağlı YDYBÜne yatış riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. (155) Bizim çalışmamızda EB-İUGG olan olguların doğum şekilleri sezaryen olma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). EB-İUGG olan hastaların doğumdaki gebelik yaşının 27 hafta 6 günden az olma oranı, 28 hafta ile 31 hafta 6 gün arasında olma oranı, GB-İUGG olanlardan daha yüksekken; 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında olma oranı, 37 hafta ile 38 hafta 6 gün arasında olma oranı, 39 hafta ile 40 hafta 6 gün arasında olma oranı, daha azdır. EB-İUGG olan olgularda nöroproteksiyon amacıyla Mg tedavisi ve fetal akciğer matürasyonu amacıyla betametazon tedavisi alma oranı, GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). EB-İUGG olanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma oranı GB-İUGG olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Bizim çalışmamızın, tek merkezli retrospektif bir tasarıma sahip olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmaması ve yenidoğan uzun dönem sonuçlarının olmaması limitasyonları olarak sıralanabilir. Hastaların tamamının kendi kliniğimizde takip olmaları ve doğumlarının kendi kliniğimizde gerçekleşmesi nedeniyle bütün maternal ve fetal sonuçları kendi hastane kayıtlarımızdan doğru bir şekilde ulaşmamız çalışmamızın güçlü yanını göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uteroplasental yetmezliğe bağlı olduğu düşünüldüğünde İUGG tanılı gebeliğin optimal yönetimi; fetal büyüme hızı, fetal davranış (BFP) ve fetal arteriyel ve venöz damarlarda kan akımına empedans (Doppler velosimetri) nin seri ultrason değerlendirmesinden oluşur. Daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite riski altındaki EB-İUGG olan hastaların erken tanı alması, antenatal izlem yöntemleriyle daha sık takip edilmesi, preeklampsi açısından dikkatli olunması ve erken doğuma sekonder prematürite ile ilişkili iyatrojenik neonatal mortalite ve morbidite veya intrauterin ölüm riski arasında doğru zamanlamayı yaparak doğumun planlanması ile perinatal mortalite ve morbidite oranları azalacaktır. Amaç, perinatal ölüm riski en yüksek olan ve doğumdan fayda sağlayabilecek fetüsleri tanımlamaktır; uygun yönetimle doğum zamanını iyi planlanlamak ve anne karnında ölüm riskini ve yenidoğan morbiditesini en aza indirmektir.

7. ÖZET

Kliniğimizde Takip Edilen Erken ve Geç Başlangıçlı İntrauterin Gelişme Geriliği Olgularının Perinatal Sonuçları

Amaç: Bu araştırmanın amacı; erken ve geç başlangıçlı İUGG (intrauterin gelişme geriliği) olan olguları perinatal sonuçları bakımından karşılaştırarak bu hastaların yönetimine ve literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Ekim 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Delphi kriterlerine göre İUGG tanısı konulmuş, takip edilmiş ve doğumu planlanmış, 104 anne ve fetüsün retrospektif incelenmesiyle yapılmıştır. Hastalar tanı konulduğu haftaya göre ikiye ayrıldı. Bu iki grubun genel tanımlayıcı özellikleri, ultrason bulguları, antenatal takip bulguları, neonatal dönem bulguları ve annenin doğum öncesi laboratuvar parametreleri kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızda olguların %33,7'sinin (n=35) EB-İUGG iken; %66,3'ünün (n=69) GB-İUGG olduğu görülmüştür. GB-İUGG olan olguların sigara içme oranı, daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). GB-İUGG olguların UAD-O olma oranı, daha yüksekken; UAD-DA, UAD-DSAK, UAD-DSTA oranı daha düşüktür. ($p<0,01$). EB-İUGG olan olguların DVD-TA olma oranı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). EB-İUGG olan olgularda preeklampsisi olma oranı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). EB-İUGG olguların TFA değeri %0,99p'in altında olma oranı daha yüksekken; %3-10p arasında olma oranı daha azdır. ($p<0,01$) GB-İUGG olguların TFA değerleri daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). EB-İUGG olguların NST Tip 3 olma oranı daha fazlayken; Tip 1 olma oranı daha azdır. ($p<0,05$). GB-İUGG olan olguların 1. dk Apgar skoru 7 ve üzerinde olma oranı daha fazlayken; skoru 7 altında olma ve entübe olma oranı daha azdır. ($p<0,01$). GB-İUGG olanların APGAR 5.dk skorları 7 ve üzeri olma oranı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). EB-İUGG olanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma oranı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Sonuçlar: Daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite riski altındaki EB-İUGG olan hastaların erken tanı alması, antenatal izlem yöntemleriyle daha sık takip edilmesi, preeklampsisi açısından dikkatli olunması ve erken doğuma sekonder prematürite ile ilişkili iyatrogenik neonatal mortalite ve morbidite veya intrauterin ölüm riski arasında doğru zamanlamayı yaparak doğumun planlanması ile perinatal mortalite ve morbidite oranları azalacaktır.

Anahtar sözcükler: erken başlangıçlı, geç başlangıçlı, intrauterin gelişme geriliği, neonatal sonuçlar, antenatal bulgular

8. ABSTRACT

Perinatal Results of Early and Late Onset Intrauterine Growth Restriction Cases Followed Up in Our Clinic

Objective: The purpose of this research was to make contribution to patient management and knowledge about IUGR (Intrauterine growth retardation) pregnancies by comparing perinatal outcomes of early and late onset IUGR

Material and method: This study was carried out retrospectively by examining 104 pregnant women and fetuses who were diagnosed with IUGR according to Delphi criteria, followed up and delivered at SBU Kocaeli Derince Training and Research Hospital between October 2018 and June 2022. The patients were divided into two groups according to the week they were diagnosed. General descriptive features of these two groups, ultrasound findings, antenatal follow-up findings, neonatal period findings and maternal prenatal laboratory parameters were compared.

Results: In our study, 33.7% (n=35) of the cases were early onset IUGR; 66.3% (n=69) of them had late onset IUGR. The smoking rate of cases with late onset IUGR was found to be higher. ($p<0,001$). While the rate of UAD-normal in late onset IUGR cases was higher; The rate of DEDF, AEDF, REDF was lower. ($p<0.01$). The rate of absent/reversed a-wave in the DV was found to be higher in cases with early onset IUGR ($p<0.05$). The rate of preeclampsia was found to be higher in cases with early onset IUGR ($p<0.01$). While the EFW value of early onset IUGR cases was lower than 0.99p, it was higher; The rate of being between 3-10p is less. ($p<0.01$) EFW values were found to be higher in late onset IUGR cases ($p<0.01$). While the rate of early onset IUGR cases to be NST Type 3 is higher; The rate of being type 1 is less ($p<0.05$). While the rate of 1st minute Apgar score of 7 and above in cases with GB-IUGR is higher; The rate of having a score below 7 and being intubated is less. ($p<0.01$). The rate of having APGAR 5th min scores of 7 and above was found to be higher in those with late onset IUGR ($p<0.05$). The rate of hospitalization in the neonatal intensive care unit was found to be higher in those with early onset IUGR ($p<0.01$).

Conclusions: Early diagnosis, close antenatal follow up, investigating for preeclamptic features, timing the delivery regarding prematurity related iatrogenic neonatal mortality or morbidity, and fetal demise would help early onset IUGR pregnancies, which are under higher perinatal mortality and morbidity.

Keywords: early onset, late onset, intrauterine growth restriction, neonatal outcomes, antenatal findings

9. KAYNAKLAR

1. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. 2015 Jun;36(6):623-30.
2. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*, 1992 Feb 1;339(8788):283-7.
3. Lees CC, Stampalija T, Baschat A et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrason Obstet Jineköl*. 2020 Ağustos;56(2):298-312.
4. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011;2011:640715.
5. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002 Mar;99(3):490-6.
6. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001 May;22(5):405-11.
7. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 1983 May;61(5):571-6.
8. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Feb 11;14:63.
9. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):B2-B17.
10. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan;182(1 Pt 1):198-206.
11. Nardoza L, Zamarian A, Araujo Júnior E. New Definition of Fetal Growth Restriction: Consensus Regarding a Major Obstetric Complication. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2017;39(07):315-6.

12. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book: Elsevier Health Sciences; 2016.
13. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e210.
14. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics*. 1990 Nov;86(5):707-13.
15. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr*. 1978 Jul;93(1):52-6.
16. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10- year prospective study. *J Child Neurol* 2007;22:580–7.
17. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* . 2006 Feb;46(1):4-14.
18. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 1999 Apr;80(4):305-7.
19. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995 Jul 5;311(6998):171-4.
20. Barker DJ, Osmond C , Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ*. 1993 Feb 13;306(6875):422-6.
21. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):1168-79.
22. Vikse BE , Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):151-7.
23. White SL, Perkovic V, Cass A et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009 Aug;54(2):248-61.
24. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnsens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and

- relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:121.e1–9.
25. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: S869–79.
 26. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000 Sep;96(3):321-7.
 27. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):e16-e28.
 28. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E et al. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol*. 2014 Mar;31(3):187-94.
 29. Mattioli KP, Sanderson M, Chauhan SP. Inadequate identification of small-for-gestational-age fetuses at an urban teaching hospital. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 May;109(2):140-3.
 30. Vieira MC, Relph S, Muruet-Gutierrez W et al. Evaluation of the Growth Assessment Protocol (GAP) for antenatal detection of small for gestational age: The DESiGN cluster randomised trial. *PLoS Med*. 2022 Jun 21;19(6):e1004004.
 31. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10):653-8.
 32. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855–68.
 33. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125:e214-24.
 34. Odibo AO, Francis A, Cahill AG, Macones GA, Crane JP, Gardosi J. Association between pregnancy complications and small-for-gestational-age birthweight defined by customized fetal growth standard versus a population-based standard. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:411-7.

35. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:449.e1-.41.
36. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;122:248-54.
37. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:409.e1–6.
38. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1–6
39. Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perinat Med.* 1974;2(3):147-60.
40. Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Jan 1;109(1):166-76.
41. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59:624.
42. Kaufman P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia *Biology of Reproduction* 2003;69:1–7
43. Dekker GA, Sibai BM. Low- dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:214- 227
44. Penrose LS. Data on the genetics of birth weight. *Ann Eugen.* 1952 May;16(4):378-81
45. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, Reilly M, Lichtenstein P. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2):475-9.
46. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* . 2000 Mar;107(3):375-81.

47. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol* . 2007 Apr 1;165(7):734-41.
48. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Mar;92(3):226-32.
49. Fitzpatrick D, Holmes NE, Hui L. A systematic review of maternal TORCH serology as a screen for suspected fetal infection. *Prenat Diagn*. 2022 Jan;42(1):87-96.
50. 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;42:400–8.
51. Mateus J, Newman RB, Zhang C et al. Fetal growth patterns in pregnancy-associated hypertensive disorders: NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6):635.e1-635.e16.
52. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):646-53.
53. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Feb 10;101(1):6-14.
54. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Klinik Obstet Gynecol*. 2006 Haz;49(2):228-35.
55. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. *Pediatr Clin North Am*. 1970 Feb;17(1):25-42.
56. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GGG. Placental pathology in fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2011 Mar;155(1):36-40.
57. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population based study. *Obstet Gynecol* . 2001 Aug;98(2):299-306.

58. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* . 2001 Feb 15;153(4):332-7.
59. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the ultrasound location of placental site in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* . 1979 Nov;86(11):846-8.
60. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):330.e1-5.
61. Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 Nov;79(3):F223-6.
62. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453-9.
63. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 2000 Nov;79(11):963-7.
64. Naeye RL. Prenatal organ and cellular growth with various chromosomal disorders. *Biol Neonat* . 1967;11(3):248-60.
65. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988 Jul;82(1):83-90.
66. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Feb;168(2):547-55
67. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* . 1992 Mar 5;326(10):663-7.
68. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta*. 1997 Nov;18(8):613-21; discussion 623-6.
69. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* . 2020 Jun;135(6):1492-1495.
70. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006 Sep-Oct;27(9-10):939-58.

71. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* . 2018 Aug;2(8):569-581.
72. Griffin M, Seed PT, Webster L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2015 Aug;46(2):182-90.
73. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J et al. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* . 2018 Oct;14:79-85.
74. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2018 Nov;52(5):631-638.
75. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* . 2019 Feb;38(1):32-40.
76. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* . 1986 Oct;93(10):1049-59.
77. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* . 2009 Jun;30(6):473-82.
78. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* . 1975 Sep;82(9):702-10.
79. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol* . 2017 May;129(5):e150-e154.
80. Rossavik IK, Fishburne JI. Conceptional age, menstrual age, and ultrasound age: a second-trimester comparison of pregnancies of known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol* . 1989 Feb;73(2):243-9.

81. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 1998 Jul;77(6):643-8.
82. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129-33.
83. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S609-S618.
84. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, et al. The INTERGROWTH-21(st) fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S630-S640.
85. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* . 2014 Sep 6;384(9946):869-79.
86. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* . 2014 Sep 6;384(9946):857-68.
87. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol* . 1977 Aug 15;128(8):881-92.
88. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jan 1;142(1):47-54.
89. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Feb 1;151(3):333-7.
90. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):80-9.
91. Lappen JR, Myers SA. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):477-483.

92. Abuhamad A, Minton KK, Benson CB, et al. Obstetric and gynecologic ultrasound curriculum and competency assessment in residency training programs: consensus report. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Jan;218(1):29-67.
93. Sovio U, Smith GCS. Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile. *Am J Obstet Gynecol* . 2021 Mar;224(3):292.e1-292.e19.
94. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2022 Jun;59(6):840-856.
95. Simon NV, O'Connor TJ, 3rd, Shearer DM. Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound* . 1990 Nov-Dec;18(9):685-90.
96. Bailey SM, Sarmandal P, Grant JM. A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *Br J Obstet Gynaecol* . 1989 Nov;96(11):1266-71.
97. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts *Br J Obstet Gynaecol* . 1999 Apr;106(4):309-17.
98. Pay ASD, Frøen JF, Staff AC, Jacobsson B, Gjessing HK. Symphysis-fundus measurement - the predictive value of a new reference curve. *Tidsskr Nor Laegeforen* . 2017 May 23;137(10):717-720.
99. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 May;24(5):708-12.
100. Blackwell SC, Moldenhauer J, Redman M, Hassan SS, Wolfe HM, Berry SM. Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis. *Arch Gynecol Obstet* . 2001 Jan;264(4):191-3.
101. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):333-9.

102. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Mar;39(3):299-303.
103. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* . 2012 Oct;207(4):318.e1-6.
104. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* . 2014;36(2):99-105.
105. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* . 2014 Jul;34(7):655-9.
106. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S745-S761.
107. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S762-S773.
108. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol* . 2017 Jan 18;3:2.
109. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2002 Mar;19(3):225-8.
110. Figueras F, Eixarch E, Meler E, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2008 Jan;136(1):34-8.
111. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S790-S802.e1.
112. Eixarch E, Meler E, Iraola A et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec;32(7):894-9.

113. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, et al. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta* . 2014 Apr;35(4):269-74.
114. Arduini D, Rizzo G, Caforio L, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S. Behavioural state transitions in healthy and growth retarded fetuses. *Early Hum Dev* . 1989 Jun;19(3):155-65.
115. Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):539.e1-7.
116. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* . 1999 Apr 22;340(16):1234-8.
117. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S700-S711.e1.
118. Bocca-Tjeertes I, Bos A, Kerstjens J, de Winter A, Reijneveld S. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e650-6.
119. David C, Gabrielli S, Pilu G, Bovicelli L. The head-to-abdomen circumference ratio: a reappraisal. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 1995 Apr;5(4):256-9.
120. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* . 2017 Feb;216(2):110-120.e6.
121. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* . 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14.
122. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S829-S840.
123. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* . 2019 Jul;126(8):997-1006.

124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. RCOG Green-top Guideline No. 31. 2014. Accessed April 24, 2020.
125. Hugh O, Williams M, Turner S, Gardosi J. Reduction of stillbirths in England from 2008 to 2017 according to uptake of the Growth Assessment Protocol: 10-year population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2021 Mar;57(3):401-408.
126. Martin CB Jr. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol*. 2008 Aug;32(4):239-42.
127. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1996(2):CD000034.
128. Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* . 1990;16(5):449-58.
129. Bhide A, Acharya G, Baschat A et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Aug;58(2):331-339.
130. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* . 1980 Sep;87(9):780-5.
131. Gosling RG, Dunbar G, King DH et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology* . 1971 Jan;22(1):52-5.
132. Fernandes CJ, Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life. *Graphic1* Erişim:
(<https://www.uptodate.com/contents/image?csi=8a03a96d-c651-4c2c-927a-5978e52b3e50&source=contentShare&imageKey=OBGYN%2F66765>)
133. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol* . 2016 Sep;43(3):395-407.
134. Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J, Silver R. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice (8th edition) Elsevier. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2020;22(3):248

135. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* . 2005 Dec;10(6):493-503.
136. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth- restricted human fetuses *Am J Obstet Gynecol* . 2004 May;190(5):1347-58.
137. Fugelseth D, Lindemann R, Liestol K, Kiserud T, Langslet A. Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants <32 weeks. An ultrasonographic study. *Early Hum Dev* . 1998 Dec;53(2):163-9.
138. Borrell A, Martinez JM, Seres , Borobio V, Cararach V, Fortuny A, Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* . 2003 Nov;23(11):921-6.
139. Fernandes CJ, Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life. *Graphic2* Erişim:
(<https://www.uptodate.com/contents/image?csi=3f8ea1f6-0bc0-48a5-9692-2f9158b8e9a8&source=contentShare&imageKey=OBGYN%2F70458>)
140. Spurway j, Logan P, Pak S. The development, structure and blood flow within the umbilical cord with particular reference to the venous system. *Australas J Ultrasound Med* . 2012 Aug;15(3):97-102.
141. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):937-44.
142. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jul;8(1):23-6.
143. Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988 Mar;27(3):187-96.
144. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Jan;92(1):31-8.

145. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 15;2015(4):CD001450.
146. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 12;2013(11):CD007529.
147. Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Condition-specific antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Nov;191(5):1546-51.
148. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994 Dec 17;344(8938):1664-8.
149. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ*. 1988 Oct 22;297(6655):1026-7.
150. O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J et al. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):420.e1-5.
151. Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 May;17(5):416-20.
152. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Mar;29(3):310-6.
153. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ Jr et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):526.e1-4.
154. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Dec;18(6):564-70.
155. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):5-15.

156. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(4):221-9.
157. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Mar 1;4(2):109-14.
158. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):295-302.
159. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):240-5.
160. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Jun; 49(6):751-755.
161. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 May;214(5):619.e1-619.e17.
162. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
163. Soregaroli M, Valcamonico A, Scalvi L, Danti L, Frusca T. Late normalisation of uterine artery velocimetry in high risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Mar;95(1):42-5.
164. Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 May;19(5):438-42.

165. Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Sep;82(9):807-12.
166. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Aug;12(2):78-88.
167. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S81-9.
168. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med*. 1991;19(1-2):21-6.
169. Mari G, Uerpaiojkit B, Abuhamad AZ, Copel JA. Adrenal artery velocity waveforms in the appropriate and small-for-gestational-age fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Aug;8(2):82-6.
170. Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans AT 3rd. Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus: is it a marker of chronic hypoxia? *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Mar;172(3):820-5.
171. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):129-38.
172. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):160-7.
173. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):155-9.
174. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Feb;19(2):140-6.
175. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1240-5.

176. Baschat AA. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol*. 2011 Mar;38(1):103-12, vi.
177. al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 Jun;96(6):697-704.
178. Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 May;162(5):1198-202.
179. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol*. 2021 Jul 1;138(1):e35-e39.
180. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al; Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
181. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.
182. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2017: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. *Natl Vital Stat Rep*. 2019 Aug;68(10):1-20.
183. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):49-57.
184. Watkins WJ, Kotecha SJ, Kotecha S. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. *PLoS Med*. 2016 May 10;13(5):e1002018.
185. Markestad T, Kaarendsen PI, Rønnestad A et al; Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289-98.
186. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):124-31.

187. Garfinkle J, Yoon EW, Alvaro R et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Trends in sex-specific differences in outcomes in extreme preterms: progress or natural barriers? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Mar;105(2):158-163.
188. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Nov;79(2):181-8.
189. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):467-71.
190. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953 Jul-Aug;32(4):260-7.
191. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Nov 26;290(20):2669-76.
192. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):895-905.
193. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C et al. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Mar;36(3):278-88. French.
194. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V et al; PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG.* 2007 Mar;114(3):310-8.
195. McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, Palatnik A, Stamilio DM. Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):749-755.

196. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454.
197. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):e102-e109.
198. Melamed N, Shah J, Soraisham A et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1377-1384.
199. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):49.e1-7.
200. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Apr;22(4):311-4.
201. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):352-5.
202. Norman M, Piedvache A, Børch K et al; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul 1;171(7):678-686.
203. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC et al; ASTEROID Study Group. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Nov;3(11):769-780.
204. Subtil D, Tiberghien P, Devos P et al. Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: a randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):524-31.

205. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Nov;104(11):1239-47.
206. Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Jul;105(7):749-55.
207. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Jul;78(6):493-500.
208. Rotmensch S, Lev S, Kovo M et al. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn Ther.* 2005 Sep-Oct;20(5):371-6. doi: 10.1159/000086815.
209. Verdurmen KM, Renckens J, van Laar JO, Oei SG. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: a systematic review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Dec;68(12):811-24.
210. Weyrich J, Setter A, Müller A et al. Longitudinal progression of fetal short-term variation and average acceleration and deceleration capacity after antenatal maternal betamethasone application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 May;212:85-90.
211. Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, et al. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):66.e61–e66.
212. Lieberman E, Gremy I, Lang JM et al. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 84(7):1127– 1131.
213. Kasuya M, Akiba N, Iriyama T et al. The impact of fetal growth restriction in diagnosing preeclampsia on the severity of maternal features. *J Obstet Gynaecol Res* 2022 Apr;48(4):912-919.
214. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance: ACOG Committee Opinion, Number 828. *Obstet Gynecol .* 2021 Jun 1;137(6):e177-e197.

215. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2001 Dec;18(6):571-7.
216. Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H et al. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125(4):863-869.
217. Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH et al. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(3):160. Epub 2010 Sep 16.
218. When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? The GRIT Study Group. *Growth Restriction Intervention Trial*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Aug;67(2):121-6.
219. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C et al. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Aug;28(2):143-9.
220. Gerber S, Hohlfeld P, Viquerat F et al. Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short- and long-term fetal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 May 1;126(1):20-6.
221. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jan;21(1):1-8.
222. Kaur S, Picconi JL, Chadha R et al. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol* . 2008 Sep;199(3):264.e1-4.
223. Magann EF, Chauhan SP, Washington W, et al. Ultrasound estimation of amniotic fluid volume using the largest vertical pocket containing umbilical cord: measure to or through the cord? *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2002 Nov;20(5):464-7.
224. Hughes DS, Magann EF, Whittington JR, et al. Accuracy of the Ultrasound Estimate of the Amniotic Fluid Volume (Amniotic Fluid Index and Single Deepest

- Pocket) to Identify Actual Low, Normal, and High Amniotic Fluid Volumes as Determined by Quantile Regression. *J Ultrasound Med.* 2020 Feb;39(2):373-378.
225. Kofinas AD, Penry M, Hatjis CG. Compliance-weight deficit index. Combining umbilical artery resistance and growth deficit for predicting intrauterine growth retardation and poor perinatal outcome. *J Reprod Med.* 1994 Aug;39(8):595-600.
226. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):166-70.

