



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN FETÜSLERDE
FETAL ARTERYEL VE VENÖZ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN DOĞUM ZAMANLAMASINDAKİ YERİ
VE NEONATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Ceren Sağlam

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender Yumru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN FETÜSLERDE
FETAL ARTERYEL VE VENÖZ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN DOĞUM ZAMANLAMASINDAKİ YERİ
VE NEONATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Ceren Sağlam

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender Yumru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018

TEŞEKKÜR

Başarılı ve sağduyulu bir hekim olabilme yolunda uzmanlık eğitimim boyunca her an yanımda olan, mesleki bilgi ve becerilerinin yanı sıra akademik tecrübelerinden de çokça yararlandığım sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Ender Yumru'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

Uzmanlık eğitimimin en başından sonuna kadar her daim yanımda olduğunu hissettiren, öğrenme ve eğitime aşkını hiç kaybetmeden sabırla ve özenle tüm bilgi ve becerisini bizimle paylaşan sevgili abim Op. Dr. Adil Hakan İlhan'a, yine tüm asistanlık sürecim boyunca her zaman bana destek olan, cerrahi bilgi ve becerilerimi geliştirmeme, mesleki güvenimin oluşmasında ve gelişmesinde çok büyük katkıları olan ve pek çok sevdiğim ve saydığım ağabeylerim ve ablalarım Op. Dr. Emel Canaz'a, Op. Dr. Veysel Şal'a, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Arzu Koç Bebek'e, Op. Dr. Suat Karataş'a, Doç. Dr. Hüseyin Cengiz'e, Op. Dr. Begüm Aydoğan'a, Op. Dr. Tuncay Türksöy'a, Op. Dr. Savaş Özdemir'e, Op. Dr. Sadık Gündüz'e, Op. Dr. Meltem Tekelioğlu'na, Op. Dr. Ayşe Keleş'e, Op. Dr. Burcu Sağlam'a, Op. Dr. Ozan Doğan'a ve Op. Dr. Ulaş Çoban Kopuz'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Kliniğe başladığım günden bu yana, çalıştığım tüm birimlerde, acemilik zamanlarımdan kıdemlilik günlerime değin büyük bir aile sıcaklığı içerisinde desteklerini, yardımlarını ve sevgilerini eksik bırakmayan Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin tüm hemşire, sekreter ve personellerine,

Oldukça zor bir cerrahi branşta asistanlık yapmış olmakla birlikte, bütün zorlukların üstesinden hep birlikte gelebileceğimizi öğrendiğim, köklü dostluklar kurduğum, birlikte hata yapıp birlikte öğrendiğim, birlikte gülüp birlikte ağladığım, asistanlık yıllarımdan en güzel anılarını barındırdığım birlikte çalışmış olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesi yıllarımdan itibaren hayatımın en önemli kararlarında her zaman yol gösterici olan, bana olan desteklerini her ne olursa olsun asla esirgemeyen, Kadın Hastalıkları ve Doğum branşını seçmemde en büyük etkiye

sahip olan çokça sevdiğim ağabeylerim ve hocalarım Prof. Dr. Erbuğ Keskin'e ve Doç. Dr. Ercan Baştu'ya,

Her şeyden ve herkesten önce ve çokça, düştüğüm her an kaldığım yerden devam edebilmemi sağlayan, hayattaki en büyük destekçilerim sevgili annem Nesrin Yıldız'a, sevgili babam Enver Sağlam'a ve biricik kardeşim Mehmet Caner Sağlam'a,

Sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Ceren Sağlam



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i-ii
TABLOLAR LİSTESİ	iv-v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii-ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-24
MATERYAL VE METOD.....	25-27
BULGULAR.....	28-50
TARTIŞMA.....	51-59
SONUÇ.....	60-61
REFERANSLAR.....	62-72

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. İUGG olan vakaların gruplara göre dağılımı	28
Tablo 2. Demografik özelliklerin karşılaştırılması	29
Tablo 3. Doğumdaki gebelik haftasına göre gruplar arasındaki dağılım.	30
Tablo 4. Anne yaşına göre gruplar arasındaki dağılım	31
Tablo 5. Pariteye göre grupların dağılımı	32
Tablo 6. VKİ oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	32
Tablo 7. Sigara oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	32
Tablo 8. Amniyotik sıvı oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	33
Tablo 9. NST bulgularına göre gruplar arasındaki dağılım	33
Tablo 10. Doğum şekline gruplar arasındaki dağılım	34
Tablo 11. Fetal distress oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	34
Tablo 12. Doğum ağırlığına göre gruplar arasındaki dağılım	35
Tablo 13. 1.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım	36
Tablo 14. 5.dk Apgara göre gruplar arasındaki dağılım	37
Tablo 15. 5.dk Apgar skorunun <6 olmasına göre gruplar arasındaki dağılım	37
Tablo 16. Umbilikal arter PH'ına göre grupların dağılımı	39
Tablo 17. Asidoz oranlarına göre grupların dağılımı	39
Tablo 18. Umbilikal arter PCO2 değerine göre grupların dağılımı	40
Tablo 19. Umbilikal arter PO2 değerine göre grupların dağılımı	41
Tablo 20. Mortalite oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	42
Tablo 21. YBÜ ihtiyacı oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	42
Tablo 22. YBÜ' de kalış süresine göre gruplar arasındaki dağılım	44
Tablo 23. Cinsiyet oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	44

Tablo 24. Mekanik Ventilasyon süresine göre gruplar arasındaki dağılım.....	45
Tablo 25. RDS oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	46
Tablo 26. NEK oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	46
Tablo 27. İVH oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	47
Tablo 28. Sepsis oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	47
Tablo 29. Preeklampsi oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım	47
Tablo 30. Gestasyonel hafta ile PH ilişkisi	48
Tablo 31. Gestasyonel hafta ile YBÜ' de kalış süresi ilişkisi	49
Tablo 32. Gestasyonel hafta ile mekanik ventilasyon süresi ilişkisi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil

Sayfa

- Şekil 1.** Transduser tarafınca iletilen (F_o) ve alınan (F_d) Doppler dalga sinyalleri ile eritrositlerin hızı arasındaki ilişki 20
- Şekil 2.** Doppler ışını ile ilgili damar arasındaki açının düzeltilmesi..... 21



GRAFİKLER LİSTESİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Doğumdaki gebelik haftasına göre gruplar arasındaki dağılım.....	30
Grafik 2. Pariteye göre grupların dağılımı.....	31
Grafik 3. Doğum ağırlığına göre gruplar arasındaki dağılım	35
Grafik 4. 1.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım	36
Grafik 5. 5.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım	37
Grafik 6. Umblikal arter PH'ına göre grupların dağılımı	38
Grafik 7. Umblikal arter PCO2 değerine göre grupların dağılımı	40
Grafik 8. Umblikal arter PO2 değerine göre grupların dağılımı	41
Grafik 9. YBÜ' de kalış süresine göre grupların dağılımı	43
Grafik 10. Mekanik ventilasyon süresine göre grupların dağılımı	45
Grafik 11. Gestasyonel hafta ile PH ilişkisi	48
Grafik 12. Gestasyonel hafta ile YBÜ Kalış süresi ilişkisi.....	48
Grafik 13. Gestasyonel hafta ile mekanik ventilasyon süresi ilişkisi	49

KISALTMALAR

AC:	Karın çevresi
ACOG:	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (<i>The American College of Obstetricians and Gynecology</i>)
AEDF:	Diyastol sonu akım kaybı (Absent End Diastolic Flow)
AGA:	Gestasyonel yaşa göre normal gelişimde (<i>Appropriate for Gestational Age</i>)
APA:	Antifosfolipid antikor
BPD:	Biparietal çap
BPP:	Biyofizik profil
CPR:	Serebroplasental oran
CRL:	Baş-popo mesafesi
CS:	Sezaryen (Cesarean section)
DV:	Duktus venozus
FBK:	Fetal büyüme kısıtlılığı
FL:	Femur uzunluğu
IgG:	İmmünglobulin G
İUGG:	İntrauterin gelişme geriliği
İVC:	İnferior vena kava
İVH:	İntraventriküler hemoraji
HC:	Baş çevresi
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HV:	Hepatik ven
NSD:	Normal doğum
NEK:	Nekrotizan enterokolit
MTHFR:	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NST:	Non-stres test

OSA:	Orta serebral arter
PI:	Pulsatilite indeksi
RI:	Rezistans indeksi
RCOG:	Kraliyet Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (<i>The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>)
RDS:	Respiratuar distres sendrom
REDF:	Ters diyastol sonu akım (<i>Reverse End Diastolic Flow</i>)
SAT:	Son adet tarihi
S/A:	Sistolik/ atrial akım
S/D:	Sistolik akım/ diyastolik akım
SGA:	Gebelik yaşına göre küçük (<i>Small for gestational age</i>)
SOGC:	Kanada Obstetris ve Jinekoloji Derneği (<i>Society of Obstetricians and Gynecology of Canada</i>)
SSS:	Santral sinir sistemi
UA:	Umblikal arter
UPD:	Uniparental disomi
VKİ:	Vücut kitle indeksi
YBÜ:	Yoğun Bakım ünitesi

ÖZET

AMAÇ: İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerde optimal doğum zamanı kararının verilmesinde fetal arteryel ve venöz doppler kullanımı ve bu yöntemin perinatal sonuçlara olan etkisinin araştırılması.

MATERYAL VE METOD: İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulan toplam 45 gebe çalışmaya dahil edildi. Doğum öncesi dönemde fetal umbilikal arter, orta serebral arter ve duktus venozus doppler ölçümleri yapıldı. Doppler bulguları normal olan, sadece arteryel akımda bozulma olan ve venöz doppler bulgusunda bozukluk olan olmak üzere 3 grupta incelendi. Doğum esnasında umbilikal kordan arter kan gazı çalışıldı. Yenidoğan bilgileri ve neonatal komplikasyonlar (Apgar skoru, YBÜ ihtiyacı, mekanik ventilasyon, RDS, NEK, İVH) not edildi.

BULGULAR: Doppler bulguları normal olan 15 (%33,3), sadece arteryel doppler bulguları bozuk olan 22 (%48,8) ve venöz doppler bulguları bozuk olan 8 (%17,7), toplamda 45 İUGG olan fetüs incelendi. Doğumdaki gestasyonel hafta, doğumdaki ağırlık, fetal distresse bağlı acil sezaryen, asidoz, neonatal komplikasyonlar (YBÜ ihtiyacı, YBÜ’de yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, RDS, NEK, İVH) açısından gruplar karşılaştırıldığında venöz doppler bulguları bozuk olan grupta doppler bulguları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Aynı zamanda bu çalışmada doğumdaki gestasyonel yaş ile YBÜ’de kalış ve mekanik ventilasyon süreleri arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ: Büyüme kısıtlılığı olan fetüsün takibinde ve optimal doğum zamanı kararının verilmesinde birçok parametre kullanılması gerekmektedir. Çalışmamız venöz doppler ultrasonografinin fetal iyilik hali ve perinatal sonuçlar açısından umbilikal arter ve orta serebral arterdeki orta derecede olan bozulmalara göre daha iyi prediktivite sağlayabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To study of performing fetal arterial and venous doppler to detect optimal time for delivery in growth-restricted fetuses and its effect on perinatal outcomes.

MATERIAL AND METHODS: Forty-five pregnant who had intrauterine growth restriction were included for the study. Fetal umbilical artery, middle cerebral artery and ductus venosus doppler measurements were performed. Fetuses were investigated in three groups consist of normal doppler findings, only arterial doppler abnormality, and venous doppler abnormality. Cord arterial gas was analysed at the time of delivery. Neonatal informations and complications (Apgar score, NICU necessity, mechanic ventilation, RDS, NEC, IVH) were noted.

RESULTS: Totally 45 growth-restricted fetuses which consist of with 15(%33,3) normal doppler findings, 22 (%48,8) abnormal arterial doppler findings, and 8 (%17,7) abnormal venous doppler findings. There was statistically significant difference between abnormal venous doppler group and normal doppler group when compared for gestational age at delivery, birth weight, emergent cesarean section due to fetal distress, acidosis, neonatal complications (NICU necessity, mechanic ventilation time, RDS, NEC, IVH) ($p<0,05$). As well, there was a strong correlation between gestational age and both NICU staying time and mechanic ventilation time.

CONCLUSION: For the surveillance and then the optimal delivery timing of growth restricted fetuses, several parameters should be performed. Our study supports that venous doppler investigation is more predictive for fetal well-being and perinatal outcomes than the mild deteriorations in umbilical artery and middle cerebral artery.



GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) olarak da bilinen intrauterin gelişme geriliği (İUGG), gebelikte görülen yaygın bir komplikasyondur ve genel populasyondaki tüm gebeliklerin yaklaşık %10 kadarını etkilemektedir.(1)Terminolojisi, etyolojisi, tanı kriterleri, optimal tedavi seçenekleri ve doğum zamanlaması ile ilgili ortak görüş eksikliği mevcuttur. İUGG; intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve mortalite, nörogelişimsel gerilik, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi uzun dönem sekel risklerinde artış gibi birçok kötü perinatal sonuç ile ilişkili olması sebebiyle bu faktörlerin açıklığa kavuşturulması oldukça önem arz etmektedir.(2, 3)

Önlenebilir perinatal komplikasyonlar açısından risk grubunda olan gebeliklerin saptanması obstetrik bakım veren kişinin primer amacı olmalıdır. Fetüsün kendi gelişim potansiyeline ulaşamamasına yol açan kötü intrauterin ortama sahip gebelikler de bu yüksek riskli gruplardan birisidir. Normal gelişime sahip olanlarla karşılaştırıldıklarında intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlar perinatal mortalite açısından 6-10 kat daha fazla risk altındadırlar. Tüm intrauterin gelişme geriliği olan fetüsler ele alındığında perinatal mortalite oranı 120/1000 kadar yüksektir ve anomalili infantlar çıkarıldığında bu oran 80/1000 olarak rapor edilmiştir.(4)

İUGG, prematürüteden sonra perinatal mortalitenin ikinci en sık sebebidir ve hipoksemi, düşük Apgar skoru ve neonatal sonuçlar için olası negatif etkilere sahip olan kordon kanı asidemisi gibi perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir.(5, 6) Fetal gelişme geriliği olan infantlarda solunum problemleri, polisitemi, anemi, hipoglisemi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, hipotermi gibi komplikasyonların riskinde artış görülmektedir.(7, 8)

Optimal fetal büyüme ve gelişme, fetal substrat kullanımı için maternal dolaşım tarafınca uterusu getirilen besin ve oksijen desteğinin miktarına bağlıdır. Bu nedenle normal bir fetal büyüme için normal plasental gelişim ve fonksiyonel bütünlük gerekmektedir. FBK ile komplike olan gebeliklerde yetersiz plasantasyonun varlığını gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır.(9, 10)

İntrauterin gelişme geriliğinde etyolojik faktörlerin iyi bilinmesi, risk faktörleri olan gebelerin belirlenmesine ve klinisyenin erken tanı koyabilmesine olanak sağlayacaktır. Erken tanı ve optimal yönetim ile minimal perinatal komplikasyon hedeflenmelidir.(11)

İntrauterin gelişme geriliği olan fetüsün izleminde ideal protokol ve optimal doğum indüksiyonu zamanı halen çelişkili bir durumdur.(12, 13) Erken doğuma sekonder prematüriteyle ilişkili iyatrojenik neonatal mortalite ve morbidite veya in utero fetal ölüm riski arasındaki doğru zamanlamayı yapabilmek için non-stres test (NST), biyofizik profil (BPP), Doppler ultrasonografi gibi antenatal izlem seçenekleriyle ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan fetüslerin prenatal yapılan umbilikal arter, orta serebral arter, duktus venozus akım bulgularının doğum zamanlamasına katkısının ve doğumda alınan kordon kan gazı değerleri ve neonatal komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

FBK, intrauterin ölümlerin en sık, neonatal dönem ölümlerinin ise ikinci başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.(14) Düşük doğum ağırlığı, gelişmiş ülkelerdeki canlı doğumların yaklaşık %3-10'unu ve gelişmekte olan ülkelerde ise %15-20'sini etkilemektedir ve ölü doğumların %69,6'sı, neonatal ölümlerin ise %66,4'ünden sorumlu tutulmaktadır. Düşük doğum ağırlığının en sık nedeni ise intrauterin gelişme geriliği olarak görülmektedir.(15) Preterm ölü doğumların %53'ü ve term ölü doğumların %26'sı gelişme geriliği olan fetüslerdir.(4) Gestasyon haftasına göre küçük (*Smallfor Gestational Age: SGA*) olan fetüslerde sezaryen ve 37. hafta öncesi doğum indüksiyonu oranlarının oldukça arttığı gösterilmiştir.(16, 17)

Terminoloji

Fetal büyüme kısıtlılığının klinik önemini ilk olarak ele alan *Lubchenco (1968)* ve *arkadaşları* olmuştur. Doğumdaki gestasyonel haftaya göre doğum kilolarının grafiklerini çıkarmış ve yüksek perinatal mortalite ve morbidite oranlarını tanımlamıştır.(18, 19) Bu tarihten sonra birçok derleme ve makalelerde, kitap bölümü veya kitaplarda konu başlığı olarak literatürdeki yerini almıştır.

Normal gelişim gösteremeyen fetüs ve yenidoğanları sınıflamak ve tanımlamak için halen net ve ortak bir terminoloji bulunmamaktadır. *The American College of Obstetricians and Gynecology (ACOG)* en son 2013 yılında güncellediği "Fetal Büyüme Kısıtlılığı" kılavuzunda fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) veya intrauterin gelişme geriliği (İUGG) durumunu, tahmini fetal ağırlığı gestasyon yaşına göre 10. persentilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanmıştır ve İUGG'den "modern obstetrideki en yaygın ve komplike problemlerden biri" olarak bahsetmiştir.(20) *Small for Gestational Age (SGA)* terimi ise doğum tartısı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmıştır.(20) Bu tanım İUGG için, Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan ve tercih edilen tanımlamadır.

ACOG'dan farklı olarak *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)* 2013'te güncellediği SGA fetüsler için olan kılavuzunda SGA ve İUGG tanımları arasında ayırım yapmamış ve SGA fetüsü, tahmini fetal ağırlığın veya fetal karın çevresi (AC) ölçümünün 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlamıştır.(21)

Society of Obstetricians and Gynecology of Canada (SOGC) ise İUGG için derlediği klinik kılavuzunda SGA ve İUGG olan fetüsleri tahmini fetal ağırlığın 10. persentilin altında olması olarak tanımlamış; aralarındaki farkı ise İUGG olan fetüslerin patolojik bir sürece maruz kalarak kendi biyolojik büyüme potansiyeline erişemeyen; SGA olanların ise organik bir patolojinin bulunmadığı ve sadece normal biyolojik faktörlere bağlı olarak büyüme aralığının alt sınırında olanlar olarak ortaya koymuştur.(1)

Normal Fetal Büyüme Ve Patofizyolojisi

Fetal gelişimde hücre büyüme dinamiği 1976-1985 arası yapılan çalışmalarda ardışık üç faza ayrılarak incelenmiştir.(22, 23) İlk faz; gestasyonun ilk 16 haftası boyunca gerçekleşen “*hücre sel hiperplazi fazı*” olarak tanımlanmıştır ve hücre sayısında hızlı yükselme ile karakterizedir. İkinci faz; hem hücre sayısında hem de boyutunda artışla seyreden ve 32. haftaya kadar devam eden “*hücre sel hiperplazi ve hipertrofi fazı*”dır. 32. gestasyonel haftadan sonra olan son faz ise “*hücre sel hipertrofi fazı*”dır ve hücre boyutunda hızlı artış görülür. Fetal yağ ve glikojen deposunun büyük çoğunluğu bu son fazda sağlanır. Bu üç hücre büyüme fazına karşılık gelen fetal büyüme oranları sırasıyla 15. haftada 5 g/gün, 24. haftada 15-20 g/gün ve 34. haftada 30-35 gr/gün olarak gösterilmiştir.(24)

Fetal büyüme, maternal ve fetal kompartmanlar arası plasental arayüzün başarılı bir şekilde gelişiminin gerektirir. İlk trimesterin erken dönemlerinde sitotrofoblastlardan kaynaklanan vililer, desiduaı uterusu bağlayarak plasental yapışmayı sağlarlar ve bu da maternal dolaşım ile intervillöz boşluk arası vasküler bağlantıyı sağlar. Böylelikle plasentanın sekretuar ürünleri maternal sirkülasyona ulaşabilir. Placenta ve maternal komponent arası endokrin ve parakrin mesajlaşmayla, maternal metabolizmanın daha fazla substrat sağlaması ve plasental perfüzyonun artması tetiklenir ve böylece plasental büyüme desteklenir. (4)

Villöz trofoblastlar maternal-fetal değişimin primer plasental yüzü haline gelir. 16. gestasyon haftasında maternal mikrovilluslar ve fetal bazal tabaka arasında sadece 4 mikron mesafe vardır ve pasif difüzyon için az miktarda direnç mevcuttur. Villöz yüzey alanında genişlemeyle aktif transplasental transportun kapasite ve etkinliği artar. Maternal spiral arterlerin ekstravillöz sitotrofoblastlar tarafınca invazyonu sonucunda muskuloelastik tabakada progresif bir kayıp söz konusu olur ki aynı süreç paralel olarak devamlı villöz vasküler dallanma ile fetal yüzde de gerçekleşir. Bu durum umbilikal ve uterin damarlarda kan akımında belirgin direnç azalmasını sağlayarak düşük dirençli ve yüksek kapasiteli vasküler yataklar oluşmasına neden olur.(4)

Vasküler dirençteki azalma plasentadaki *anjiogenezin* iki kolu ile ilişkilendirilir. İlki, birinci trimester sonu ve ikinci trimester başında gerçekleşen ve vasküler *dallanma* sayısındaki artışla karakterizedir. İkincisi ise ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başında ortaya çıkar ve ek dallanma oluşmaksızın mevcut plasental vasküler ağın elongosyonu ile sonuçlanır. Bu gelişimler sonucunda termde yaklaşık 600 ml/dk maternal kardiyak *output* yaklaşık 12 m²'lik plasental değişim yüzeyine ulaşır.(4)

Aktif transport edilen başlıca besinlerden, aminoasitler protein sentezi ve kas kütesinden esas sorumlu iken, glikoz birinci sıradaki oksidatif yakıttır. Glukoz ve daha az oranda da aminoasitler insülin-benzeri büyüme faktörleri aksını tetikleyerek longitudinal fetal büyüme uyarırlar. Serbest yağ asitleri ise hücre membranı akışkanlığı ve geçirgenliği için gereklidir ve tromboksanlar, prostaglandinler ve lökotrienler gibi önemli biyoaktif bileşiklerin prekürsörü olarak rol oynarlar.(4)

Besinden ve oksijenden zengin kan fetusa umbilikal ven aracılığıyla giriş yapar. Fetüse giren kanın karşılaştığı ilk vasküler şant yapısı duktus venozusdur. Termde umbilikal venöz kan akımının %18-%25'i duktus venozustan yüksek akım hızıyla geçerek sağ atriuma ulaşır; %55'i dominant sol hepatik lob ve %20'si sağ hepatik loba dağılır. Sağ atriuma giren kan akımlarının yönü ve hızındaki farklılıklar, besinden fakir venöz kanı reoksijenizasyonu ve değişimi için plasentaya yönlendirirken, besinden zengin kanın sol ventrikül, myokard ve beyine

yönlendirilmesini garantiye alır. Kanın distribüsyonunun sağlandığı bu süreç “ayrıcalıklı akım” (“*preferential stream*”) olarak tanımlanır.(25)

Plasenta ve fetüsün nihai büyüme potansiyeli genetik olarak önceden belirlenmiştir ve maternal vücut kitle indeksi ve etnik kökenle ilişkilidir. Bu genetik büyüme potansiyeli olasılıkla diğer maternal, plasental ve fetal faktörlerle daha da modifiye olarak doğumdaki özgün fetal boyutu belirlemektedir. Birtakım olası mekanizma, maternal-plasental-fetal ünitenin kompensatuar kapasitesini etkileyerek fetüsün büyüme potansiyeline erişmesini etkileyebilmektedir.(4)

Fetal Oksijenizasyon

Fetal fizyolojideki önemli noktalardan biri gebeliğin üçüncü trimesterinde fetal kanın maternal kana göre daha düşük oksijen saturasyonu ve PO₂ değerine sahip olmasıdır. Deniz seviyesindeki maternal kandaki oksijen saturasyonu %96 ve PO₂ değeri 100 mm Hg iken umbilikal ven ile fetüse taşınan kandaki oksijen saturasyonu ve PO₂ değerleri sırasıyla %81 ve 35 mm Hg dir ve normal aralıktadır. Ancak fetal vasküler dolaşımın yapısına bağlı olarak karaciğer sol lob hariç diğer tüm fetal organlar umbilikal venden daha düşük saturasyon ve PO₂ değerlerine sahiptir. Üçüncü trimesterdaki fetüsün oksijenizasyon miktarı postnatal yaşamda gelişebilecek ciddi hipoksik durumu belirleyecektir. (26)

Gebelik boyunca fetal oksijenizasyonda progresif bir düşüş söz konusudur ki umbilikal venöz kandaki ortalama PO₂ ve oksijen saturasyonu mid-gestasyonda terme göre belirgin olarak daha yüksektir.(27)

Fetal büyüme kısıtlılığı genellikle düşük umbilikal venöz oksijen saturasyonu ve PO₂ değerleriyle ilişkilidir. Umbilikal arter pulsatilite indeksi normalin 2 SD üzerinde ve anormal fetal kalp hızı paterni olan fetüslerde umbilikal ven oksijen saturasyonu ve içeriği fetal viabilite sınırlarına yakın bulunmaktadır.(26) Teorik olarak, umbilikal damarlardaki fetal kan akımı hızındaki bir azalma sonucunda, yavaşlayan akım sayesinde transplasental PO₂ dengesini kurabilme şansı daha çok artacağından, umbilikal venöz PO₂ değerinde de yükselme olacaktır ve yapılan deneysel bir çalışma da bu teorik düşüncüyü desteklemektedir.(28)

Hipoksiye Fetal Yanıt

Umbilikal ven ve arterdeki akut PO₂ düşüşü durumunda sağlıklı bir fetüs tahmin edilebilir bir yanıt verecektir.(29) PO₂ düşerken, kan akımı santral sinir sistemine (SSS) ve kalbe doğru artırılır, ancak kalp debisi ve plasental kan akımı sabit kalma eğilimindedir. Akut fetal hipoksi halinde, kalp debisi diğer fetal organlardan SSS ve kalbe doğru yeniden dağıtılır. SSS ve kalbe yönlendirilen kan miktarı hiperbolik olarak artarken arteryel oksijen içeriği düşüş gösterir. (29) Bu değişimin amacı hipoksiye karşı başarılı bir savunma göstererek SSS ve kalbe giden kan akımındaki oksijen seviyelerini sabit veya normale yakın tutabilmektir. Bu başarılı savunma mekanizması, SSS ve kalp maksimum perfüzyon seviyelerine ulaştığında sınırlanır.(26) Miyokardiyal oksijen desteği maksimum sınırına ulaştığında, myokardiyum kalınlaşır ve santral venöz basınç artar.(30)

Fetal hipoksik durumda oksijenize kanın “ayrıcalıklı akım (*preferential stream*)” ile beyin, kalp, adrenal bezler ve dalak gibi vital organlara yönlendirilmesiyle kas, barsak, böbrek, karaciğer ve benzeri gibi daha az önemli organlardaki kan akımı azaltılır.(31-34) Karaciğer perfüzyonunun %30'lara kadar gerilediği bu hipoksik süreçte (35, 36) düşük fetal ağırlığın kısmen de olsa bozulmuş karaciğer protein biyosentezinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.(37)

Maternal uterin arter, fetal umbilikal arter (UA) ve orta serebral arter (OSA) ve plasental disfonksiyonun kardiyak etkilerini yansıtan prekordiyal venler (özellikle duktus venozus) bu süreçte hemodinamik değişikliklere uğrarlar.(38, 39) Bu adaptasyonda UA kan akımında direnç artışı ve OSA akımı direncinde azalma gerçekleşir.(40)

Plasental Histopatoloji

Gestasyonel bozuklukların bir çoğundan anormal plasentasyon sorumludur.(41) Erken başlangıçlı İUGG olan fetüslerin plasentalarında infarktüs, koryonik villit, kronik koryoamniyonit, membran nekrozu, artmış nükleuslu eritrositler, artmış sinsisyal düğümlenme, villöz maturasyonda artış ve fetal tromboz gibi histopatolojik özellikler saptanmıştır.(42) Yine bu plasentalarda, insan plasental mezenkimal stromal hücrelerinin (*pMSCs*) neden olduğu endotelial diferansiyasyonunda azalma ve adiposit diferansiyasyonunda artış potansiyeli

gösterilmiştir.(43) Endotelial progenitor hücreler de (*EPCs*) gebelik boyunca yeterli plasantasyon ve fetal büyümenin sağlanması için önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin maternal kandaki seviyesi normal bir gebelikte progresif olarak yükselir; erken gebelikte saptanabilir düzeye ulaşır ancak üçüncü trimesterde daha çok yükselir. EPC'lerin artışı İUGG ile komplike olmuş gebeliklerde bozulmuştur.(44)

Fetoplazental vasküler sistem ve rezistansı yalnızca otonomik unsurlar tarafından değil aynı zamanda lokal fetoplazental endotelial hücreler tarafından sentezlenen humoral mediyatörler tarafından da regüle edilir. İUGG gebeliklerinde bu mediyatörlerin üretimi vazokonstriksiyona neden olacak şekilde bozulur. Bununla birlikte bu gebeliklerin plasentaları, damarların terminal fonksiyonel koryonik villilerin içerisine anormal dallanma, incelme ve elongasyon göstermesiyle normal plasental morfolojiden yapısal olarak farklılaşmıştır ve bu da fetoplazental vasküler rezistansın artışına yol açmaktadır.(45)

Etyoloji

Fetal büyüme kısıtlılığının etyolojisi genel olarak maternal, fetal ve plasental olarak kategorize edilebilir. Altta yatan primer patofizyolojik mekanizmaları farklı da olsa, sıklıkla aynı durumla sonuçlanmaktadır: suboptimal uteroplazental perfüzyon ve fetal beslenme.(20)

A) Maternal Etyoloji:

1) Maternal Hipertansif Durumlar;

Hipertansif bozukluklar FBK ile komplike olmuş gebeliklerin %30- %40'ında görülmektedir. Herhangi bir maternal vaskülopatik hastalık FBK'na yol açabilmektedir. Bunlar; preeklampsi, süperempoze preeklampsiyle olan/olmayan kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kronik ağır nefropati, vaskülopati ile komplike pregestasyonel diyabet.(46)

Preeklampsi, SGA infant riskini dört kat artırmaktadır.(47) Preeklampsi ne denli şiddetli olursa ve ne kadar erken başlangıçlı olursa, doğum kilosu da o kadar düşük olmaktadır. Yapılan bir çalışmada doğum kilosundaki düşüş oranları hafif preeklampside %5, ağır preeklampside %12 ve erken başlangıçlı preeklampside %23 olarak rapor edilmiştir.(48) Hem preeklampsi hem de FBK'da defektif maternal

plasental vasküler adaptasyon altta yatan nedendir. Öncesinde hipertansif hastalık öyküsü olan preeklampitik gebelerde FBK riski belirgin olarak artmış bulunmuştur.(49)

Proteinüri ile birlikte seyreden hipertansif durumlardaki SGA oranı daha yüksek olsa da, proteinüri olmaksızın diastolik kan basıncında yükseklik olan gebeliklerde de SGA oranı yüksek bulunmuştur.(50) İlk trimesterde saptanan kronik hipertansiyon olgularında SGA oranı %30-40 oranında iken, erken gebelikte saptanan proteinüri durumu da bağımsız olarak fetal büyüme kısıtlılığı riskini artırmaktadır. İlginç olarak, maternal antihipertansif terapi fetal büyümeyi düzeltmediği gibi, atenolol gibi bazı beta blokerler fetal gelişme geriliği riskini artırmaktadır.(51)

2) Maternal Otoimmün Hastalıklar;

Vasküler tutulumla seyreden maternal otoimmün hastalıklar ciddi perinatal sonuçlarla ilişkilidir. **Antifosfolipid antikor sendromu** olan annelerde ölü doğum oranı artmıştır. Antifosfolipid antikorları (APA) pozitif olan **sistemik lupus eritematozus** olgularında, antikor negatif olanlara göre fetal ölüm riski 3 kat artmıştır.(52) Antifosfolipid antikor sendromunun fetal büyümeyi bozduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.(53)

3) Trombofili;

Fetal büyüme kısıtlılığı ile *faktör V Leiden G1691A*, *protrombin G20210A* ve *metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677TA1298C* gibi maternal trombofili gen polimorfizmi arasındaki bağlantı halen net değildir. Bu konuyla ilgili geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Birçok çalışma trombofili ile FBK arasındaki ilişkiyi gösterse de bazıları desteklememektedir.(46) 2005 yılında 10 adet vaka-kontrol çalışmasından derlenmiş bir metaanalizde FBK ile *faktör V Leiden* ve *protrombin gen varyantı* arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.(54) Ancak *MTHFR* mutasyonu ve FBK arası ilişki halen ispatlanamamıştır.

4) Maternal Yaşam Tarzı;

Birçok çeşit keyif verici ajan ve bağımlılık yapan maddelerin kullanımı FBK' na yol açmaktadır. Bu maddelerin kullanımıyla sıklıkla birlikteliği bulunan malnutrisyon, multipl madde kullanımı, stres ve diğer yaşam tarzı çeşitleri gibi

faktörlerin de olması nedeniyle gerçek etkiyi saptamak çoğu zaman zor olmaktadır.(46)

Maternal sigara kullanımı düşük fetal ağırlığa neden olmaktadır.(55) Bu etki primer olarak karbon monoksit üretimi aracılığıyla fetal oksizantasyonun bozulmasıyla oluşur. Nikotinin vazoaaktif özelliği de bu süreçte rol oynamaktadır. Cliver ve arkadaşlarının (56) yaptığı prospektif bir kohort çalışmada, tüm gebelik boyunca sigara içenlerde doğum kilosunda %6'lık bir düşüş görülürken, birinci trimester sonrasında sigarayı bırakanlarda bu oran %1,7 olarak saptanmıştır. Fetal büyüme geriliği etkisi doz bağımlıdır ve hipertansiyon gibi komorbiditelerle de belirgin artış göstermektedir.

Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum bozukluklarına yol açabilmektedir.(57) Dismorfik yapı ve mental retardasyonun yanında, fetal büyüme geriliği bu durumlar için temel özelliklerdendir. 2002 yılında *Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC)* gebelerin %10'unun alkol tükettiğini ve %2'sinin tek seferde 5'ten fazla veya haftada 7'den fazla içki tükettiğini rapor etti.(58) Günde 1 kadehten fazla olmasa bile alkolün FBK ve düşük Apgar değerlerine yol açabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle gebelikte alkol tüketimi için güvenli bir eşik değer belirtmek doğru değildir.(59)

Gebelikte kokain kullanımının maternal inme, kardiyak aritmi ve hipertansiyon, plasental dekolman, fetal beyin hasarı ve ölü doğum gibi ciddi maternal ve fetal riskleri bulunmaktadır. *Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)*' nün yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada intrauterin kokain maruziyetinin fetal büyüme yavaşlattığı gösterilmiştir.(60)

5) Terapötik Ajanlar;

Antineoplastik ilaçlar, fenitoin gibi antikonvülzanlar, özellikle atenolol gibi beta blokerler ve steroidler FBK'na yol açabilmektedirler. Pratikte bu medikasyonların kullanımında endikasyona uygunluğuna, risk/fayda oranına ve alternatif tedavi seçeneklerinin olup olmamasına dikkat edilmelidir.(46) Söz konusu steroidlerle ilgili çelişkili bir durum söz konusudur; preterm doğumda fetal akciğer maturasyonunu indüklemek amacıyla antenatal glukokortikoid kullanımı. 34 hafta altındaki preterm doğumlarda tek doz uygulanan steroidin faydalı olduğuna dair

önemli kanıtlar bulunsa da, tekrarlayan dozların güvenilirliği ve etkililiği tartışmalıdır.(61) Bu konuda fetal somatik gelişimin baskılanması ve nörogelişimsel problemler gibi olası perinatal riskleri öne süren mevcut hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır.(61)

6) Malnutrisyon;

Annenin yetersiz beslenmesinin fetal gelişime etkisi yoksunluğun şiddetine ve hangi trimesterde etkilendiğine bağlıdır. Bu etki nesillerce sürebilir. Hayvan deneyleri, kıtlıktan etkilenmiş gebelerle ilgili çalışmalar ve üçüncü dünya ülkelerinde besin takviyesi çalışmaları aydınlanma sağlayabilmek için halen devam etmektedir.(46) 1944-1945 yıllarında yaşanan büyük Hollanda kıtlığı döneminde üçüncü trimester boyunca günlük 1500 kalorinin altında beslenme sonucu doğum kilo ve boyutlarında ciddi düşüşler görülmüştür.(62)

7) Çevre Kirliliği;

Çevre kirliliğinin gebelik sonuçlarına etkisini araştıran epidemiyolojik araştırmalar FBK sıklığında anlamlı ancak hafif bir artış olduğunu göstermektedir.(63) Sülfür dioksit, nitrojen dioksit, karbon monoksit ve ozon gibi kirlenici gazların düşük konsantrasyonlarında bile bu etki saptanabilmiştir.(64)

Çevresel tütün dumanına maruz kalan gebeler polisiklik aromatik hidrokarbon türevi materyallere maruz kaldıklarında fetal büyüme çok daha kolay etkilenmektedir.(46)

B) Fetal Etyoloji:

1) Anöploidi;

Fetal kromozomal anomaliler fetal büyüme kısıtlılığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. FBK olan fetüslerin yaklaşık olarak %7'sinde anöploidi mevcuttur. Bazı yüksek riskli merkez daha yüksek oranlar bildirilmiştir. İleri inceleme için yüksek riskli bir takip merkezine yönlendirilen fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde %20 oranında kromozomal defekt saptanmıştır.(65) Trizomi 18 olan fetüslerde FBK oranı yaklaşık %90 iken, trizomi 21 olanlarda %30 olarak bildirilmiştir. Anöploidiye sahip fetüsler multipl malformasyonlar açısından artmış risk grubunda olup, sıklıkla somatik asimetri, normal veya artmış amniyotik sıvı

miktarı ve normal uterin ve/veya umbilikal arter doppler bulguları göstermektedirler.(46) Bununla birlikte asimetrik gelişme geriliği bulunan, yapısal anomalisi olmayan 23 hafta üzeri birçok fetüs kromozomal olarak normal saptanmıştır. Erken gelişme geriliği olguları trizomi 18 ve 13 riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.(66)

2) Genomik “İmprinting” ve Uniparental Disomi;

Uniparental disomi (UPD) homolog kromozom çiftinin her ikisinin de tek bir ebeveyninden kalıtılması ve diğer ebeveyninden gelmemesi durumudur. Nadir bir durum olsa da FBK ile ilişkilidir ve bir çok otozomal kromozom ve X kromozomnu bu durumdan etkilenebilir. 16. kromozomun maternal UPD olarak kalıtımı FBK ile en sık ilişkili örnektir. Anormal genomik *imprinting*de FBK ve disomorfik bulgular gibi anormal fenotiplere yol açmaktadır. Prader Willi Sendromu ve Silver-Russel Sendromu (SRS) bunlara klasik örneklerdir. Prader Willi Sendromu’nda paternal allel ve 15q11–13 geni etkilenmiştir ve in utero büyüme defisiti ve birtakım gelişimsel problemlerle karakterizedir. SRS’de ise prenatal ve postnatal gelişim bozuklukları ve disomorfik özellikler söz konusudur. SRS vakalarının yaklaşık %10’unda kromozom 7’de maternal UPD de bulunmaktadır.(46)

3) Fetal Malformasyonlar;

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC) tarafınca yürütülen toplum tabanlı çalışmada konjenital malformasyonu olan infantların %22’sinden fazlasının 2,6’lık bir rölatif riskle büyüme kısıtlılığı olduğu gösterilmiştir.(67) 2 adet konjenital defekti olan fetüslerde FBK riski %20 iken, 9 veya üzeri defekti olanlarda risk %60’a çıkmaktadır.

Kardiyak defektler, anensefali ve karın duvarı defektleri belirgin olarak daha çok görülmektedir. SGA ile sıklıkla görülen kardiyak defektler arasında Fallot tetralojisi, endokardiyal yastık defakti, hipoplastik sol kalp, pulmoner stenoz ve ventriküler septal defekt bulunmaktadır.(46) FBK ile sıklıkla ilişkili olan bir diğer malformasyon gastroşizisdir ve gastroşizis vakalarının yaklaşık %25’i fetal büyüme etkilenebilir.(68)

Tüm gebeliklerin yaklaşık %1 kadarında tek umbilikal artere rastlanmaktadır.(69) Bazı çalışmalarda tek umbilikal arterin, başka herhangi bir

malformasyon veya anöploidi bulunmasa bile, fetal büyüme geriliği ile ilişkili olabileceği gösterilmiş, ancak birtakım başka çalışmalar da bunu desteklememiştir.(70, 71)

4) Perinatal Enfeksiyon;

FBK olan fetüslerin yaklaşık %5-%10'u intrauterin geçirilen viral veya protozoal enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Bu duruma neden olan viral enfeksiyonların en sık görülenleri rubella, sitomegalovirüs, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve varisella zosterdir. Gelişme geriliğine yol açtığı düşünülen en sık mekanizma hücre popülasyonunda azalma olmasıdır. (46)

Büyüme kısıtlılığına yol açabilen protozoal enfeksiyonlar ise malarya ve toksoplazmadır. Malaryanın maternal ve fetal sağlık üzerine maternal anemi, prematürite ve FBK gibi büyük oranda ciddi bir negatif etkisinin olduğu ortaya konulmuştur.(72) Primigravidlerde, maternal anemi varlığında ve eşlik eden HIV enfeksiyonu bulunduğunda sonuçlar daha kötü görülmüştür. Afrika'da Sahra çölünün güney kısmındaki popülasyonda FBK'nın %40'ından gestasyonel malarya sorumlu tutulmakta iken, tüm dünyada toplam yaklaşık 45 milyon gebenin malaryaya bağlı fetal gelişme geriliği açısından risk altında olduğu görülmektedir.(46)

Bakteriyel enfeksiyonlar genellikle gelişme geriliğine yol açmasa da, yeni ortaya çıkan bazı kanıtlar histolojik olarak kanıtlanmış koryoamniyoniti olan subklinik enfeksiyon ve inflamasyon durumları fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilmektedir. Bununla birlikte ekstragenital enfeksiyonlar da İUGG ile ilişkili olabilmektedir. Son bulgular maternal periodontal enfeksiyonun da preterm ve SGA doğumlara yol açabileceğini ve İUGG için bu etyolojinin önlenabilir olabileceğini göstermiştir.(73) Yine prospektif longitudinal bir çalışmada midtrimesterde yüksek Porfiromonas gingivalis-spesifik IgG seviyeleri olan gebelerin daha düşük doğum ağırlıklı doğum yapma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir.(74)

5) Preterm Doğum;

Fetal büyüme kısıtlılığı ve prematürite arasındaki anlamlı ilişki uzun zamandır bilinmektedir.(75) Gelişme geriliği, fetüsün bireysel büyüme potansiyeline göre tanımlandığında, FBK ve prematürite arası ilişki daha da kuvvetli olmaktadır. Spontan preterm doğumlar ele alan bir vaka-kontrol çalışmasında 35 hafta öncesi

doğan fetüslerin %30'unun 10.persentil altında olduğu, 37 hafta ve üzeri doğanlarda ise bu oranın %4,5 olduğu gösterilmiştir.(76) Mevcut fetal büyüme geriliği olan bir olguda prematür doğum eyleminin meydana gelmesi, FBK olan fetüsün in utero stres ortamına verdiği adaptif bir yanıt olabileceğine dair artan spekülasyonlar bulunmaktadır.(77)

6) Çoğul Gebelikler;

Çoğul gebelikler, fetal büyüme sürdürülebilmesi için optimal çevrenin sağlanabilmesi amacıyla maternal sistemi oldukça zorlamaktadır. Çoğul gebelikteki her bir fetüs, tekil gebelikteki bir fetüse göre farklı bir büyüme eğrisi çizer. İkiz ve tekil gebeliklerdeki fetüsler, ortalama 30-32 haftaya kadar benzer büyüme eğrisi gösterirler; bu haftadan sonra ikiz olanlar tekil olanlara göre daha geride kalmaktadırlar.(78) Fetüs sayısı arttıkça büyüme hızındaki gerilemenin başladığı hafta da daha erken olmaktadır. Çoğul gebeliklerde FBK riski artmıştır ve koryonisite ve tekil gebeliklerde büyümei etkileyen diğer faktörlere göre de değişkenlik gösterir. SGA doğum oranı dikoryonik fetüslerde %20, monokoryoniklerde ise %30'dur. Etyolojik faktörler tekil gebeliktekilerle benzerdir.

Gestasyonel yaşa göre normal gelişimde (*Appropriate for Gestational Age-AGA*) bile olsalar ikiz fetüslerin gelişimleri arasındaki diskordans kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. 30 hafta öncesinde başlayan diskordans durumlarında ikizden ikize transfüzyon sendromu ve artmış perinatal mortaliteyle yüksek oranda ilişkilili saptanmıştır.(79)

C) Plasental Etyoloji:

Plasenta anne ve fetüs arasında önemli bir yaşam sınırır ve fetal büyümede önemli etyolojik role sahiptir. Kötü plasental perfüzyona neden olan anormal plasantasyon FBK ile ilişkilili en yaygın patolojidir.(80) Plasentanın bu etkisi anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalilere bağlı olarak değişebilmektedir.(46) İUGG ile ilişkisi kesin olarak bildirilmiş plasental bozukluklar (dekolman, infarktüs, sirkumvallat yapı, hemanjioma ve koryoanjyoma) ve umbilikal kord insersiyon anomalileri (velamentöz veya marjinal kord insersiyonu) bulunmaktadır.(46, 81-85) Bunlarla birlikte plasenta previa ve plasenta akreata gibi diğer plasental patolojiler FBK ile ilişkilili gösterilememiştir.(86)

İUGG'DE KLİNİK TİPLENDİRME: SİMETRİK VE ASİMETRİK

Düşük doğum ağırlığı veya intrauterin gelişme geriliğinin tek bir sendroma ait olmadığını fark edildiği yıllarda *Rosso ve Winnick* 1974'te yayınladığı makalede ilk defa, özellikle hayvan çalışmalarından elde edilen yeni kanıtlardan da faydalanarak, intrauterin gelişme geriliği olan infantların farklı tipleri olduğundan bahsetmiş ve bunları tanımlamıştır.(23) Bu infantların baş ölçümü ve vücut uzunluklarının, vücudun geri kalan organlarına olan göreceli gelişimini temel alarak iki farklı klinik tipe ayırmıştır.

A)Tip 1 İUGG (Simetrik Tip):

Bu infantlar klinik olarak küçük ve orantılı yapıda görünürler. Bu tip gelişme geriliği maternal protein ve kalori alımının kısıtlandığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.(22) Böyle bir ortamda erken gestasyon haftalarında hem plasenta hem de fetal organlarda biyokimyasal ve hücrel değişiklikler (ör; DNA polimeraz aktivitesinde azalma gibi) gerçekleşir.(87) Ek olarak plasenta ve fetal organlarda hücre bölünmesinde de gerileme söz konusu olur. Fetal beyin ve diğer tüm organlardaki hücre sayısında yaklaşık %15-20 arası azalma olur. Tüm organlarda ortalama aynı ölçüde bir gerilik oluşur.

Winnick ve Rosso, tip 1 İUGG'nin, bu tipte malnütrisyonu eşlik eden olası diğer çevresel stres faktörlerine de rastlansa da, genellikle kötü beslenen annenin bir ürünü olduğunu öne sürmüşlerdir.(23)

B)Tip 2 İUGG (Asimetrik Tip):

Vücut uzunluğu ve baş çevresi gestasyonel yaşa göre normal veya sınırdan ancak kilo/boy oranı azalmış olan infantlar için kullanılmıştır ve vasküler desteği azalmış bir intrauterin ortamın buna sebep olduğu düşünülmüştür.(23) Uterin vasküler desteği azaltılmış deneysel hayvan modellerinde plasental RNaz aktivitesinin dramatik olarak yükseldiği ve fetal büyümenin orantısız olarak geri kaldığı gösterilmiştir.(88)

Fetal beyin ağırlığı, DNA, RNA ve protein içeriği normal; ancak fetal karaciğer ağırlığı, DNA, RNA ve protein içeriğinde %40-50 azalma ve glikojen deposunun tükendiği ortaya konulmuştur.(22, 89) Bu olgularda fetüse gelen besin

miktarında azalmayla birlikte vasküler yetmezliğe bağlı hipoksi de söz konusudur ve malnütrisyon ve hipoksinin gelişme geriliği için sinerjistik etki yaptığı düşünülmüştür. Hipoksinin gelişme geriliği yaptığını gösteren insan popülasyonu kaynaklı kesin kanıtlar bulunmaktadır.(16)

Simetrik İUGG, asimetrik olanlara göre daha erken gestasyon haftasında başlamaktadır. Preterm doğum oranları da yine simetrik olanlarda daha yüksektir ve simetrik preterm İUGG olan infantlarda, asimetrik preterm İUGG olanlara göre morbidite riski daha yüksek görülmektedir.(90)

İUGG'de Perinatal Mortalite Ve Morbidite

Intrauterin gelişme geriliği olan fetüslerde intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve neonatal ölüm oranları oldukça fazladır.(2) Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar gelişme geriliği olan fetüslerin çocukluk çağında kognitif gelişimde gecikmeye ve erişkin çağda birtakım hastalıklara (obezite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı ve inme) daha yatkın olduğunu göstermiştir.(3, 91)

Ölü doğum riskinde artış da fetal büyüme kısıtlılığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş ve en ağır etkilenen fetüslerin en büyük risk altında olduğu belirtilmiştir.(92) Fetal ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüslerde fetal ölüm riski %1,5'tur ve bu oran normal gelişim gösterenlerin iki katı kadardır. Fetal ağırlığı 5.persentilin altında olanlarda ise intrauterin ölüm riski %2,5'a kadar yükselmektedir.(93, 94) Umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı olan veya ters akım gelişmiş olan gelişme geriliği olan fetüsler kötü perinatal sonuçlar ve neonatal morbidite ve morbidite açısından artmış risk grubundadırlar.(95)

SGA yenidoğanlar hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, nöbet, sepsis, respiratuar distres sendrom ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlara daha yatkın olmaktadırlar.(96-98)

Fetal büyüme kısıtlılığı çocukluk çağı boyunca nörogelişimsel bozukluk riskini artırmaktadır.(99) İUGG'de fetal beyin bilhassa korunmasız bir yapıdır ve buna bağlı olarak hem serebral palsi, epilepsi, öğrenme güçlükleri ve davranışsal bozukluklar hem de psikiyatrik problemler gibi uzun dönem nöropsikiyatrik bozuklukların riskinde artış gözlenmektedir.(100)

Geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği olgularında fetal beyin (orta serebral arter) ve plasentadan (umbilikal arter) doppler ölçümleri ile saptayabildiğimiz kan akımının kompensatuar olarak fetal beyine redistribüsyonu gelişmeden önce fonksiyonel ve morfolojik beyin hasarı gelişmeye başlar.(101) Bazı araştırmacılar hafif intrauterin hipoperfüzyonun bile nörolojik gelişimi değiştirebileceğini, prematür veya fetal büyüme kısıtlılığı ile doğan çocuklarda oluşan nörogelişimsel bozukluklar vasıtasıyla göstermiştir.(102)

Preterm doğum veya İUGG'ne sekonder ortaya çıkan düşük doğum ağırlığı erken ve geç dönem renal ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışla ilişkili bulunmuştur. İUGG olan fetüslerde intrauterin süreçte başlayan ve infant döneminde devam eden kardiyovasküler yeniden yapılanma (*remodeling*) süreci, erişkin çağıdaki hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.(103) Birçok çalışmada da İUGG olan fetüslerin kardiyak yapı ve fonksiyonunda gelişen değişiklikler gösterilmiştir.(104)

FBK olan preterm infantlar orantısız olarak küçük timus ve düşük lökosit, lenfosit ve makrofaj değerleri nedeni ile de postnatal infeksiyonlara çok daha yatkındırlar.(105)

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

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Belirlenmesi

Gebelik yaşının erken ve doğru belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü sayesinde birçok anormal fetal büyüme olgusu saptanabilmektedir.(106)

Anamnezde etyolojik risk faktörleri not edilmeli ve daha önce büyüme kısıtlılığı olan fetüs doğurma öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha önce İUGG olan fetüs doğurmuş olanlarda bu durumun tekrarlama riski %20 civarındadır.(107)

a) Gestasyonel Yaşın Belirlenmesi:

Menstruel yaş, son adet tarihinin (SAT) ilk günü baz alınarak hesaplanan gebelik yaşıdır. Klinik olarak son adet tarihinin ilk günü üzerine 280 gün eklenerek doğum tarihi hesaplanmaktadır. *Konsepsiyon yaşı* ise gerçek fetal yaştır ve konsepsiyon gününü başlangıç olarak hesaplama yapılır. İn vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme teknikleri haricinde kesin konsepsiyon gününü hesaplayabilmek oldukça zor olduğu için pratikte gestasyonel yaş olarak menstruel yaş kullanılır.(108)

Kadınların bir çoğu son adet tarihinin ilk gününü hatırlayamayabilir veya hatırlayabilseler bile siklus sürelerinin farklı olması sebebiyle son adet tarihlerinin ilk gününe göre hesaplanmış gestasyonel yaş tek başına yanıltıcı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada kadınların %20'sinde erken veya geç ovulasyon olduğunu ve bu durumda hatalı gestasyonel yaş riskini artırdığı gösterilmiştir.(109)

Birinci trimester ultrasonografisi gestasyonel yaşını belirlemede en kesin yöntemdir. 2-14 mm arasında iken ortalama gestasyonel kese çapı, gestasyonel kese çapı 14 mm üzerine çıktığında ve fetal pol oluştuktan sonra da fetüsün baş-popo mesafesi (CRL) doğum tarihini belirlemede en uygun parametrelerdir. Gestasyonel yaş hesaplamada, CRL ölçümü 7-11 hafta arasında ortalama 3 gün sapma gösterirken, 11-13 hafta arası ölçümlerde ortalama 5 günlük sapma gösterebilmektedir.(110)

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

b) Uterus Fundus Yüksekliği:

Seri fundus yüksekliği ölçümleri, SGA fetüsleri belirlemek için basit, güvenli, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir.(111) 32- 34 haftalar arasında tek sefer yapılan fundal yükseklik ölçümünün İUGG için yaklaşık %65-85 sensitivitesinin ve %96 spesifitesinin olduğu bildirilmiştir.(112-114)

Yöntem: *Jimenez ve arkadaşlarının* 1983'te tanımladığı fundal yükseklik ölçümü pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Simfiz pubis üst kenarından palpasyon ve perküsyon yardımı ile belirlenen uterin fundusa kadar olan mesafe santimetre cinsinden ölçülür. Elde edilen santimetre cinsinden ölçüm 18-30 haftalar arasında, gestasyonel haftaya karşılık gelir. Beklenen değer 2-3 cm farklı elde edilmişse, uygunsuz fetal büyümeden kuşkulandırılabilir.(115)

Maternal obezite ve uterin leiomyomlar fundal yükseklik ölçümününün doğruluğunu etkileyebilirler. Bu nedenle fundal yükseklik ölçümünün doğruluğu hakkında şüphe oluştuğunda ultrasonografi daha iyi bir tarama yöntemi olacaktır.(13)

c) Ultrasonografi:

Gerçek gestasyonel yaşı bilinen bir gebede fetal büyümenin takibinde ve fetal iyilik hali belirleyicilerinden biyofizik profil parametrelerinin değerlendirilmesinde (fetal hareketler, fetal solunum, amniyotik sıvı indeksi gibi) ultrasonografi oldukça önem arz etmektedir ve 30-32 hafta arası yapılacak tek seferlik bir ultrasonografik muayene ve fetal biyometri ölçümünün bile İUGG olan fetüslerin yakalanmasında oldukça büyük öneminin olduğu vurgulanmaktadır.

Fetal biyometri takibinde en sık kullanılan dört biyometrik ölçüm: 1)Biparietal çap (BPD), 2)Baş çevresi (HC), 3)Karın çevresi (AC) ve 4)Femur uzunluğu (FL). Bu biyometrik vücut ölçümleri ile tahmini fetal ağırlık hesaplanabilmesi için birçok araştırmacı tarafından formüller tanımlanmıştır.(116) *Hadlock ve arkadaşlarının* 1985'te ürettiği formülün çeşitli populasyonlar üzerinde kullanıldığında daha az yanılma payı gösterdiği ortaya konulmuştur.(108) Gelişme geriliği olan fetüsleri araştıran çalışmalar, Hadlock formülünün bu fetüsler için en yüksek doğruluk payına sahip olduğunu ancak makrozomik fetüsler için diğer formüllerin daha iyi sonuç sağladığını göstermiştir.(117-119)Hesaplanan tahmini fetal ağırlık, vakaların %95'inde %20'ye kadar, geri kalan %5'inde ise %20'den fazla sapma gösterebilmektedir.(120, 121)

Ultrasonografik olarak hesaplanan fetal ağırlık değeri gestasyonel yaşa göre 10.persentilin altında çıkıyorsa amniyotik sıvı ölçümü ve fetal arteryel-venöz doppler incelemesi gibi ileri değerlendirmeler düşünülmelidir. İUGG olan fetüslerde yapısal ve genetik anomali insidansı yüksek olduğundan, henüz yapılmamışsa ultrasonografik fetal anatomi ve anomali taraması yapılmalıdır.(20)

İUGG'de Doppler Kullanımı

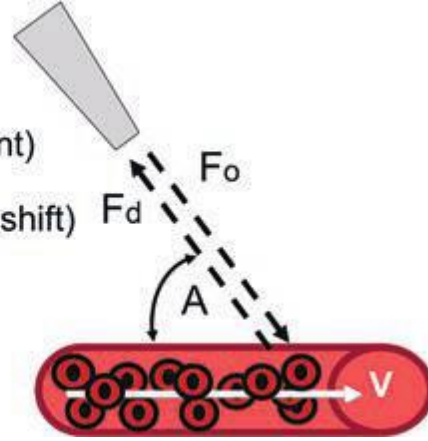
İUGG izleminde, progresyonunun değerlendirilmesinde ve doğum kararı verilmesinde dopplerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Optimal ve standart bir dopplerin uygulanabilmesi için doppler fiziğinin ve tekniğinin doğru anlaşılması oldukça önemlidir.

Doppler Fiziği

Doppler etkisi 1842’de *Johann Christian Doppler* tarafınca tanımlanmıştır; hareket eden bir yapıdan geri yansıyan enerjinin frekansı, bu hareketli yapının hızına ve hareket yönüne bağlı olarak değişmektedir. Ultrasonografi terminolojisinde doppler, ultrason ışınlarının hareket eden bir nesneyle (örneğin eritrositler) karşılaştığında gösterdiği frekans değişkenliğine dayanmaktadır. Frekanstaki değişim, direkt olarak damar içinde hareket eden eritrositlerin hızıyla orantılıdır ve ultrason ışınlarının kan akımı yönüyle yaptığı “insonasyon açısı” da denilen açının kosinüsüne bağlıdır. (Şekil 1) Arteriyel dalga formları için belirgin sistolik ve diyastolik komponent mevcutken, venöz dalga formları tipik olarak sürekli ve pulsasyonsuzdur (hepatik ven, duktus venozus, inferior vena kava ve pulmoner venler gibi santral yerleşimli venler hariç).(108)

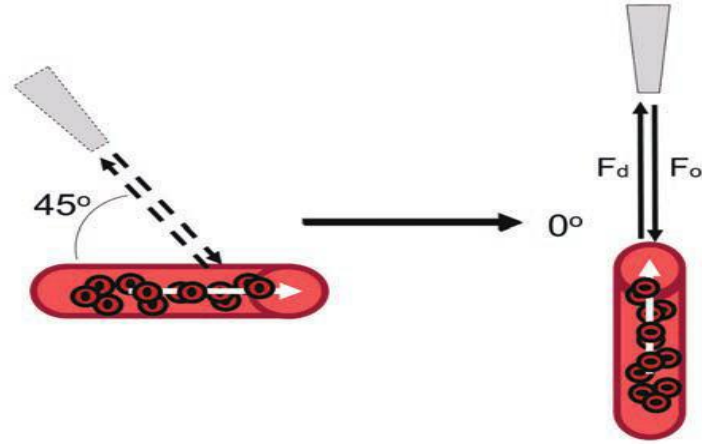
A = angle of insonation
C = speed of sound (constant)
F_o = transmitted frequency
F_d = reflected freq (Doppler shift)
V = velocity of RBCs

$$F_d = \frac{2(F_o \cdot \cos A \cdot V)}{c}$$



Şekil-1. Transduser tarafınca iletilen (F_o)ve alınan (F_d) Doppler dalga sinyalleri ile eritrositlerin hızı arasındaki ilişki.

Akımların dalga formları için iki genel karakteristik tanımlanmıştır: akım direnci ve akım hızı. Doğru ve optimal hızın saptanabilmesi insonasyon açısının 0° dereceye düşürülmesi gerekmektedir (Şekil-2). Klinik pratikte <30° insonasyon açısı Doppler ölçümü için genellikle kabul edilen değerdir.(108)



Şekil-2. Doppler ışını ile ilgili damar arasındaki açının düzeltilmesi.

Doppler dalga formları için birtakım rezistans değerleri tanımlanmıştır. Bunlardan en sık kullanılanlar Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu üç parametre birbirleriyle yüksek oranda korelasyon göstermektedirler.

İndeks	Hesaplama
Sistolik / Diyastolik (S/D) oranı	$\frac{\text{Sistolik tepe akım hızı}}{\text{Diyastolik tepe akım hızı}}$
Resistans İndeksi (RI)	$\frac{\text{Sistolik} - \text{Diyastol sonu akım hızı}}{\text{Sistolik akım hızı}}$
Pulsatilite İndeksi (PI)	$\frac{\text{Sistolik} - \text{Diyastol sonu akım hızı}}{\text{Ortalama maksimum hız}}$

Olabilecek en iyi dalga formunun elde edilmesi özellikle umbilikal arter diyastol sonu akım azalmasının veya kaybının saptanmasında oldukça faydalıdır.

Fetal Arteriyel ve Venöz Sistem Doppleri

a) Umbilikal Arter (UA):

Umbilikal arter doppleri ilk defa 1977'de *Fitzgerald ve Drumm* tarafınca rapor edilmiştir ve renkli ve *pulse* Doppler ile en çok araştırılan ve bakılan fetal damardır.(122) Gestasyon haftası ilerledikçe umbilikal arterde fizyolojik olarak diyastol sonu akımda artma ve dirençte azalma gerçekleşir.

İUGG olan fetüsler anormal umbilikal arter dalga formu ilk olarak 1985'te Trudinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile tanımlanmıştır.(123) Bu çalışmada doğum kilosu 10. persentilin altında olan infantlarda S/D oranının >95. persentil üzerinde olduğu gösterilmiştir.

Umbilikal arter RI'de artış görülen İUGG gebeliklerin yaklaşık %30'unda plasental villöz damarların anormal olduğu gösterilmiştir.(124) Plasental patoloji kötüye gittikçe diyastol sonu akım kaybı (AEDF) veya ters diyastol sonu akım (REDF) ortaya çıkar ki bu aşamada plasental villöz vasküler yapının %60-70'i anormaldir.(125, 126) AEDF geliştiğinde %50 ila %80 oranında intrauterin hipoksi söz konusudur ve AEDF perinatal mortalitede yaklaşık 80 katlık bir artışla ilişkilidir.(127, 128)

Teknik: Umbilikal kordun fetal uç, plasental uç ve serbest yüzen kısımları arasında Doppler değerleri açısından belirgin fark vardır.(129)En yüksek direnç fetal uçta ve AEDF ilk olarak burada ortaya çıkar. Tutarlılık ve kolaylık açısından UA doppler ölçünleri serbest yüzen kordondan yapılmalıdır. Acharya ve arkadaşları 2005'te umbilikal arter doppler referans değerleri yayınlamıştır.(130, 131)

b) Orta Serebral Arter (OSA):

Orta serebral arter İUGG doppler takibinde en sık kullanılan bir diğer vasküler yapıdır ve serebral kan akımının %80'ini taşımaktadır. OSA akım hızı dalga formu, UA'ye göre normalde yüksek dirençli olan serebral sirkülasyonu yansıtır. Bir çok çalışmada OSA diyastolik akım hızındaki artış fetustaki kronik hipoksik durumunu yansıttığı gösterilmiştir. Bu durum fetüsün hipoksik çevrede otoregülasyonla oluşturduğu ayrıcalıklı akım ile kanı vital organlara yönlendirmesinin bir sonucudur.(132)

İUGG izleminde OSA Doppleri başlıca iki farklı şekilde ele alınır. Birincisi 1987'de ilk defa Arbeille ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen OSA PI'nın UA PI'na oranıyla elde edilen "serebroplasental oran (CPR= OSA PI/UA PI)" dır.(133) 1 veya 1.08'in altındaki oranlar anormal olarak bildirilmiştir. Ancak UA doppler bulguları 34 hafta üzeri İUGG olan fetüslerde genellikle normal sınırlarda bulunabildiğinden CPR'nin de 34 hafta üzerinde prediktif değeri ve klinik önemi azalmaktadır.

OSA doppleri için ikinci klinik kullanım şekli ise tek başına kullanımıdır. Özellikle geç İUGG ve UA doppleri normal olan fetüslerde OSA PI değerinin azaldığında nöro-davranışsal problemlerin ve doğumda kötü NST oranlarının artmasına ve bu nedenle acil sezaryenlere neden olduğu gösterilmiştir.(134-136)

Teknik: Talamik çekirdekleri ve sfenoid kanatları gösterecek şekilde kafatasının aksiyal kesiti alınır ve ekranı kaplayacak şekilde büyütülür. Willis poligonunu ve OSA'yı göstermek için renkli doppler uygulanır. OSA'nın 1/3 proksimaline, internal karotid arterden çıktığı yere yakın *pulse* Doppler yerleştirilir ve insonasyon açısı sıfıra yaklaştırılır. En az 3, en fazla 10 birbirini takip eden dalga formu kaydedilir.(137)

c) Duktus Venozus (DV):

Duktus venozus (DV), hepatic ven (HV) ve inferior vena cava(İVC) santral veya prekardiyak venöz damarlar olarak adlandırılırlar. Periferik venöz yapılar sürekli, düşük akımlı ve atımsız dalga formuna sahipken, bu santral venler trifazik Doppler dalga formlarına sahiptirler. Trifazik akım dalga formunun üç komponenti vardır. İlk faz, ventriküler sistol sırasında sağ atriumla santral venöz yapılar arası oluşan yüksek basınçlı akım grandyentidir. İkinci faz, erken diastolde atrioventriküler kapakların açılarak ventriküllerin pasif doluşuyla oluşan akımdır. Üçüncü komponent akım hızının en düşük olduğu noktadır ve geç diastolde atrial kontraksiyonla oluşur.(108)

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

Teknik: DV, diyafragmanın hemen altında, umbilikal venin intraabdominal kısmı ile inferior vena cavanın sol kısmı arasında bağlantı sağlar. Bu bağlantı, ister mid-sagittal pozisyonda ister üst abdomenin oblik transvers pozisyonunda2 boyutlu olarak görüntülenir.(138) Renkli akım doppler uygulandığında DV'un yüksek akım hızlı, oldukça parlak ve dar girişli yapısı izlenir, uygun genişlikteki *pulse* doppler aralığı ile ölçüm alınır.(139) Gebeliğin ikinci yarısında bakılan çoğu DV akım hızları 55-90 cm/sn arasındadır ve göreceli olarak yüksektir.(140)

İUGG olan fetüslerin izleminde doppler incelemesi faydalı bir yöntemdir.(141) UA ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki tartışmalı da olsa

İUGG'de sensitivite ve prediktif değer açısından orta serebral arterin fetal sonuçlar için umblikal artere göre daha iyi bir öngörü sağladığı gösterilmiştir.(142, 143) Buna karşılık, duktus venozusun preterm İUGG olan fetüslerde perinatal mortalite açısından en güçlü Doppler prediktörü olduğu düşünülmektedir.(144-146)



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Mayıs 2016 - Eylül 2017 tarihleri arasında İUGG ön tanısı ile yatırılarak doğum yapan 45 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, ultrasonografik verileri, doppler parametreleri kaydedildi ve prospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar doppler parametrelerine göre doppler bulguları normal (n=15), arteriyel sistem bozuk (n=30), venöz sistem bozuk (n=8) olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle doğrulandı. Son adet tarihini bilmeyen veya emin olmayan hastalarda CRL ile gebelik haftası hesaplandı. Son adet tarihi ile CRL arasında 5 günden fazla fark olduğunda CRL esas alındı. Gebelik haftası tam olarak tespit edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgularda; ultrasonografik olarak bipariyetal çap, kafa çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevre ölçüleri kullanılarak fetal ağırlık saptandı. Tüm olgularda amniyotik sıvı hacmi değerlendirildi. Doğum ağırlığının, 10. persentilin altında olması halinde intrauterin gelişme geriliği tanısı doğrulandı.

Doğumdan önce 20 dakikalık bir sürede fetal kalp hızında 15 saniye süren 15 atımlık iki yükselme görüldüğünde nst reaktif olarak değerlendirildi. Nonreaktif olan vakalar da 40 dakika devam edildi.

Ultrasonda 4 kadranda amniyotik sıvı vertikal olarak ölçüldü. Tek cepte 3 cm derinlikten az amniotik sıvı tespit edilmesi durumunda oligohidramnios tanısı konuldu.

Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler Siemens Acuson X300 ultrason cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 4 MHz konveks prob kullanıldı.

İncelenen damarlar;

- ✓ Umblikal arter
- ✓ Orta serebral arter
- ✓ Duktus venosus

Doppler ölçümleri gebeler süpin ve hafif sola dönük pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm doppler indekslerinin ölçümü sırasında fetal solunum, hareket ve uterin kontraksiyon olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş kardiyak siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı.

Umbilikal arter doppler ölçümleri umbilikal kordun serbest ansından fetüse ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı. Elde edilen dalga formlarının en az beş kardiyak siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçüm yapılarak ortalamaları hesaplandı.

Fetal orta serebral arter ölçümlerinde ise Willis poligonuna ait vasküler yapılar, renkli kodlamanın yardımıyla tespit edildikten sonra iki orta serebral arterden proba yakın olanından 0 derece açı ile doppler indekslerinin ölçümü gerçekleştirildi.

Umbilikal arterde PI ve S/D değerlerinin gebelik haftasına göre 95.persentilin üzerinde olması, umbilikal arterde diyastolik akım kaybı veya ters akım; Orta serebral arter PI'nin 5. persentilin altında ve/veya CPR' nun 2,5. persentil altında olması durumunda arteryal sistem bozulmuş olarak değerlendirildi. Duktus venosusda PI ve S/A değerlerinin gebelik haftasına göre 95.persentilin üzerinde venöz sistem bozulmuş olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirisinde duktus venozusta a dalgasında kaybolma, ters dönme veya umbilikal vende pulsatilite izlenmedi. Ölçümler doğumdan en erken iki hafta öncesinde uygulandı.

Bebek doğduktan hemen sonra ilk solunumu yapmadan önce kordon klampe edilerek bebek verildikten sonra, plasenta ayrılmadan umbilikal arter tespit edilerek heparinli enjektöre yaklaşık 2-3 cc kan alındı ve en geç 10 dakika içinde hastanemizin Acil Biyokimya Laboratuvarımızda kan gazı ölçümü yapıldı. İncelenen umbilikal arter PHdeğerlerinin 7.20'nin altında olması asidoz olarak kabul edildi.

Bebekler doğduğunda 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması pediatri tarafından yapıldı. Bebekler hakkındaki verilere ayrıntılı epikrizlerden ulaşıldı.

Çalışmada karşılaştırılan klinik parametreler; anne yaşı, gebelik haftası, parite, doğum ağırlığı, doğum şekli, sezaryen endikasyonu, 1. ve 5. dakika Apgar

skoru, kordon kan gazı PH, yenidoğan ölümü, NST, amniyon mayi indeksi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan dönemindeki komplikasyonlar idi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal verilerin gruplar arasındaki anlamını karşılaştırmada normal dağılan ve varyansları eşit olanlarda *OneWayAnova* (varyans analiz testi) ve post hoc testlerden *Tukey* testi, normal dağılmayan ve varyansları eşit olmayanlarda *Kruskal Wallis* testi ve *Mann Whitney U* testi, niteliksel verilerin gruplar arasındaki anlamını karşılaştırmada Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Mayıs 2016 - Eylül 2017 tarihleri arasında İUGG ön tanısı ile yatırılarak doğum yapan 45 hasta dahil edildi. Hastalar doppler parametrelerine göre doppler bulguları normal (n=15), sadece arteriyel sistem bozuk (n=30), venöz sistem bozuk (n=8) olarak gruplandırıldı (**Tablo 1**).

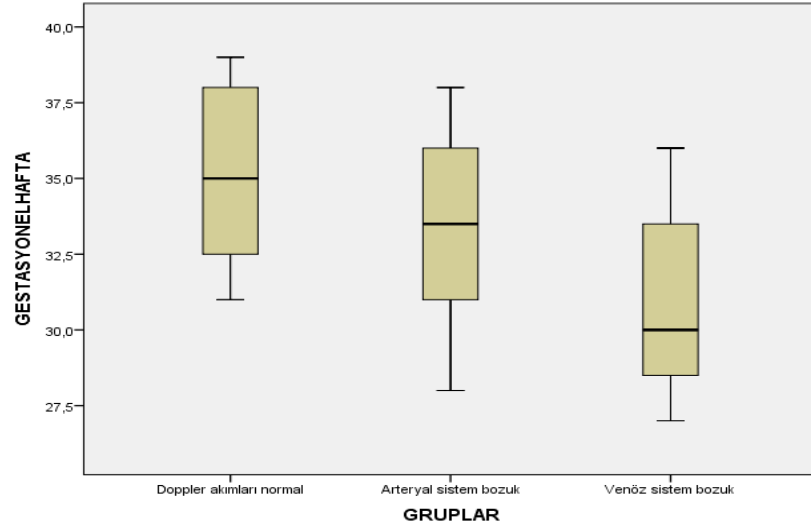
Tablo 1: İUGG olan vakaların gruplara göre dağılımı

	SAYI	%
Doppler akımları normal	15	33,3
Arteriyel sistem bozuk	22	48,9
Venöz sistem bozuk	8	17,8
Toplam	45	100

Tablo 2: Demografik özelliklerin karşılaştırılması

Doppler bulguları		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD	Ortanca
Doppler akımları normal	Yaş	15	19	36	26,33	4,99	25
	Doğum ağırlığı	15	1075	2700	1901	566,3	1835
	Gebelik haftası	15	31	39	35,2	3	35
	1.Dk Apgar	15	5	7	6,73	0,59	7
	5.dk Apgar	15	8	9	8,67	0,48	9
Arteryal sistem bozuk	Yaş	22	18	37	27,64	5,78	26,5
	Doğum ağırlığı	22	738	2500	1523,5	543,45	1520
	Gebelik haftası	22	28	38	33,36	3,17	33,5
	1.Dk Apgar	22	2	8	6,23	1,6	7
	5.dk Apgar	22	2	9	7,23	2,56	8,5
Venöz sistem bozuk	Yaş	8	22	35	27,88	4,85	28,5
	Doğum ağırlığı	8	603	1915	1142	494,6	982,5
	Gebelik haftası	8	27	36	30,88	3,27	30
	1.Dk Apgar	8	1	7	4,63	2,61	5
	5.dk Apgar	8	1	9	5	4,27	5

Grafik 1. Doğumdaki gebelik haftasına göre gruplar arasındaki dağılım



Tablo 3. Doğumdaki gebelik haftasına göre gruplar arasındaki dağılım

	N	Ortalama ±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	35,2±3	0,999	0,011		0,199	0,008
Arteryal sistem bozuk	22	33,36±3,17			0,199		0,145
Venöz sistem bozuk	8	30,88±3,27			0,008	0,145	

*OneWay ANOVA testi

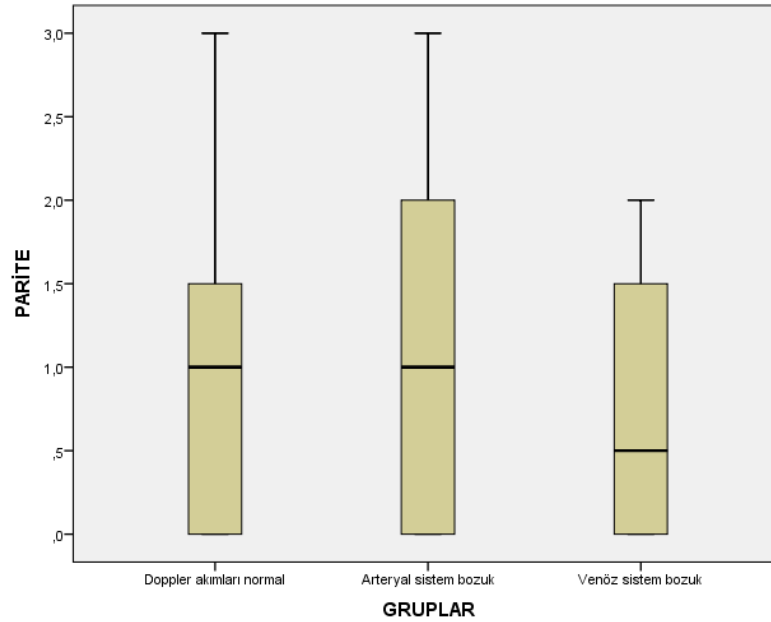
Gebelik haftasına göre arteryal sistemi bozuk olan ile venöz sistemi bozuk olan grup ve doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken; venöz sistemi bozuk olan grup ile doppler akımları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p:0,008).

Tablo 4. Anne yaşına göre gruplar arasındaki dağılım							
	N	Ortalama ±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	26,33±4,99	0,448	0,722		0,751	0,791
Arteryal sistem bozuk	22	27,64±5,78			0,751		0,994
Venöz sistem bozuk	8	27,88±4,85			0,791	0,994	

*OneWay ANOVA testi

Anne yaşına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok.

Grafik 2. Pariteye göre grupların dağılımı



Tablo 5.Pariteye göre grupların dağılımı							
	N	Ortalama ±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	0.87±0,99	0,894	0,794		0,906	0,957
Arteryal sistem bozuk	22	1,00±0,92			0,906		0,797
Venöz sistem bozuk	8	0,75±0,88			0,957	0,797	

*OneWay ANOVA testi

Pariteye göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 6.VKİ oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
VKİ	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar Bozuk	Venöz akımlar Bozuk	TOPLAM
Normal	5	7	2	14
Obez	10	15	6	31
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

VKİ'ne göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri: 0,914).

Tablo 7.Sigara oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
Sigara	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar Bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Var	4	4	0	8
Yok	11	18	8	37
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Sigaraya göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri: 0,835).

Tablo 8. Amniyotik sıvı oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
OLİGOHİDROAMNİOS	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar Bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Var	5	9	6	20
Yok	10	13	2	25
TOPLAM	15	22	8	45

* Ki kare testi

Amniyotik sıvı oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmış olup (p değeri: 0,038), doppleri normal olan gruptan venöz sistemi bozuk gruba oligohidramnios oranlarının arttığı saptanmıştır. Buna göre arteryal akımı bozuk grup ile doppleri normal ve venöz akımı bozuk grup arasında istatistiksel fark olmayıp (p değeri sırasıyla 0,401 ve 0,071), venöz akımı bozuk grubun oligohidramnios oranı doppleri normal gruba göre belirgin şekilde yüksektir (p değeri 0,039).

Tablo 9. NST bulgularına göre gruplar arasındaki dağılım				
NST	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar Bozuk	TOPLAM
Deselere	3	5	6	14
Non reaktif	2	8	2	12
Reaktif	10	9	0	19
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Deselerasyon ve nonreaktivite oranları doppleri normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru artarken, reaktivite oranı azalmaktadır (eğimde ki kare p değeri 0,002).

NST'ye göre arteryal sistemi bozuk olan grup ile doppleri normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayıp (p değeri 0,231); venöz sistemi bozuk olanla doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri 0,008), ayrıca arteryal sistemi bozuk ve venöz sistemi bozuk gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p değeri 0,020). Venöz sistemi bozuk olan grubun deselerasyon oranı arteryal sistemi bozuk olan gruba göre daha yüksekken, nonreaktif ve reaktif oranı daha düşüktür.

Yine venöz sistemi bozuk olan grubun deselere ve nonreaktif oranı doppleri normal olan gruba göre daha yüksekken, reaktif oranı daha düşüktür.

Tablo 10. Doğum şekline gruplar arasındaki dağılım				
Doğum şekli	Doppler akımları normal	Arteriyal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
CS	10	15	7	32
NSD	5	7	1	13
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

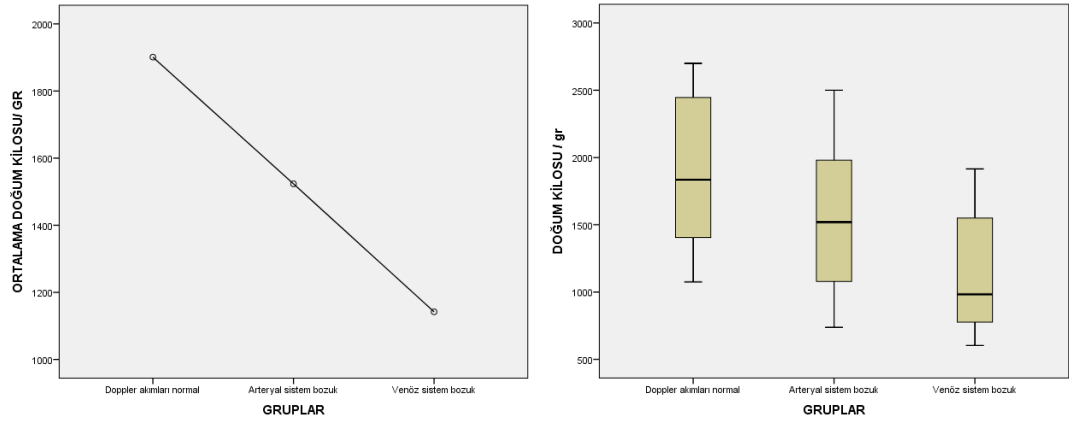
Doğum şekline göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri: 0,527).

Tablo 11. Fetal distress oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
Fetal distress	Doppler akımları normal	Arteriyal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
VAR	3	5	6	14
YOK	12	17	2	31
TOPLAM	15	22	8	45

* Ki kare testi

Bununla birlikte fetal distress oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (eğimde ki kare p değeri 0,018), doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru fetal distress oranlarının yükseldiği görülmektedir. Doppler akımı normal ve arteriyal akımı bozuk gruplar arasında fark saptanmamıştır (p değeri 0,588). Venöz doppler parametreleri bozuk olan grup (%75 (6/8)) ile hem doppler bulguları normal olan grup (%20 (3/15)) arasında hem de arteriyel sistemi bozuk olan grup (%22,7 (5/22)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri sırasıyla 0,017; 0,015)

Grafik 3.Doğum ağırlığına göre gruplar arasındaki dağılım



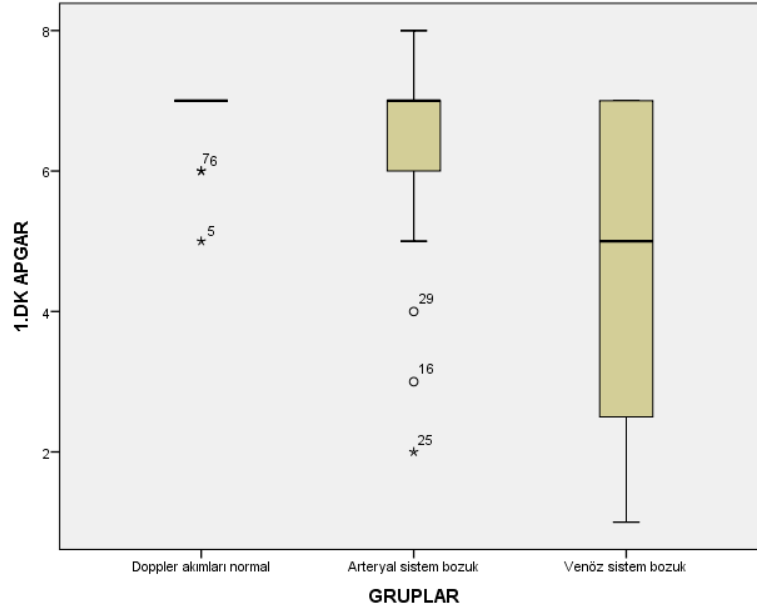
Tablo 12. Doğum ağırlığına göre gruplar arasındaki dağılım

	N	Ortalama±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	1901±566,3	0,694	0,009		0,107	0,007
Arteryal sistem bozuk	22	1523,5±543,4			0,107		0,217
Venöz sistem bozuk	8	1142±494,6			0,007	0,217	

*OneWay ANOVA testi

Yenidoğan ağırlığına göre arteryal sistemi bozuk olan ile venöz sistemi bozuk olan grup ve doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken; venöz sistemi bozuk olan grup ile doppler akımları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p:0,007).

Grafik 4. 1.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım



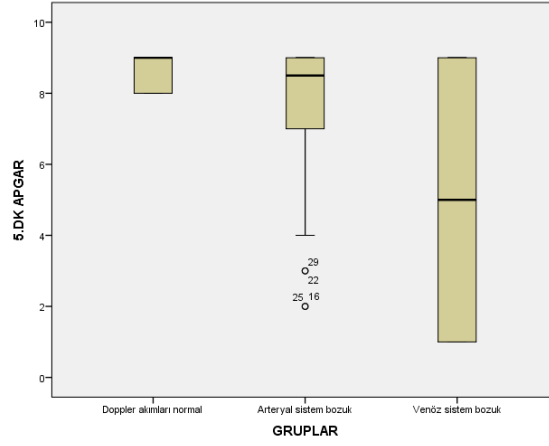
Tablo 13. 1.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım

	N	Ortanca değer	Chi-Square	P değeri
Doppler akımları normal	15	7	3,350	0,187
Arteryal sistem bozuk	22	7		
Venöz sistem bozuk	8	5		

*Kruskal-Wallis Test

1.dk Apgar skoruna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok.

Grafik 5. 5.dk Apgar skoruna göre gruplar arasındaki dağılım



Tablo 14. 5.dk Apgara göre gruplar arasındaki dağılım

	N	Ortanca değer	Chi-Square	P değeri
Doppler akımları normal	15	9	3,720	0,156
Arteryal sistem bozuk	22	8,5		
Venöz sistem bozuk	8	5		

*Kruskal-Wallis Test

5. dk Apgar skoruna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok.

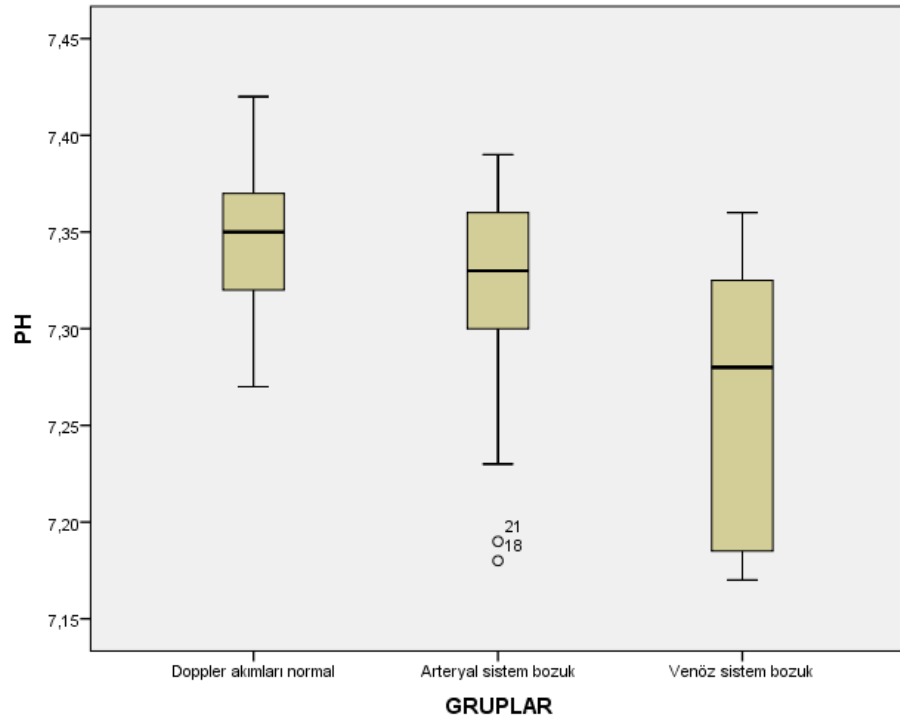
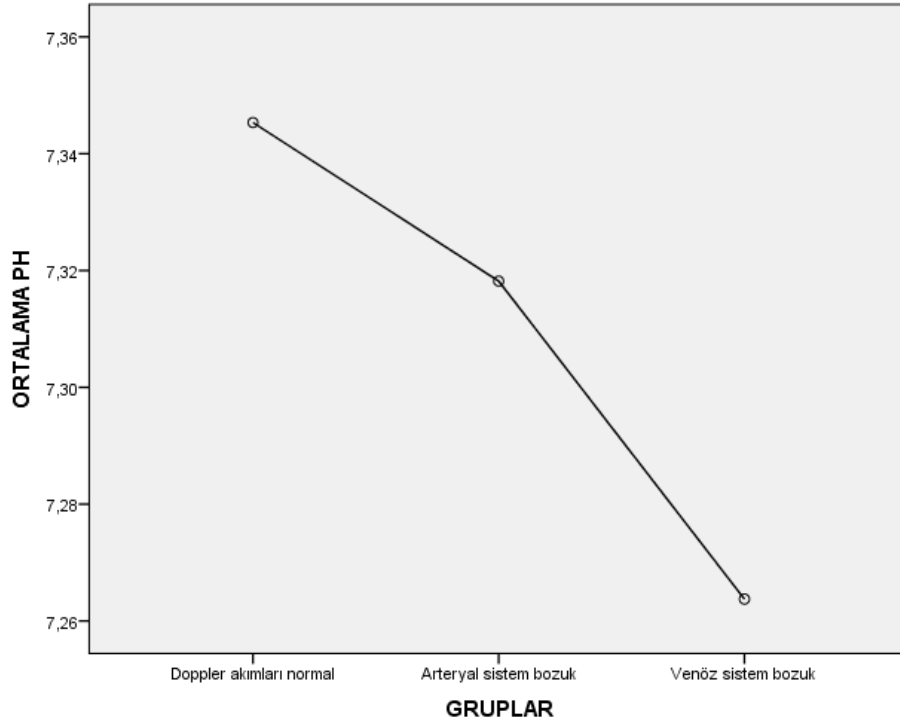
Tablo 15. 5.dk Apgar skorunun <6 olmasına göre gruplar arasındaki dağılım

5. dk Apgar	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar Bozuk	TOPLAM
≥6	15	17	4	36
<6	0	5	4	9
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Yüzdelik olarak da bakıldığında doppleri normal olanların yanında Apgar skoru 6 ve üstünde olup, arteryal ve venöz akımı bozuk olanların yüzdelikleri arasında da farklılık saptanmadı (p değeri: 0,322).

Grafik 6. Umbilikal arter PH'ına göre grupların dağılımı



Tablo 16. Umblikal arter PH'ına göre grupların dağılımı							
	N	Ortalama ±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	7,34±0,04	0,120	0,007		0,318	0,005
Arteryal sistem bozuk	22	7,31±0,05			0,318		0,056
Venöz sistem bozuk	8	7,26±0,07			0,005	0,056	

*OneWay ANOVA testi

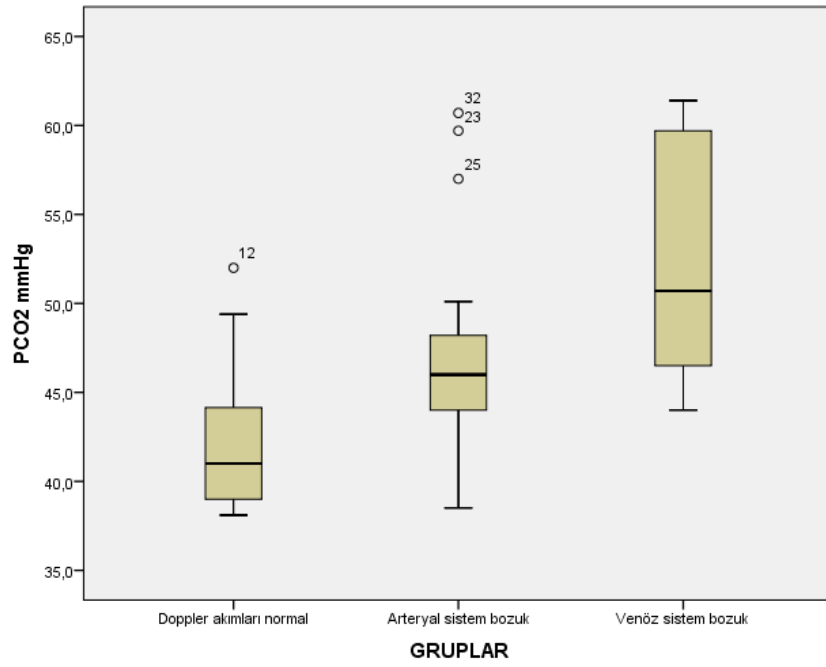
Umblikal arter PH'ına göre arteryal sistemi bozuk olan grup ile doppleri normal ve venöz sistemi bozuk olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken; venöz sistemi bozuk olanla doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (P: 0,005).

Tablo 17. Asidoz oranlarına göre grupların dağılımı				
KAN GAZI	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Normal	15	20	5	40
Asidoz	0	2	3	5
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Yüzdelik olarak da bakıldığında doppleri normal olanların tamamında kan gazı normal aralıkta olup, arteryal ve venöz akımı bozuk olanların yüzdelikleri arasında da farklılık saptanmadı (p değeri: 0,196).

Grafik 7. Umbilikal arter PCO2 değerine göre grupların dağılımı



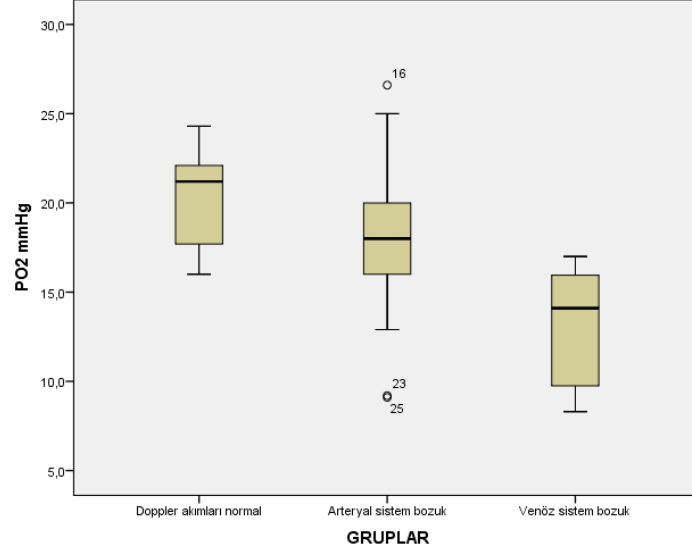
Tablo 18. Umbilikal arter PCO2 değerine göre grupların dağılımı

	N	Ortalama±std değer	Levene Testi	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	42,28±4,10	0,217	0,001		0,057	0,001
Arteryal sistem bozuk	22	46,76±5,98			0,057		0,051
Venöz sistem bozuk	8	52,40±7,01			0,001	0,051	

*OneWay ANOVA testi

PCO₂'ye göre arteryal akımı bozuk grupla doppleri normal ve venöz akımı bozuk olan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Venöz akımı bozuk olan grubun PCO₂ değeri doppleri normal gruba göre daha fazla saptandı.

Grafik 8. Umbilikal arter PO₂ değerine göre grupların dağılımı



Tablo 19. Umbilikal arter PO₂ değerine göre grupların dağılımı

	N	Ortalama±std değer	LeveneTesti	P değeri	Tukey		
					Doppler akımları normal	Arteryal sistem bozuk	Venöz sistem bozuk
Doppler akımları normal	15	20,24±2,61	0,343	0,000		0,221	0,000
Arteryal sistem bozuk	22	18,10±4,51			0,221		0,007
Venöz sistem bozuk	8	13,11±3,36			0,000	0,007	

*OneWay ANOVA testi

PO2'ye göre arteriyal akımı bozuk grupla doppleri normal olan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Venöz akımı bozuk olan grubun PO2 değeri doppleri normal ve arteriyal akımı bozuk olan gruba göre daha düşük saptandı.

Tablo 20. Mortalite oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
NEONATAL EX	Doppler akımları normal	Arteriyal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	15	22	6	43
Var	0	0	2	2
TOPLAM	15	22	8	45

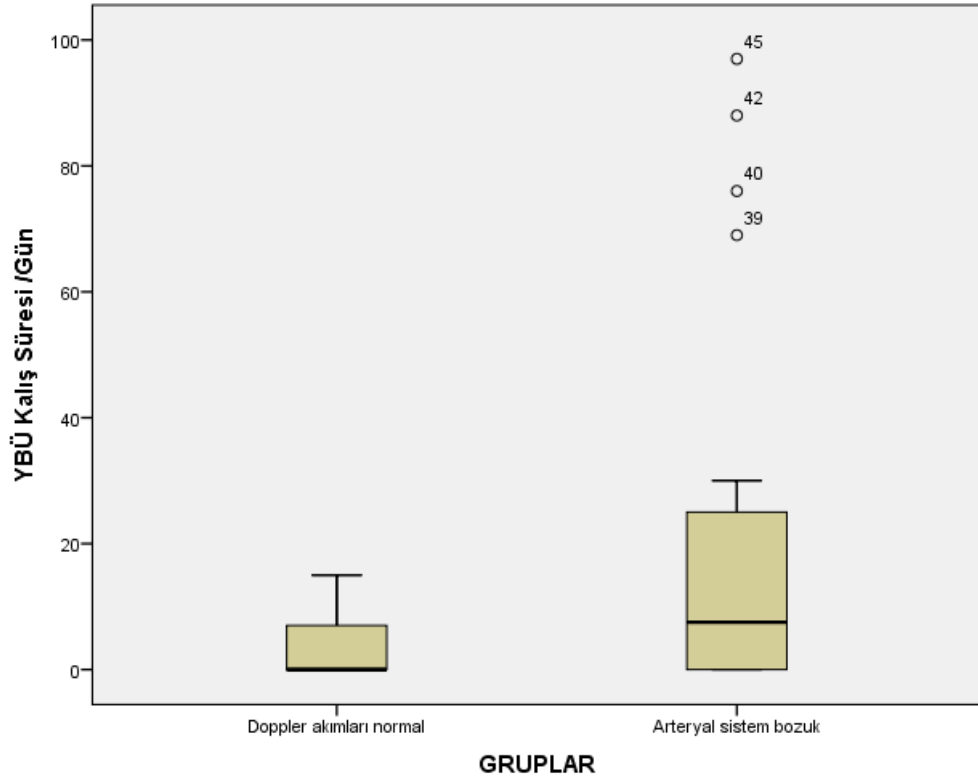
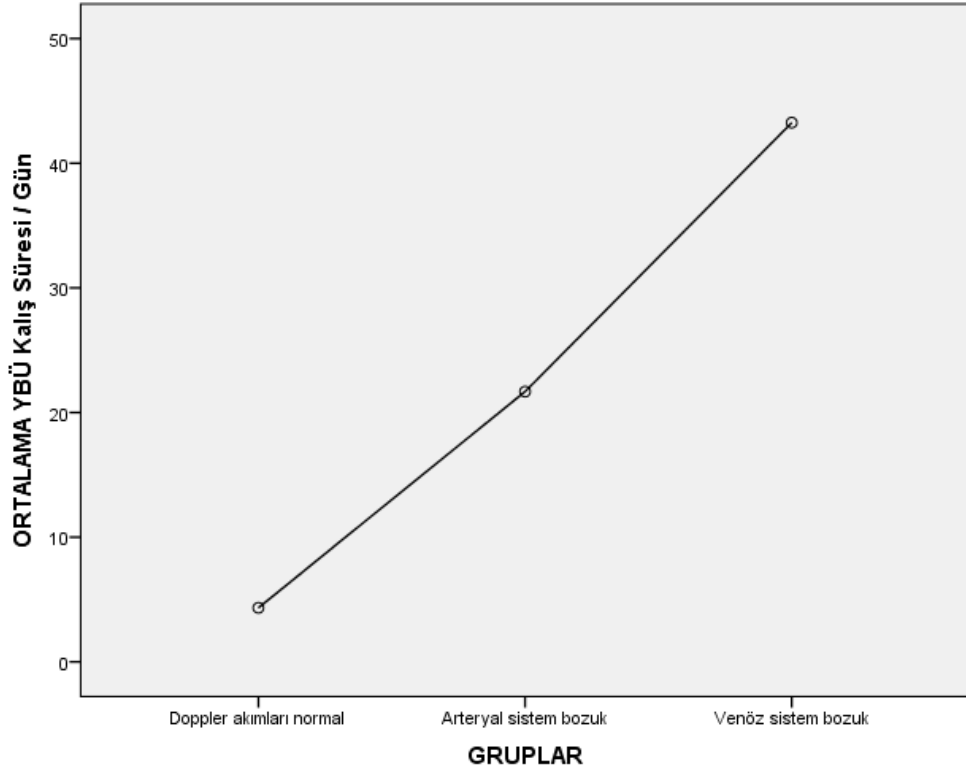
Doppleri normal ve arteriyal sistemi bozuk olan gruplarda neonatal ölüm yokken venöz sistemi bozuk olanlarda %75 oranında neonatal ölüm bulunmaktadır. Grupların hiçbirisinde intrauterin ölüm görülmemiştir.

Tablo 21. YBÜ ihtiyacı oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
YBÜ İHTİYACI	Doppler akımları normal	Arteriyal akımlar Bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	8	6	0	14
Var	7	16	8	31
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Yüzdeler olarak da bakıldığında venöz sistemi bozuk olanların tamamının YBÜ ihtiyacı olup, doppleri normal ve arteriyal akımı bozuk olanların yüzdeleri arasında da farklılık saptanmadı (p değeri: 0,109).

Grafik 9. YBÜ' de kalış süresine göre grupların dağılımı



Tablo 22. YBÜ'de kalış süresine göre gruplar arasındaki dağılım					
	N	Ortanca değer	Ortalama±std değer	Chi-Square	P değeri
Doppler akımları normal	15	0,0	4,33±5,4	9,670	0,008
Arteryal sistem bozuk	22	7,5	21,68±30,9		
Venöz sistem bozuk	8	30,5	43,25±39,74		

*Kruskal-Wallis Test

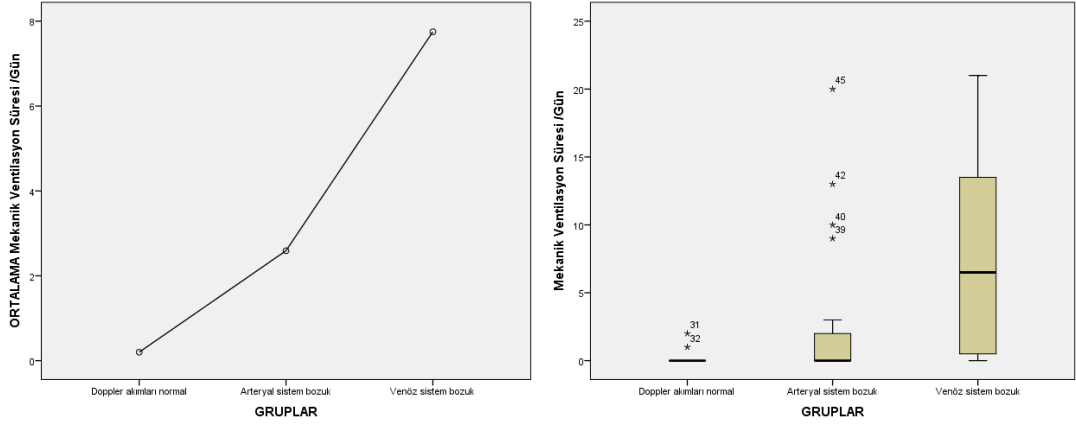
YBÜ'de kalış süresine göre arteryal sistemi bozuk olan grup ile doppleri normal olan ve venöz akımı bozuk gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p değeri 0,068 ve 0,081, Mann-Whitney U test). Doppler akımı normal ve venöz akımı bozuk olan grup arasında istatistiksel fark olup (p değeri 0,002) venöz akımı bozuk olan grubun YBÜ' de kalış süresi daha fazladır.

Tablo 23. Cinsiyet oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
CİNSİYET	Doppler akımları normal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Erkek	9	10	7	14
Kız	6	12	1	31
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri: 0,117).

Grafik 10. Mekanik Ventilasyon süresine göre grupların dağılımı



Tablo 24. Mekanik Ventilasyon süresine göre gruplar arasındaki dağılım

	N	Ortanca değer	Ortalama±std değer	Chi-Square	P değeri
Doppler akımları normal	15	0,0	0,2±0,56	10,680	0,005
Arteryal sistem bozuk	22	0,0	2,59±5,41		
Venöz sistem bozuk	8	6,5	7,75±7,88		

*Kruskal-Wallis Test

Mekanik ventilasyon süresine göre doppler akımı normal ve arteryal akımı bozuk olan grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri 0,221; Mann-Whitney U test). Venöz akımı bozuk olan grup ile doppler akımı normal ve arteryal akımı bozuk gruplar arasında istatistiksel fark olup (sırasıyla p değeri 0,002 ve 0,021; Mann-Whitney U test) venöz akımı bozuk olan grubun mekanik ventilasyon süresi iki gruba göre daha fazladır.

Tablo 25. RDS oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
RDS	Doppler akımlarınormal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	13	16	1	30
Var	2	6	7	15
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

RDS göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmış olup (p değeri: 0,001) doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru RDS oranı yükselmektedir. Doppler akımı normal olan ve arteryal akımı bozuk grupların RDS oranları arasında istatistiksel fark yoktur (p değeri 0,277). Venöz akımı bozuk olan grubun RDS oranı, arteryal akımı bozuk olan ve doppleri normal olan gruba göre daha fazladır (sırasıyla p değerleri 0,005 ve 0,001).

Tablo 26. NEK oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
NEK	Doppler Akımlarınormal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	15	20	5	40
Var	0	2	3	5
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

Doppler akımı normal grupta NEK bulunmamaktadır. NEK oranlarına göre doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru NEK oranları yükselmektedir (eğimde ki kare p değeri 0,011). Arteryal akımı bozuk olan ve venöz akımı bozuk olan iki grup arasında da NEK açısından fark saptanmamıştır (p değeri 0,102).

Tablo 27. İVH oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
İVH	Doppler akımlarınormal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	15	21	6	42
Var	0	1	2	3
TOPLAM	15	22	8	45

* Ki kare testi

Doppler akımı normal grupta İVH bulunmamaktadır. İVH oranlarına göre doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru İVH oranları yükselmektedir (p değeri 0,037). Venöz akımı bozuk ve arteryal akımı bozuk iki grubun İVH oranları arasında da istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (p değeri 0,166).

Tablo 28.Sepsis oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
SEPSİS	Doppler Akımlarınormal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar Bozuk	TOPLAM
Yok	14	18	5	37
Var	1	4	3	8
TOPLAM	15	22	8	45

*Ki kare testi

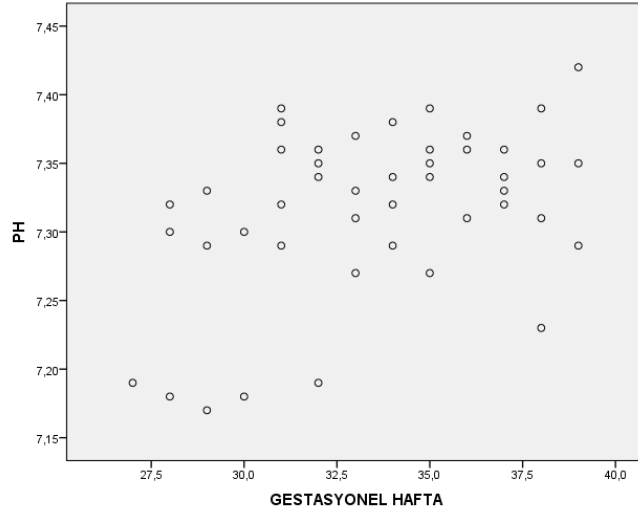
Sepsis oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p değeri 0,183).

Tablo 29. Preeklampsi oranlarına göre gruplar arasındaki dağılım				
Preeklampsi	Doppler akımlarınormal	Arteryal akımlar bozuk	Venöz akımlar bozuk	TOPLAM
Yok	10 (66,7)	9 (59,1)	6 (25,0)	25
Var	5 (33,3)	13(40,9)	2 (75,0)	20
TOPLAM	15	22	8	45

* Ki kare testi

Preeklampsi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p değeri 0,143).

Grafik 11. Gestasyonel hafta ile PH ilişkisi

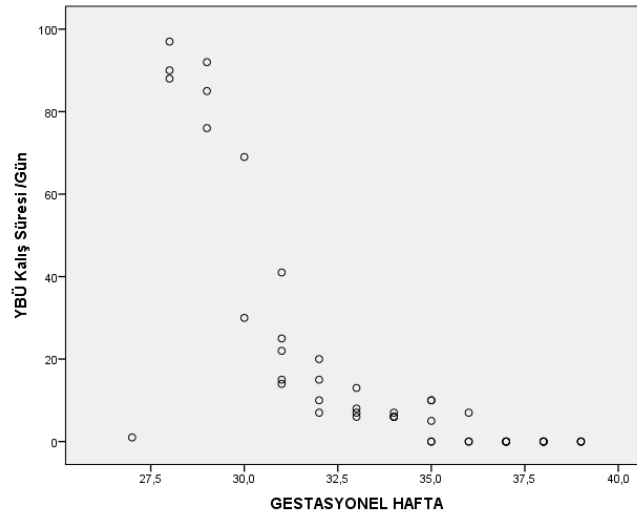


Tablo 30. Gestasyonel hafta ile PH ilişkisi

Gestasyonel hafta	PH	
	Pearson korelasyon	P değeri
	0,432	0,003

Gestasyonel hafta ile PH ilişkisi pozitif yönde olup, aralarında orta derecede güçlü bir ilişki mevcuttur. Gestasyonel hafta arttıkça PH da artmaktadır.

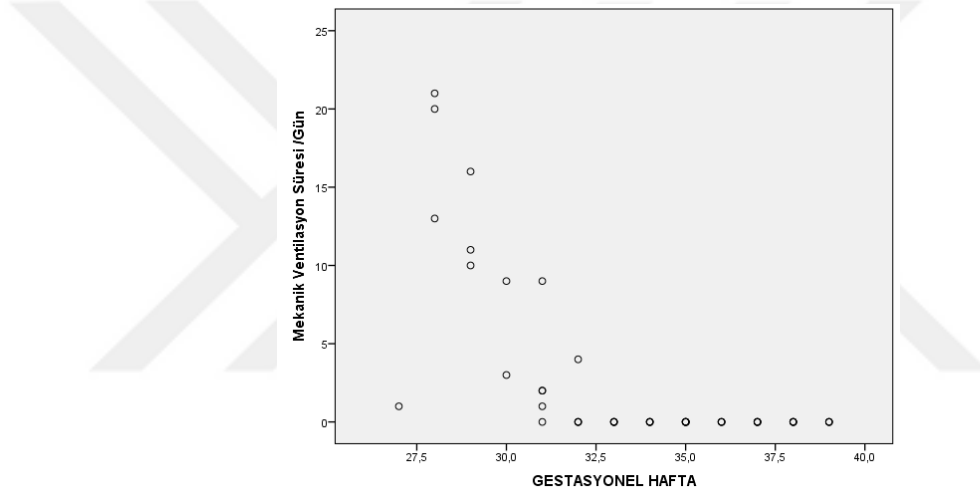
Grafik 12. Gestasyonel hafta ile YBÜ Kalış süresi ilişkisi



Tablo 31. Gestasyonel hafta ile YBÜ Kalış süresi ilişkisi		
	YBÜ Kalış süresi	
Gestasyonel hafta	Spearman korelasyon	P değeri
	-0,882	0,000

Gestasyonel hafta ile YBÜ Kalış süresi ilişkisi negatif yönde olup, aralarında çok güçlü bir ilişki mevcuttur. Gestasyonel hafta arttıkça YBÜ Kalış süresi azalmaktadır.

Grafik 13. Gestasyonel hafta ile mekanik ventilasyon süresi ilişkisi



Tablo 32. Gestasyonel hafta ile mekanik ventilasyon süresi ilişkisi		
	Mekanik Ventilasyon süresi	
Gestasyonel hafta	Spearman korelasyon	P değeri
	-0,790	0,000

Gestasyonel hafta ile mekanik ventilasyon süresi ilişkisi negatif yönde olup, aralarında çok güçlü bir ilişki mevcuttur. Gestasyonel hafta arttıkça mekanik ventilasyon süresi azalmaktadır.

Sadece arteriyel doppler bulgusunda bozulma olan grupta umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı görülmezken, orta serebral arter PI ve CPR'inde azalma olan ve duktus venozusunda PI ve S/A oranında artış olan 4 hastada AEDF görülmüştür. Duktus venozusunda anormal doppler bulgusu olan grubun %50'sinde

(4/8) AEDF tespit edilmiştir. UA'de ters diyastol sonu akım ise sadece venöz akımı bozuk grupta 1 fetüste görülmüştür.

Orta serebral arter PI ve CPR'da azalma, sadece arteriyel akımda bozulma olan grubun %50'sinde, venöz akımda bozulma olan grubun ise tamamında görülmüştür.



TARTIŞMA

İUGG ile komplike gebeliklerin izlemini değerlendiren çalışmalar oldukça heterojendir. Patofizyolojisinin anlaşılması ve kavranması da süregelen bir gelişim ve değişim içerisinde. Fetal büyüme kısıtlılığıyla ilgili dünyaca kabul görmüş kılavuzlar bulunmamaktadır ve preterm bir İUGG olan fetüsün doğum kararı obstetri için halen büyük bir soru işaretidir. Plasental yetmezliği olan İUGG fetüslerde, neonatal sonuçların ve doğumdaki PH'nin öngörülebilme şansını artırabilmek için birden fazla modalite kullanarak antenatal izlem yapılması gerekmektedir.(147)

Umbilikal arter direncinde artma, orta serebral arter direncinde azalma ve beyin venöz kan akımındaki artma beyin koruyucu etki ile karakterizedir. Bu “erken cevaplar” fizyolojik olarak, umbilikal arter diyastol sonu akımında kaybolma/ters dönme, inferior vena kava ve duktus venozus a dalgasında kaybolma/ters dönme ve umbilikal vende pulsasyon gibi geç başlangıçlı Doppler bozukluklarına dönüşür.(34, 146, 148). Bununla birlikte *Kessous ve arkadaşları* UA ve OSA ölçümlerinin perinatal sonuçlarla zayıf korelasyonda bulunduğunu göstermiştir. Bu da şunu göstermektedir ki, İUGG şüphesi olan fetüsün izleminde klinisyenin kararı birçok değişkenin etkisi altında kalacaktır.(149)

Ağır gelişme geriliği olan fetüslerde duktus venozus dalga formlarını değerlendiren ilk çalışma 1994 yılında *Kiserud ve arkadaşları* tarafınca yapılmıştır(36). Fetüse oksijen desteğinin sağlanabilmesi için, umbilikal dolaşımdaki bariz bozulmaya rağmen duktus venozustaki kan akımı olabildiğince uzun süre normal sınırlarda tutulur. Birçok çalışma da bu durumu desteklemektedir.(150-152) Sağlıklı fetüslerle karşılaştırıldığında İUGG fetüslerde duktus venozus şantındaki belirgin artış venöz dilatasyonla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, özellikle en ağır umbilikal hemodinamik bozukluğu olan ciddi İUGG’de duktus venozus şantının daha fazla, karaciğere umbilikal kan akımının daha az olduğunu göstermiştir(151,(153). İUGG fetüslerde duktus venozus şant oranındaki artma fetal distrese adaptasyonun genel mekanizması olarak gösterilmiştir.

Anormal duktus venozus dalga formları hipoksemik ve hipovolemik fetüslerde görülebilmektedir. Duktus venozusta a dalgasının kaybolması veya ters dönmesi kötü prognoz göstergesidir, yüksek oranda perinatal mortalite ve morbiditeyle birlikte. *Hecher ve arkadaşları* yaptığı çalışmada (34) duktus

venozusta akım kaybı veya ters dönme olan 8 fetüsten 5'inin doğduğu gün öldüğünü belirtmiştir. Duktus venozus dalga formlarında a dalgasının kaybolması veya ters dönmesiyle ilgili birçok çalışma yapılmış olmasıyla birlikte, duktus venozustaki sistolik ve diyastolik akım indeksleriyle yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bununla ilgili olarak, *Rizzo ve arkadaşları* (154) İUGG fetüslerde duktus venozusta tepe hızının ve sistolik/atrial tepe hızı oranının belirgin ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik/atrial oranı %95 güvenlik aralığı üzerinde olan olgularda perinatal sonuçların çok daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda doppler bulguları normal olan 15 (%33,3), sadece arteriyel doppler bulguları bozuk olan 22 (%48,8) , venöz doppler bulguları bozuk 8 (%17,7), toplamda 45 İUGG olan fetüs bulunmaktadır (**Tablo 1**). Venöz doppleri bozuk olan gruptaki fetüslerde duktus venozus pulsatilite indeksi ve sistolik/atrial oranı gestasyonel haftasına göre 95. persentilin üzerinde saptanmıştır ve bu grupta hiçbir fetüste a dalgasında kaybolma/ters dönme veya umbilikal vende pulsatilite oluşmamıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız ciddi fetal bozulmanın göstergesi olan a dalgasını değil, bir önceki aşama olan venöz doppler indekslerindeki bozulmayı ele almıştır ve perinatal sonuç parametreleriyle karşılaştırmıştır.

Gözlemsel ve randomize çalışmaların sonucunda İUGG ile komplike gebeliklerde kötü neonatal sonuçlara en çok katkıda bulunan faktör gestasyonel yaştır(145, 146, 148). 2000 yılında *Baschat ve arkadaşlarının* (148) yaptığı 121 İUGG olan fetüsü karşılaştıran bir çalışmada doğumdaki gestasyonel yaşın anormal venöz doppler bulgusu olan ve beyin koruyucu etki gelişmiş olan gruplarda, anormal umbilikal arter doppler bulgusu olan gruba göre daha düşük olduğu ve yine benzer şekilde doğum kilosu 3. persentilin altında olan yenidoğanların anormal venöz doppleri olan grupta daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda doğumdaki gebelik haftası ve yenidoğan ağırlığına göre değerlendirildiğinde sadece arteriyel sistemi bozuk olan ile venöz sistemi bozuk olan grup ve doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken; venöz sistemi bozuk olan grup ile doppler akımları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür($p<0,05$)(**Tablo 3 ve 12**). Doğumdaki ortalama gestasyonel haftalar ise doppleri normal olan grupta 35,2; arteriyel sistemi bozuk grupta 33,36; venöz sistemi bozuk grupta 30,88 olarak

bulunmuştur (**Grafik 1**). Doğumdaki ortalama yenidoğan kilosu ise sırasıyla 1901 gr; 1523 gr; 1142 gr olarak saptanmıştır(**Grafik 3**).

İUGG sahip fetüste doğum zamanı gestasyonel yaş, büyüme kısıtlılığının derecesi, tekrarlayan ultrasonlarda büyüme derecesi, amniotik sıvı volümü, doppler ultrason bulguları, NST ve maternal hastalığın durumuna göre değişmektedir. 2005 yılında *Baschat ve arkadaşları* (155) 32. haftadan önce doğan 300'ün üzerinde İUGG'ne sahip fetüste hayatta kalımı %80 olarak saptamış ve kişisel deneyimine göre müdahale eşiğini 29. hafta olarak belirlemiştir.

Fetal risk neonatal riski aşarsa doğum yaptırılır. Birçok fetüste bu riski değerlendirmek zordur. Erken doğum prematurite ile ilişkili komplikasyonlara, gecikmiş doğum ise perinatal asfiksi sonucu ölü doğum ve nörolojik sekellere yol açabilir. Agresif yönetim (kortikosteroid tedavisi sonrası doğum) ve takip yönetimini (yatak istirahatı, antihipertansif tedavi) değerlendiren 28-32. haftalar arasında ciddi preeklampatik hastalar arasında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada takip yönetimi yapılan grupta neonatal komplikasyon ve hastanede kalış süresinde azalma saptanmıştır.(156)

Baschat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada venöz bozukluğu olan fetüslerin fetal endikasyonla daha çok sezaryen ile doğurtulduğu ve preeklampsinin de bu fetüslerde yüksek oranda sezaryen endikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (148).

N. Giuliano ve arkadaşlarının (157) 2014'te yaptığı 375 fetüsten ve “<34 hafta”, “34-37 hafta”, “>37 hafta” olarak 3 gruptan oluşan randomize retrospektif çalışmada 34 haftanın altındaki hastaların %98'inin sezaryen ile doğum yaptığı bu değer de TRUFFLE çalışmasındaki (158) sonuçla benzer olduğu gösterildi.

Çalışmamızda sezaryen oranları normal dopplerden venöz sistemi bozuk olana doğru sırasıyla %66,6; %68; %87,5 olarak hesaplanmıştır ve doğum şeklinin sezaryen olup olmamasına göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır(**Tablo 10**) (p değeri: 0,527). Bununla birlikte fetal distress oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (eğimde ki kare p değeri 0,018), doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru fetal distress oranlarının yükseldiği görülmektedir. Doppler akımı normal ve arteriyal akımı bozuk gruplar arasında fark saptanmamıştır (p değeri 0,588). Venöz doppler

parametreleri bozuk olan grup (%75 (6/8)) ile hem doppler bulguları normal olan grup (%20 (3/15)) arasında hem de arteryel sistemi bozuk olan grup (%22,7 (5/22)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri sırasıyla 0,017; 0,015) **(Tablo 11).**

Hofstaatter ve arkadaşlarının (159) 1996'da yaptığı çalışmada 26 hastadan elde edilen anormal venöz doppler bulgularının 1.dk Apgar skoru hariç perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığı belirtilmemiştir. *Baschat ve arkadaşlarının*(148) çalışmasında ise doppler grupları arasında Apgar skorları açısından anlamlı farklılık bulunmama ile birlikte dopplerdeki bozukluklarının artmasıyla kord arter gazında anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Beyin koruyucu etkinin düşük arteryel PO2 değerleriyle, anormal venöz akım bulgularının da PH ve baz açığındaki düşüşle belirgin ilişkili olduğu saptanmıştır.

N. Giuliano ve arkadaşlarının (157) çalışmasında fetal PH, doğum şekli, 3. dakikadaki Apgar skoru açısından her üç grup (“<34 hafta”, “34-37 hafta”, “>37 hafta”) arasında anlamlı fark göstermiştir. 5. dakikadaki Apgar skorunun 7'nin altında olmasına göre de 34 haftanın altındaki grupla 34 haftanın üzerindeki her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Fetal hipoksemi ve asidemi derecesindeki artışla duktus venozus pulsatilite indeksinde artış ve atrial kontraksiyon velositesinde sıfıra doğru azalma veya çok ağır vakalarda tersine dönme söz konusu olmaktadır(160, 161). *Rizzo ve arkadaşları* (162) asidemiye, venöz dopplerdeki bütün bozulmalarla anlamlı olarak bağlantılı bulurken; hipoksemiye sadece duktus venozustaki sistolik/atrial oranı ve inferior vena kavadaki *preload* indeksiyle belirgin olarak ilişkili bulmuştur. Anormal umbilikal arter doppler bulguları olan İUGG fetüslerinde, inferior vena kava, duktus venozus ve umbilikal ven doppler parametrelerinin 7,2'nin altındaki umbilikal arter PH değeri için prediktif olduğu gösterilmiştir(163).

Bizim çalışmamızda 1.dk Apgar skorları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Doppler bulgusu normal olan grubun tamamında (%100) 5.dk Apgar skoru 6 ve üzerinde olup, arteryal (%77,2) ve venöz (%50) akımı bozuk olanların yüzdeleri arasında da farklılık saptanmamıştır (p değeri: 0,322) **(Tablo 13,14,15) (Grafik 4,5).**

Bu çalışmada umbilikal arter kan gazına göre arteriyel sistemi bozuk olan grup ile doppleri normal ve venöz sistemi bozuk olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken; venöz sistemi bozuk olanla doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Doppleri normal olan, arteriyel sistemi bozuk olan ve venöz sistemi bozuk olanlarda sırasıyla ortalama PH değerleri 7,34; 7,31; 7,26 (**Grafik 6**) (**Tablo 16**); kan gazında asidoz görülme oranı ise doppleri normal olanların tamamında (asidoz yok) kan gazı normal olup, arteriyel (%9,09) ve venöz (%37,5) akımı bozuk olanların yüzdeleri arasında da farklılık saptanmadı (p değeri: 0,196) (**Tablo 17**).

Doğumdaki gestasyonel hafta ile kordon arter PH ilişkisi ise pozitif yönde saptanmıştır ve aralarında orta derecede güçlü bir ilişki mevcuttur. Çalışmamızdaki fetüslerde gestasyonel hafta arttıkça PH'in da arttığı gösterilmiştir(**Tablo 29**) (**Grafik 11**).

Çalışmamızdaki umbilikal arter ortalama PO₂ değeri doppler gruplarında sırasıyla 20,24±2,61; 18,10±4,51; 13,11±3,36 idi ve venöz akımı bozuk olan grubun PO₂ değeri doppleri normal ve arteriyel akımı bozuk olan gruba göre daha düşük saptandı (**Tablo 19**, **Grafik 8**).

Çalışmamızdaki umbilikal arter ortalama PCO₂ değeri doppler gruplarında sırasıyla 42,28±4,10; 46,76±5,98; 52,40±7,01 idi ve venöz akımı bozuk olan grubun PCO₂ değeri doppleri normal gruba göre daha yüksek saptandı(**Tablo 18**) (**Grafik 7**).

Figueras ve arkadaşlarının (164) yaptığı bir çalışmada anormal duktus venozus dalga formunun yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatış, major neonatal morbidite, neonatal entubasyon ihtiyacı ve 7,1' in altında umbilikal arter PH değeri için prediktif değerleri sırasıyla 81,5%; 26%; 48% ve 55% olarak bildirilmiştir. *Baschat ve arkadaşları* da(148) doppler indeksleri ve perinatal sonuçlar arasındaki istatistiksel olarak tek anlamlı ilişkinin duktus venozus akımı ile fetal ölüm arasında olduğunu göstermiştir. Duktus venozusta ters akım varlığının yüksek perinatal mortalite ile ilişkili olduğunu birçok çalışma ve bilim adamı ortaya koymuştur (34, 132, 138, 165).

Çalışmamızda doppler bulgusu normal olan grup ve arteriyel sistemi bozuk olan grupta neonatal ölüm görülmemiştir. Venöz doppler bulgusu bozuk olan grupta

ise 2 adet neonatal ölüm (grubun %75'i) saptanmıştır. bununla birlikte grupların hiçbirisinde intrauterin kayıp görülmemiştir (**Tablo 20**).

Baschat ve arkadaşlarının (148) yaptığı çalışmada beyin koruyucu etki gelişmiş grup ve venöz sistemi bozuk olan gruptaki yenidoğanların büyük kısmının yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildiği ve yoğun bakımda kalma süresi en uzun olan bebeklerin doğumdaki gestasyonel yaşları daha küçük olan anormal duktus venozus doppleri olan gruptan olduğu bildirilmiştir. Uzun süre mekanik ventilasyon gerektiren respiratuar komplikasyonlar ve dolaşım yetmezliği anormal duktus venozus grubunda en çok görülmüş ve intraventriküler hemoraji sıklığı da beyin koruyucu etki olan grup ve anormal duktus venozus grubunda daha çok saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan multiregresyon analiz sonucunda bütün postpartum komplikasyonlar için en güçlü ilişkiyi doğumdaki gestasyonel yaş göstermiştir. Bu ilişki en kuvvetli RDS için, en zayıf olarak ise İVH veya NEK gelişimi için görülmüştür.

Çalışmamızda venöz sisteminde bozulma olan grubun tamamında (%100; 8/8) YBÜ ihtiyacı görülmüştür. Doppler bulgusu normal (%46,6; 7/15) ve arteryel akımı bozuk (%72,7; 16/22) olan grupların arasında farklılık saptanmamıştır (p: 0,109) (**Tablo 21**).

YBÜ' de kalış süresine göre arteryel sistemi bozuk grup (ortalama 21,68±30,9 gün) ile doppleri normal olan ve venöz akımı bozuk gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p değeri 0,068 ve 0,081, Mann-Whitney U test). Doppler akımı normal (ortalama 4,33±5,4 gün) ve venöz akımı bozuk olan grup arasında istatistiksel fark olup (p değeri 0,002) venöz akımı bozuk olan grubun (ortalama 43,25±39,74 gün) YBÜ' de kalış süresi daha fazladır (**Tablo 22, Grafik 9**).

Çalışmamızdaki yenidoğanlarda mekanik ventilasyon süresine göre venöz akımı bozuk olan grup ile doppler akımı normal (0,2±0,56 gün) ve arteryel akımı bozuk (2,59±5,41 gün) gruplar arasında istatistiksel fark olup (sırasıyla p değeri 0,002 ve 0,021 Mann-Whitney U test) venöz akımı bozuk olan grubun mekanik ventilasyon süresi (7,75±7,88 gün) iki gruba göre daha fazladır (**Tablo 24, Grafik 10**).

Çalışmamızdaki infantlarda doğumdaki gestasyonel hafta ile YBÜ’de kalış ve mekanik ventilasyon süresi arasında negatif yönde çok güçlü bir ilişki saptanmış olup gestasyonel hafta arttıkça YBÜ’de kalış ve mekanik ventilasyon süresinin azaldığı gösterilmiştir (**Tablo 30,31**) (**Grafik 12,13**).

RDS, bronkopulmoner displazi, İVH gibi neonatal komplikasyonların primerbelirleyicisi gestasyonel yaştır. Diğer faktörler ise doğum ağırlığı ve gelişme geriliğindedir. Arteryal redistribüsyon ve beyin koruyucu etki perinatal morbiditede anlamlı risk artışına yol açmamaktadır. Duktus venosus doppler indekslerinde 2 SD üzerinde artış neonatal komplikasyonlarda 3 kat, daha ileri bozulmada neonatal komplikasyonlarda 11 kat artışa yol açmaktadır. Fetal asidemi ve majör neonatal komplikasyonlar uzun dönemde nörolojik ve psikomotor gelişimi önemli derecede etkilemektedir (145, 146).

Çalışmamızda RDS gelişip gelişmemesine göre gruplar arasında istatistiksel fark saptanmış olup (p değeri: 0,001) doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru RDS oranı yükselmektedir (Sırasıyla %13,3(2/15); %27,2(6/22); %87,5(7/8)) (**Tablo 25**). Doppler akımı normal olan ve arteryal akımı bozuk grupların RDS oranları arasında istatistiksel fark yoktur (p değeri 0,277). Venöz akımı bozuk olan grubun RDS oranı, arteryal akımı bozuk olan ve doppleri normal olan gruba göre daha fazladır (sırasıyla p değerleri 0,005 ve 0,001).

Bu çalışmamızda doppler bulguları normal olan yenidoğanların hiçbirisinde NEK, İVH ve sepsis gelişmemiştir. Doppler akımı normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru NEK (sırasıyla 0/15; %9 (2/22); %37,5(3/8)) ve İVH (sırasıyla 0/15; %4,5 (1/22); %25(2/8)) oranları yükselmektedir (sırasıyla p değeri 0,011; 0,037). Arteryal akımı bozuk olan ve venöz akımı bozuk olan iki grup arasında da NEK ve İVH açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla p değeri 0,102; 0,166). Sepsis açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p değeri 0,183) (**Tablo 26, 27, 28**).

Ferrazzi ve arkadaşlarının(150) çalışmasında anormal fetal kalp atım paterni gösteren fetüslerin %50’den fazlasında doppler bozukluğu görülmediğini belirtmiştir. *N. Giuliano ve arkadaşları*(157) ise büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde anormal bilgisayarlı kardiyotokografi paternlerinin doppler bozuklukları ile korele olabileceğini göstermiştir.

Obstetri pratiğinde fetal iyilik halini saptamada ilk kullanılan testlerden biri fetal kalp atım analizidir. NST intrinsek kardiyak aktivitenin santral ve otonomik kontrolünü değerlendirmede kullanılır. Vazomotor merkezin regülasyonu ve gebelik haftası ilerledikçe vagal aktivitenin artması ile fetal kalp hızı azalır, santral olgunlaşmanın artması ile kısa ve uzun dönem varyabilite artar. Bu olaylar yaklaşık gebeligin 32. haftasında tamamlanır ve fetüslerin %80’de bu haftada NST reaktiftir. Fetal kalp atım parametresi gestasyonel yaş, fetal santral sinir sisteminin maturasyon derecesi, amniotik sıvı, maternal durum ve kullanılan ilaçlardan etkilenir. Normal reaktif bir NST fetal iyilik halinin oluşu ve hipokseminin olmayışı için kuvvetli bir kanıtken, nonreaktif bir NST özellikle de İUGG’ li fetüslerde nonspesifik bir bulgudur. Diğer fetal iyilik testleri normal iken izole NST’ de patoloji olası değildir(166).

Çalışmamızda NST trasesinde deselerasyon ve nonreaktivite görülme oranları doppleri normal olan gruptan venöz akımı bozuk olan gruba doğru artarken, reaktivite oranı azalmaktadır (eğimde ki kare p değeri 0,002). Venöz sistemi bozuk olan grup ile doppler akımı normal olan grup ve arteryal sistemi bozuk olan grup arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri sırasıyla 0,008; 0,02) (**Tablo 9**).

Amniotik sıvı plasental fonksiyon ve fetal iyilik halinin indirekt yoldandegerlendirme imkanı sunar. Plasental disfonksiyon ve fetal hipoksemi sonucunda kanın redistribüsyonu ile böbreklere giden kanın azalması sonucu oligohidramnios gelişir.(167)

İUGG’ne oligohidramniozun eşlik etmesininperinatal mortalite riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (168). *Chauhan ve arkadaşlarının* yaptığı bir metaanalize göre İUGG’ne sahip fetüsdeoligohidramnios bulunması durumunda anormal NST, düşük Apgar skoru, mekonyum aspirasyonu, fetal strese bağlı sezeryan riski artarken, asidoz ile ilişki saptanmamıştır (169).

Çalışmamızda doppleri normal olan grupta %33,3 (5/15), arteryel sistemi bozuk olan grupta %40,9 (9/22) ve venöz doppleri bozuk olan grupta %75 (6/8) oranında oligohidroamnios görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmış olup (p değeri: 0,038), doppleri normal olan gruptan venöz sistemi bozuk gruba oligohidramnios oranlarının arttığı saptanmıştır. Buna göre arteryal akımı bozuk grup

ile doppleri normal ve venöz akımı bozuk grup arasında istatistiksel fark olmayıp (p değeri sırasıyla 0,401 ve 0,071), venöz akımı bozuk grubun oligohidramnios oranı doppleri normal gruba göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (p değeri 0,039) **(Tablo 8)**.



SONUÇ

Plasental yetmezliğin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan ağır intrauterin gelişme geriliği, fetal iyilik halinde ciddi bir bozulma ile karakterizedir ve biyofizik profil, Doppler akım hızı dalga formları ve fetal kalp hızı değişkenlerindeki progresif bozulmalarla kendini göstermektedir (150, 152, 170).

Çok erken bir haftada verilecek klinik kararlar ile ilgili olarak, çok preterm doğumla ilişkili yüksek oranda oluşabilecek neonatal komplikasyonlar açısından bakıldığında anormal arteriyel doppler bulguları tolere edilebilmektedir(127, 128). Bu anormal doppler bulguları belirgin bir bozulma olmaksızın kayda değer birkaç hafta persiste edebilmektedir(150, 152, 170). Erken gestasyonel haftalarda doğum için optimal zamana karar vermek oldukça zordur. Bu durumlarda klinisyen irreversibl fetal hasar oluşacak noktaya gelmeden, fetal maturiteyi sağlayabilmek adına gebeliğin bir süre daha devam etmesine isteyebilmektedir(171, 172).

Çalışmamızda doppler bulgusu normal olan grup ve arteriyel sistemi bozuk olan grupta neonatal ölüm görülmemiştir. Venöz doppler bulgusu bozuk olan grupta ise 2 adet neonatal ölüm (grubun %75'i) saptanmıştır. bununla birlikte grupların hiçbirisinde intrauterin kayıp görülmemiştir.

Çalışmamızda umbilikal arter PH değerleri açısından venöz doppler parametreleri bozuk olan grupla doppler akımı normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Doppleri normal olanların tamamında kan gazı normal idi (asidoz yok). Toplamda 45 hastanın 5 (%11,1) tanesinde asidoz gelişmiş olup, bunların 2'si (%9,09) arteriyel ve 3'ü (%37,5) venöz sistemi bozuk olan gruba aitti. Arteriyel sistemi bozuk olan grupla venöz sistemi bozuk olan grup arasında farklılık saptanmadı (p değeri: 0,196).

Çalışmamızda fetal distress nedeniyle acil sezeryan olan vakalarda venöz doppler parametreleri bozuk olan grup ile hem arteriyel sistemi bozuk hem de doppler akımları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir. 45 olgudan 14 tanesi (%31,1) fetal distress nedeniyle acil sezeryana alındı. Fetal distrese bağlı sezeryan oranını venöz doppler parametreleri bozuk olan grupta %75 (6/8), arteriyel sistemi bozuk olan grupta %22,7 (5/22), doppler akımları normal olan grupta %20 (3/15) saptadık.

Çalışmamızda venöz sistemi bozuk olan grupta doğumdaki gebelik haftası ortalama 30,8, doğum ağırlığı 1142 gr, arteryal sistemi bozuk olan grupta doğumdaki gebelik haftası 33,3, doğum ağırlığı 1523 gr, doppler akımları normal olan grupta doğumdaki gebelik haftası 35,7, doğum ağırlığı 1901 gr olarak saptadık. Doğumdaki gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre venöz doppler parametreleri bozuk olan grup ile doppler akımları normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir.

Çalışmamızdaki infantlarda doğumdaki gestasyonel hafta ile umbilikal arter PH arasında pozitif; YBÜ'de kalış ve mekanik ventilasyon süresi ile negatif yönde ilişki olduğu görülmüş olup YBÜ ve mekanik ventilasyon ile güçlü ilişkide olduğu gösterilmiştir. YBÜ'de kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi sırasıyla venöz sistemi bozuk olan grupta 43,2/7,7 gün; arteryel sistemi bozuk olan grupta 21,6/2,5 gün; doppler bulgusu normal olan grupta 4,3/0,2 gün olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmamızda umbilikal arter, orta serebral arter ve duktus venozus akımlarının doppler bulguları normalden venöz sistemde bozulmaya doğru progresyon gösterdikçe doğumdaki gebelik haftasında ve doğum ağırlığında azalma, umbilikal arter kan gazında asidoz ve mortalitede artma, fetal distresse bağlı sezaryen oranında artma, yenidoğan dönemi morbiditesinde artma (RDS, mekanik ventilasyon, NEK, İVH, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı,vs.), NST reaktivitesinde ve amniotik sıvı indeksinde azalma saptadık. Ek olarak doğumdaki gebelik haftasının umbilikal arter PH değeri ile pozitif, yenidoğan YBÜ yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık.

REFERANSLAR

1. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine C. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-8.
2. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):490-6.
3. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):270-83.
4. Steven G. Gabbe ea. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Sixth Edition.* 6th ed. Steven G. Gabbe JRN, Joe Leigh Simpson, Mark B. Landon, Henry L. Galan, Eric R. M. Jauniaux, Deborah A. Driscoll, editor 2012.
5. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010;157(5):733-9 e1.
6. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):295-302.
7. Brar HS, Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol.* 1988;12(1):2-10.
8. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6579):1051-3.
9. 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;93(10):1049-59.
10. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006;27(9-10):939-58.
11. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy.* 2011;2011:640715.
12. Baschat AA, Odibo AO. Timing of delivery in fetal growth restriction and childhood development: some uncertainties remain. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):2-3.
13. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087.
14. Radulescu L, Ferechide D, Popa F. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2013;6(1):38-9.
15. Radon-Pokracka M, Huras H, Jach R. [Intrauterine growth restriction--diagnosis and treatment]. *Przegl Lek.* 2015;72(7):376-82.

16. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):895-910.
17. Al-Gubory KH. Multiple exposures to environmental pollutants and oxidative stress: Is there a sex specific risk of developmental complications for fetuses? *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(4):351-64.
18. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
19. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71(2):159-63.
20. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122-33.
21. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline No. 31. . 2013.
22. Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;109(1):166-76.
23. 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.
24. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):624-32.
25. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):598-604.
26. Robert K. Creasy RR, Jay D. Iams, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore, Michael F. Greene. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 7th Edition. 2014.
27. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Effect of gestational age on fetal and intervillous blood gas and acid-base values in human pregnancy. *Fetal Ther*. 1986;1(4):168-75.
28. Wilkening RB, Meschia G. Effect of umbilical blood flow on transplacental diffusion of ethanol and oxygen. *Am J Physiol*. 1989;256(3 Pt 2):H813-20.
29. Sheldon RE, Peeters LL, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135(8):1071-8.
30. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(3):233-9.
31. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med*. 1991;19(1-2):21-6.
32. 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;8(2):82-6.

33. Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans AT, 3rd. Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus: is it a marker of chronic hypoxia? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):820-5.
34. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129-38.
35. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1979;237(6):H724-9.
36. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(2):109-14.
37. Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schroder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):943-9.
38. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
39. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):155-9.
40. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-14.
41. Siauve N, Chalouhi GE, Deloison B, Alison M, Clement O, Ville Y, et al. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S103-14.
42. Veerbeek JH, Nikkels PG, Torrance HL, Gravesteyn J, Post Uiterweer ED, Derks JB, et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension. *Placenta.* 2014;35(9):696-701.
43. Mando C, Razini P, Novielli C, Anelli GM, Belicchi M, Erratico S, et al. Impaired Angiogenic Potential of Human Placental Mesenchymal Stromal Cells in Intrauterine Growth Restriction. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(4):451-63.
44. Calcaterra F, Taddeo A, Colombo E, Cappelletti M, Martinelli A, Calabrese S, et al. Reduction of maternal circulating endothelial progenitor cells in human pregnancies with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2014;35(7):431-6.
45. Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S123-30.
46. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):228-35.
47. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):950-5.

48. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(1):13-8.
49. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1984;64(3):319-25.
50. Plouin PF, Breart G, Rabarison Y, Rumeau-Rouquette C, Sureau C, Menard J. Fetal growth retardation in gestational hypertension: relationships with blood pressure levels and the time of onset of hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983;16(4):253-62.
51. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-77.
52. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280.
53. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1108-11.
54. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):694-708.
55. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics.* 1987;80(4):502-11.
56. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):625-30.
57. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA.* 2003;290(22):2996-9.
58. Centers for Disease C, Prevention. Alcohol consumption among women who are pregnant or who might become pregnant--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(50):1178-81.
59. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age. *Epidemiology.* 1995;6(6):591-7.
60. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):916-24.
61. National Institutes of Health Consensus Development P. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):144-50.
62. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res.* 1975;9(2):70-6.
63. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res.* 2004;95(1):106-15.
64. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1773-8.

65. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):547-55.
66. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):976-80.
67. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.
68. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med.* 1997;16(1):13-6.
69. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35(1):99-107.
70. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 1998;33(4):580-5.
71. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(4):345-78.
72. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulmer JN, Cutts F, Peshu N, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 2001;6(10):770-8.
73. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):164-74.
74. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol.* 2001;72(11):1491-7.
75. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Vaisrub N, Dooley SL, Socol ML. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(8):1105-10.
76. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):463-7.
77. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81(1):43-9.
78. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94(8):1120-32.
79. Crane JP, Tomich PG, Kopta M. Ultrasonic growth patterns in normal and discordant twins. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):678-83.
80. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1049-57.
81. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(7):529-34.

82. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. *Pediatr Clin North Am.* 1970;17(1):25-42.
83. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):299-306.
84. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):332-7.
85. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the ultrasound location of placental site in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979;86(11):846-8.
86. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):330 e1-5.
87. Brasel JA, Winick M. Maternal nutrition and prenatal growth. Experimental studies of effects of maternal undernutrition on fetal and placental growth. *Arch Dis Child.* 1972;47(254):479-85.
88. Velasco EG, Brasel JA, Sigulem DM, Rosso P, Winick M. Effects of vascular insufficiency on placental ribonuclease activity in the rat. *J Nutr.* 1973;103(2):213-7.
89. Hohenauer L, Oh W. Body composition in experimental intrauterine growth retardation in the rat. *J Nutr.* 1969;99(1):23-6.
90. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 Pt 1):1535-41; discussion 41-2.
91. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):257-69.
92. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 1):758-62.
93. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):499-507.
94. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1042-9.
95. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1213-8.
96. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-8.
97. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):566-72.

98. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):52-8.
99. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG.* 2015;122(8):1062-72.
100. Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2017;54:117-24.
101. Starcevic M, Predojevic M, Butorac D, Tumbri J, Konjevoda P, Kadic AS. Early functional and morphological brain disturbances in late-onset intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev.* 2016;93:33-8.
102. Ohshima M, Coq JO, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, et al. Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. *Sci Rep.* 2016;6:39377.
103. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Gomez O, Sitges M, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):552 e1- e22.
104. Niewiadomska-Jarosik K, Zamojska J, Zamecznik A, Wosiak A, Jarosik P, Stanczyk J. Myocardial dysfunction in children with intrauterine growth restriction: an echocardiographic study. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(1):36-9.
105. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90 Suppl 1:S42-4.
106. F. Gary Cunningham KJL, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. *Williams Obstetrics, Twenty-Third Edition* 2013.
107. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):904-12.
108. Beth M. Kline-Fath DIB, Ray Bahado-Singh. *Fundamental and Advanced Fetal Imaging and MRI: Wolters Kluwer Health; 2015.*
109. Matsumoto S. [Studies on menstruation disorders]. *J Jpn Obstet Gynecol Soc.* 1962;14:523-41.
110. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):903-8.
111. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(4):309-17.
112. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(6):648-51.
113. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):643-8.

114. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):708-12.
115. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS. Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):438-43.
116. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
117. Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, et al. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):442-8.
118. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, et al. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):42-7.
119. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):204-13.
120. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
121. Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):856-60.
122. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J.* 1977;2(6100):1450-1.
123. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(1):39-45.
124. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(1):31-8.
125. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(4):271-86.
126. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):1055-60.
127. Bilardo CM, Nicolaidis KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):115-20.
128. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *N Engl J Med.* 1993;328(10):692-6.
129. Khare M, Paul S, Konje JC. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):922-8.
130. 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;192(3):937-44.

131. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):162-9.
132. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(4):262-7.
133. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler--linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol.* 1987;13(6):329-37.
134. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):456-61.
135. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):894-9.
136. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):618-26.
137. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233-39.
138. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet.* 1991;338(8780):1412-4.
139. Acharya G, Kiserud T. Pulsations of the ductus venosus blood velocity and diameter are more pronounced at the outlet than at the inlet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;84(2):149-54.
140. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(7):890-8.
141. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 Pt 1):10-4.
142. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Camerini I, Orsenigo F, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):166-70.
143. Dicke JM, Huettner P, Yan S, Odibo A, Kraus FT. Umbilical artery Doppler indices in small for gestational age fetuses: correlation with adverse outcomes and placental abnormalities. *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1603-10.
144. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-61.

145. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-25.
146. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):111-8.
147. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6.
148. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13.
149. Kessous R, Aricha-Tamir B, Weintraub AY, Sheiner E, Hershkovitz R. Umbilical artery peak systolic velocity measurements for prediction of perinatal outcome among IUGR fetuses. *J Clin Ultrasound.* 2014;42(7):405-10.
150. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-6.
151. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):143-9.
152. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
153. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1347-58.
154. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1271-80.
155. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):877-87.
156. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):818-22.
157. Giuliano N, Annunziata ML, Tagliaferri S, Esposito FG, Imperato OC, Campanile M, et al. IUGR management: new perspectives. *J Pregnancy.* 2014;2014:620976.
158. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-8.

159. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Dubiel M, Marsal K. Ductus venosus velocimetry in high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;70(2):135-40.
160. Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(1):68-83.
161. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):10-5.
162. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(6):401-10.
163. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):277-84.
164. Figueras F, Martinez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):250-5.
165. Indik JH, Chen V, Reed KL. Association of umbilical venous with inferior vena cava blood flow velocities. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):551-7.
166. Bulletins ACoP. ACOG Practice Bulletin. No. 62: Intrapartum fetal heart rate monitoring. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1161-9.
167. Manning FA, Platt LD, Sipes L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(6):787-95.
168. FW. K. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993:240-249 1993.
169. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1473-8.
170. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
171. Romero R, Kalache KD, Kadar N. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):118-21.
172. Visser GH, Stigter RH, Bruinse HW. Management of the growth-retarded fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42 Suppl:S73-8.