

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**Başkan: Prof. Dr. İSMAİL METE İTİL**

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANAN  
GEBELERDE PERİNATAL MORBİDİTE VE  
MORTALİTENİN ÖNGÖRÜLMESİNDE FETAL AORTİK  
İSTMUS DOPPLER AKIMLARININ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

**Dr. KHALİL ABDELRAZZAQ**

TEZ DANIŞMANI

**Doç. Dr. FUAT AKERCAN**

**İZMİR-2011**

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**Başkan: Prof. Dr. İSMAİL METE İTİL**

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANAN  
GEBELERDE PERİNATAL MORBİDİTE VE  
MORTALİTENİN ÖNGÖRÜLMESİNDE FETAL AORTİK  
İSTMUS DOPPLER AKIMLARININ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

**Dr. KHALİL ABDELRAZZAQ**

TEZ DANIŞMANI

**Doç. Dr. FUAT AKERCAN**

**İZMİR-2011**

## önsöz

*Ihtisasım boyunca iyi yetişmem için bana her konuda destek veren, bilgi ve deneyimlerini aktaran başta ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Mete İTİL olmak üzere kliniğimizin tüm hocalarına teşekkürü bir borç bilirim.*

*Ihtisas eğitimim ve tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm, bilimsel yardımının yanı sıra dostluğunu esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fuat AKERCAN'a teşekkür ederim.*

*Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarından dolayı kliniğimizin perinatoloji ünitesinden Sayın Prof. Dr. Sermet SAĞOL, Prof. Dr. Mert KAZANDI, Uzm. Dr. Özgür YENİEL ve Uzm. Dr. Mete ERGENOĞLU'ya teşekkür ederim.*

*Birlikte çalıştığımız süre boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Khalil ABDELRAZZAQ*

## **İÇİNDEKİLER**

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b>Önsöz.....</b>             | <b>3</b>  |
| <b>Giriş ve Amaç.....</b>     | <b>6</b>  |
| <b>Genel bilgiler.....</b>    | <b>9</b>  |
| <b>Materyal Ve Metod.....</b> | <b>44</b> |
| <b>Bulgular.....</b>          | <b>47</b> |
| <b>Tartışma.....</b>          | <b>63</b> |
| <b>Sonuç.....</b>             | <b>72</b> |
| <b>Kaynaklar .....</b>        | <b>74</b> |

## **Kısaltmalar:**

*ACOG: The American College Of Obstetricians And Gynaecologists*

*AREDV: end-diyastolik akım kaybı veya ters akım*

*Aoİ: aortik istmus*

*CRL: baş-popo uzunluğu*

*FBP: fetal biyofizik profil*

*İFİ: istmik flow indeks*

*İUGG: intrauterin gelişme geriliği*

*İVH: intraventriküler hemoraji*

*NEC: nekrotizan enterokolit*

*NST: nonstress test*

*PI: pulsatilite indeks RI: resistans indeks*

*RDS: respiratuar distress sendromu*

*SAT: son adet tarihi*

*SGA: gestasyonel yaş için küçük*

## GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme; genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyeli ile bunun fetal, plasental ve maternal faktörlerle modülasyonuna bağlı bir süreçtir (1,2). Sağlıklı bir annede genetik olarak normal bir fetüs ve plasentanın başarılı implantasyonu büyük olasılıkla sağlıklı bir bebekle sonuçlanacaktır (1). Bu faktörlerin herhangi birinde veya kombine bozukluk durumunda kötü gebelik sonuçları ve/veya intrauterin gelişme geriliği (İUGG) meydana gelebilir (1).

*The American College Of Obstetricians And Gynaecologists (ACOG)* İUGG'ı tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10 persantil altında olması olarak tanımlamaktadır (2). Tahmini doğum ağırlığı 10 persantil altında olan fetüslerin % 50-70 'i ebeveynlerin yapısal ve etnik özelliklerine göre normal büyüme paternine sahip fakat yapısal olarak küçük fetüslerdir ve İUGG olarak sınıflandırılmaları aslında iyatrojenik prematürite riskini arttırmaktadır (2,3).

İUGG perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olup diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sekellerle ilişkilidir (2). İntrauterin ölümlerin %52'sinin ve perinatal mortalitenin %10'unun İUGG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Modern perinatolojinin amacı uygun izlem ve zamanında müdahaleyi sağlamak ve daha fazla fetal hasarı engellemek için İUGG olan fetüsleri erken dönemde tespit etmek olmalıdır. Gebelik sonuçları etiyojiye bağlı olduğundan sonraki ilk adım; İUGG şüphesi olan annelerde altta yatan nedeni belirlemek olmalıdır (1).

Etkin intrauterin tedavi olmadığından etkilenmiş fetüslerde doğum zamanlaması antenatal izlemde kritik öneme sahiptir (5,6). Tedavinin ana amacı; gebeliğin uzatılmasıyla meydana gelebilecek intrauterin ölüm ve geri dönüşümsüz çoklu organ disfonksiyonu risklerinin preterm doğum risklerinden fazla olduğunda doğumu gerçekleştirmektir (5) .

Randomize ve gözlemsel çalışmalar sonucunda kötü perinatal sonuçları belirlemede bağımsız en önemli faktör gestasyonel yaş olup en büyük risk 32-34. haftadan önce olan doğumlardadır (1).

İUGG nedenleri; fetal, plasental ve maternal nedenler olarak üç kategoride incelenir. İUGG olgularının büyük çoğunluğunda ana neden klasik uteroplental yetmezliktir (1,2). Plasental İUGG'nin patofizyolojisini anlamak için normal plasental gelişim ve fetal büyüme sürecini bilmek gerekir (7,8).

Intrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir.

Gebelikte maternal dolaşımla intervillöz alan arasındaki ilişkiyi spiral arterler sağlar. Spiral arterlerde önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve kan akımı on kez artarak fetüs ve plasentanın metabolik ihtiyaçlarını karşılar. Birinci trimesterde trofoblastların etkin invazyonu ile küçük musküler spiral arterlerin büyük vasküler yapılar haline dönüşmesi uteroplental dolaşımı düşük rezistanslı yüksek kapasiteli sistem haline getirir. Vasküler rezistanstaki azalma diyastolde kan akımının artışına yol açar. (9,10,1). İUGG bu fizyolojik sürecin bozulmasıyla ortaya çıkar. Musküler spiral arterler intervillöz kan akımının artışına izin vermez ve preeklampsi ve İUGG'e yol açan olayları başlatır (9). Maternal spiral arterlere bozulmuş trofoblastik invazyon; preeklampsi, İUGG, intrauterin ölüm ve ablasyo plasenta ile yakından ilişkilidir .

İUGG'ine eşlik eden uteroplental, umbilikal ve fetal dolaşım anomaliklerini saptamak için bir çok araştırmacı invazif ve noninvaziv yöntemler kullanmıştır (11,12).

Doppler ultrasonografi yapılarak fetal hipoksemi varlığı ve ciddiyeti ile perinatal sonuçlar doğru olarak saptanabilmektedir. Doppler ultrason, uteroplental dolaşım boyunca kan akımını noninvaziv olarak saptama imkanı sağlayan ultrason tekniğidir. Doppler ultrasonun noninvaziv, kolay ve tekrarlanabilir olması nedeniyle son yıllarda kullanımını belirgin olarak artmıştır. Doppler ultrason İUGG'nin antenatal doğru

tanımlanmasına, zamanında müdahale ile mortalite ve morbiditede azalmaya neden olur (13).

Fetal biyofizik profili(FBP), nonstress test (NST), arteryal ve venöz doppler erken başlangıçlı İUGG'de fetal riski saptama ve gebeliği güvenli olarak uzatmada sinerjik etkili görünmektedir (14).

İUGG olan preterm fetüslerde progresif anormal doppler bulguları artmış perinatal mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Neonatal morbidite primer olarak prematürite derecesi ile belirlense de, ölü doğum ve asidemi riski venöz doppler bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle arteryal ve venöz sistemleri içeren çok damarlı doppler çalışmaları İUGG olan preterm fetüslerde kritik sonuçları tahmin edebilmek için yapılmalıdır (15).

Aortik istmus (Aoİ) segmenti; sol subklavian arterin arkus aortadaki orijini ile duktus arteriosus'un inen aortaya bağlandığı yer arasında kalan ve sağ ile sol ventrikülün beslediği ve paralel olarak çalışan bu iki dolaşım sistemi arasındaki tek arteryal bağlantıdır. Aortik istmus kan akımı her iki ventrikülün output balansını ve primer olarak plasental ile serebral dolaşım dirençleri arasındaki farkı yansıtır (5). Arteryal ile venöz doppler arasında bir geçiş damarı olan Aoİ'un anormal doppler kan akım paterninin İUGG'de tablonun periferik arteryal dolaşımdaki direnç değişiklikleri (santral sinir sistem dekompanzasyonu) ile santral venöz basıncın artışı (kardiyak dekompanzasyon) arasında bir ara değer olduğu ve perinatal morbidite ile mortaliteyi tahmin etmede rolünün olduğu birçok çalışmada saptanmıştır (16,17,5,6).

Bu çalışmada antenatal dönemde İUGG saptanan gebelerde perinatal mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde fetal aortik istmus doppler akımlarının rolünün saptanması amaçlanmıştır

# GENEL BİLGİLER

## İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGG)

Fetal dolaşım fizyolojisi önceleri hayvan deneylerinde anlaşılmaya çalışılıyordu. Bu deneylerde; fetüslerde kan akım dinamiğinin hipoksiye bağlı olarak değiştiği, vital organların lehine kan akımının yeniden düzenlendiği, arteryal oksijen basıncının düşmesiyle beyine giden kan miktarının arttığı gösterildi. Daha sonraki yıllarda, kan akımlarının araştırılmasında doppler prensibinin kullanılması, fetüsün hemovasküler dolaşım fizyolojisinin noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.

İntrauterin gelişim ve bunun sapmaları modern obstetride önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Doğum ağırlığı; gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. Büyüme kısıtlılığı olan infant normal büyüyen infant ile karşılaştırıldığında asfiksi, mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress sendromu (RDS), masif pulmoner hemoraji, kronik akciğer hastalığı, hipoglisemi, hipervizkozite sendromu, sepsis, intraventriküler hemoraji (İVH), nekrotizan enterokolit (NEC) ve koagülasyon anormallikleri gelişimine daha yatkındır.

ACOG İUGG'i tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlar, fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3 - 5 -15 persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması veya term döneminde doğum ağırlığının 2,5 kg altında olması İUGG için diğer kullanılan cutoff değerlerdir (18, 2).

Bu tanımlar; genetik ve yapısal olarak küçük fetüsleri (SGA) patolojik bir sürece bağlı büyüme hızı azalmış gerçek İUGG'li fetüslerden ayırmamaktadır (2,11).

Term döneminde gestasyonel yaşına göre uygun doğum ağırlığı (AGA > 2.5 kg veya 10-90 Persantil) olan bebeklerle karşılaştırıldığında gestasyonel yaşına göre

10 persantil altında (1500-2500 gr) ve 3 persantil altında (< 1500 gr) olan bebeklerin kötü perinatal sonuçların riski sırasıyla 5-30 ve 70-100 kat artmaktadır (19).

İUGG; fetüsün potansiyel gelişimini yapamadığı devamlı bir süreçtir. Fetüs yenidoğanda olduğu gibi strese gelişimini azaltarak yanıt verir. Gelişme geriliği saptandığında altta yatan neden araştırılmalıdır. Alta yatan etiyoloji fetal prognoz ve gebelik takibi yönünden önemlidir.

Fetüsün karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki İUGG'nin paternini simetrik veya asimetric olarak belirler. Simetrik İUGG'de fetal abdomen ve baş gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetric tipte ise fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir azalma vardır. Bu duruma **“beyin koruyucu fenomen”** denir. Simetrik İUGG daha çok, fetal hücresel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki bir olay (anöploidi, genetik sendrom, konjenital enfeksiyonlar ve teratojenler) sonucu meydana gelir ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde azalma görülür. Progressif uteroplazental yetmezlikte genellikle asimetric gelişme geriliği görülür. İUGG'li fetüslerin %70'i asimetric tiptedir (20). Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken uzun sürede beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı nöromotor gelişimde bozukluk saptanabilir (21).

Günümüzde İUGG'li fetüslerin yönetiminde 4 anahtar husus söz konusu :

- İUGG tanısının doğrulanması
- Müdahaleden yarar görmesi olası olmayan fetüsleri saptamak
- Uygun fetal gözlem modalitesinin seçimi
- Özellikle erken başlangıçlı İUGG'li (< 34 hafta) fetüslerde müdahale zamanının optimize edilmesi (3).

İUGG'li preterm fetüslerin doğumu gelişmiş yenidoğan ünitesi olan merkezler gerçekleştirilmelidir. İUGG'de doğum kararı gestasyonel yaş başta olmak üzere maternal ek hastalıklar, Doppler bulguları, non-stress test ve biyofizik profili sonuçlarını değerlendirerek verilmelidir.

## İnsidans

İntrauterin gelişme geriliğinin insidansı %5-10 olarak tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde; obstetrik bakımdaki gelişmelere rağmen İUGG yönetiminde halen zorluklarla karşılaşmaktadır (22).

## Etiyoloji

Fetal büyümeyi kötü yönde etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Bunlar; fetüse ait intrinsek faktörler, uteroplasental üniteye ait spesifik faktörler veya altta yatan maternal hastalıklardan kaynaklanan faktörler olabilir (1,2,23). İUGG'nin etiyolojik faktörleri **tablo 1**'de gösterilmiştir.

| <b><u>İUGG İÇİN ETİYOLOJİK FAKTÖRLER</u></b> |                                    |
|--|------------------------------------|
| <b><u>MATERNAL</u></b>                       | <b><u>FETAL</u></b>                |
| Preeklampsi, eklampsi, kronik Hipertansiyon  | Anöploidi                          |
| Çok genç veya ilerlemiş anne yaşı            | Genetik sendromlar                 |
| Konjenital veya akkiz trombofili             | Konjenital enfeksiyonlar           |
| İUGG öyküsü                                  | (TORCH, HIV, MALARİA)              |
| Uterin anomaliler                            |                                    |
| Sigara ,alkol,kokain kullanımı               | <b><u>PLASENTAL</u></b>            |
| Maternal ciddi anemi , malnütrisyon          | Plasental infarkt                  |
| Maternal hipoksi (kardiyak /pulmoner hst)    | Plasenta previa,akreata            |
| Otoimmün hastalık (SLE)                      | Plasental mosaizm                  |
| Kronik Böbrek yetmezliği                     | Sirkumvallat plasenta              |
| Mikroanjiopatili DM                          | Çoğul gebelik, tek umbilikal arter |

**Tablo 1**

## **Fetal nedenler**

Kromozom aberasyonları İUGG'nin kanıtlanmış nedenlerinden olup İUGG olgularının %20'sinden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Kromozomal anöploidilerden trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. Erken başlangıçlı İUGG'de polihidramnioz ve yapısal malformasyonlar birlikteliği kromozomal anomali riskini artırmaktadır (24).

Triploidi; < 26 hafta ciddi İUGG'nin çok sık saptanan bir nedeni iken trizomi 18 > 26 hafta ciddi İUGG olgularında en sık saptanan anöploididir (24). Fetal anöploidi dışında kromozomal delesyonlar, adisyonlar ve ring kromozomlar da İUGG'nin çeşitli dereceleri ile ilişkili bulunmuştur. Plasental kitle sitogenetiğinin fetal sitogenetikten farklı olması olarak bilinen 'sınırlı plasental mosaizm' normal büyüyen fetüslerin < %2'sinde bulunurken İUGG'li fetüslerin yaklaşık %15'inde bulunmuş (24).

İUGG'li fetüste major konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (25). İUGG ile beraber görülen konjenital malformasyonlar merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitoüriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir.

İUGG gelişiminde konjenital enfeksiyonlar olguların %5-10'unda görülür. Suçlanan ajanlar sitomegalo virüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır (24, 26). Birinci trimesterde geçirilen enfeksiyonlar simetrik gelişme geriliğine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar.

## **Plasental nedenler**

Hemokoryoendotelyal tipte olan insan plasentası fetal büyümede kritik rol oynar. Placenta gebelik sırasında anne ile fetüs arasında besin transferini ve atık değişimini sağlarken temel bir endokrin organ görevini de görür. Doğum ağırlığı, placenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir.

Plasental tümörler, mosaizm ve lokalizasyon anormallikleri (plasenta previa, plasenta akreata vb.) gibi hastalıklar fetüste büyüme kısıtlılığına neden olabilir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarını da

etkiler. Bu yüzden plasenta sirkumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve koranjio fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir. Bazı büyüme kısıtlılığı olan vakalarda ise plasental mosaizm ve tek umbilikal arter gibi intrinsek faktörler tespit edilmiştir.

Mikroskopik olarak; maternal immün araçlı olduğu düşünülen 'masif perivillöz fibrin depolanması' ve 'nedeni bilinmeyen kronik villitis' gibi plasental lezyonlar ve trombozu predispoze ettiği bilinen 'plasental mezenşimal displazi' de İUGG ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir (24).

## **Maternal ve çevresel nedenler**

Fetal büyüme kısıtlılığında çok sayıda maternal faktör suçlanmıştır. Kronik hipertansiyon, renal hastalık, diabetes mellitus ve kollajen vasküler hastalıklara sekonder gelişen klinik maternal vasküler hastalık özellikle preeklampsi ile komplike olduğunda bozulmuş fetal büyümenin en sık nedenidir (24).

Benzer patofizyolojiye sahip olan preeklampsi ve İUGG'de plasental yetmezliğe neden olan anormal plasentasyon (yetersiz trofoblast invazyonu) söz konusudur (24).

İUGG için başlıca risk faktörü tansiyon yüksekliğidir. İlimli hipertansiyonda (>140/90) İUGG riski 8-15 kat artarken, ciddi hipertansiyonda (>180/110) İUGG riski yaklaşık 40 kat artar (27).

Annede malnütrisyon ve kronik hipoksi ile karakterize hastalık hikayesi; kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, maternal hemoglobinopatiler, ciddi kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı İUGG riskini artırır.

Maternal trombofili erken başlangıçlı İUGG ve İUGG ile ilişkili gebelik kaybı nedeniyle araştırma yapılırken saptanabilir. Maternal trombofili ile komplike gebelikler saptandığında erken haftalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanması gebelik sonuçlarını düzeltebilmektedir (28).

Maternal vasküler otoimmün hastalıklar kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Sistemik lupus eritematosiz (SLE) ile birlikte olan ve olmayan Antifosfolipid Antikor Sendromu olan annelerde İUGG, intrauterin fetal ölüm ve tekrarlayan düşük gibi çok sayıda kötü gebelik sonucu ile ilişkilendirilmiştir (29, 24). SLE olan annelerden antifosfolipid antikor pozitif olanlarda, olmayanlara göre 3 kat daha fazla ölü doğum riski vardır.

Maternal sigara, alkol ve kokain kullanımı İUGG'nin önlenemez önemli bir nedenidir (24). Günde 20 adet sigara içen annede İUGG riski 5 kat artar. Bu etki doza bağımlı ve eşlik eden sistemik hastalık (hipertansiyon vb.) varlığında artar (30). Kokain uterin arter vazospazmı yaparak, katekolamin salınımı uterin vazokonstriksiyon ve fetal hipoksi oluşturarak fetal büyümede geriliğe neden olur (31). Prenatal kokain kullanımı ile ayrıca ablasyo plasenta, preterm doğum ve intrauterin ölüm sıklığı artar (24). İUGG, dismorfik yüz ve santral sinir sistem bozuklukları fetal alkol sendromunun ana bulgularıdır (24).

Annenin kullandığı terapötik ajanlardan antineoplastik ajanlar, antikonvulzanlar, beta blokerler ve steroidler İUGG'e neden olduğu gösterilmiş ajanlardandır. Toksik madde ve ilaç kullanımı (antimetabolitler, warfarin, fenitoin, amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik hipertansiyon varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı, kokain) hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (32).

Ebeveynlerin boyutları, etnisite ve ırk büyümeye etki eden başlıca etkidir. Reprodüktif yaşın uçlarındaki anneler (<18 yaş veya >35 yaş anne) ve düşük sosyoekonomik durumu olan anneler daha düşük kilolu bebek sahibi olma eğilimindedir. Kötü obstetrik hikaye, önceden İUGG'li doğum hikayesi, annenin kendisinin İUGG olarak doğmuş olması, multipartite (>5), radyasyona maruz kalma İUGG riskini arttırmaktadır. Gebelik esnasında geçirilen hastalıklar, müllerian anomaliler, uterin myomlar da büyümeyi olumsuz etkileyen faktörlerdendir.

## **Perinatal mortalite ve morbidite:**

İUGG perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem morbidite ile yakın ilişkilidir. Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen İUGG'de perinatal mortalite halen yüksektir.

Perinatal mortalite; fetal ağırlık 10 persentilin altında iken 8 kat, 3 persentilin altında iken 20 kat artar. Preterm doğan İUGG'li bebeklerde mortalite daha yüksek olup 28. gestasyonel haftadan önce hayatta kalım %50' den azdır (33,34).

İUGG'de görülen minör ve majör konjenital anomali insidansındaki yüzde 10-30'luk artış perinatal ölümlerin yüzde 30-60'ından sorumludur.

İUGG'de doğum asfiksisi ve prematürite de eşlik ettiğinde görülen neonatal komplikasyonlar Respiratuar Distres Sendromu(RDS), Bronkopulmoner Displazi(BPD), Nekrotizan Enterokolit(NEC), İntraventriküler Hemoraji(İVH), Prematür Retinopati, enfeksiyon ve hipoglisemidir (35,36).

Büyüme kısıtlılığının uzun dönem metabolik sonuçları; insülin rezistansında artış, insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM), esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklar riskinde artış olarak saptanmıştır. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde azalmış okul performansı ve konsantrasyon güçlüğü yaygın problemlerdir (37).

RDS, İVH, Bronkopulmoner Displazi gibi neonatal komplikasyonları primer olarak gestasyonel yaş belirlese de, doğum ağırlığı ve büyüme kısıtlılığının derecesi de önemlidir (38,39,).

Uterin perfüzyonun azalması fetal glukoz ve aminoasit transportunu azaltır. Substrat kullanımındaki bu azalma insülin ve insülin benzeri growth faktör 1 endokrin aksı ve hepatik glukoz metabolizmasında down regülasyona sebep olur. Sonuçta karaciğer boyutlarının azalması ile glikojenolizis, endojen proteinlerin yıkılması, yağ asit transferindeki azalma prekürsör moleküllerin kullanımını azaltır. Laktat ve keton cisimlerinin beyin, kalp ve eritrositlerce kullanılması ile asit baz dengesi sürdürülür. Endokrin cevap hipoksinin derecesiyle koreledir ve santral ve periferik hipotroidizm, adrenokortikal aksın up-regülasyonu ve kemik demineralizasyonu içerir. Fetüsün başlangıçtaki cevabı eritrosit kitlesinde artmadır ve sonuçta bu plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Trombositopeni için risk 10 kat artar. Artmış kan vizkositesi ve azalmış

eritrosit bükülgenliği plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Sellüler ve humoral immün disfonksiyon fetal asideminin derecesi ile koreledir ve bu durum postpartum enfeksiyona yatkınlığı açıklar (40,14).

Fetal hipoksi ve plasental disfonksiyon ile iyatrojenik müdahalelerin sonucunda çıkan komplikasyonları birbirinden ayırmak zordur. Bilinen risk faktörlerine rağmen İUGG doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerindeki takiplerle bu doğumlar önemli ölçüde azaltılabilir.

Doppler ultrasonografinin obstetride kullanılmasıyla uteroplasental yetmezliğe bağlı İUGG olan fetüslerin erken dönemde teşhisi yapılıp, uygun takip programları ile fetal morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilmiştir.

## **İntrauterin gelişme geriliği tanısı**

İUGG'li fetüslerin yönetimindeki ilk adım kötü sonuçlar için risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır.

İUGG şüphesi olan gebelerde İntrauterin gelişme geriliğinin tanısını koymak için başlangıçta doğru gestasyonel yaş saptanır, ardından ultrason ile fetal biyometri ölçümleri aracılığı ile tahmini fetal ağrılık saptandıktan sonra gestasyonel yaş için tahmini fetal ağrılığın persantil değerisi bulunur (41).

İUGG'nin doğru teşhis edilebilmesi için doğru gestasyonel yaşın belirlenmesi önemlidir. İUGG tanısı için doğru **son adet tarihi (SAT)** önemlidir ancak gestasyonel yaşı saptamada tek başına çok güvenilir değildir. Yapılan bir çalışmada SAT'in gebelerin %89.8'de elde edilebildiği ve bunların %44.7'sinde güvenilir olmadığı gösterilmiştir (19). İlk trimesterde yapılan USG gestasyonel yaşı saptamada SAT' a göre daha üstündür. CRL ölçümü +/- 2-3 gün ile gerçek gebelik yaşını ilk trimesterde saptayabilmektedir.

SAT'den kesin emin olunsa bile geç ovulasyon nedeniyle ilk trimesterde yapılan **CRL (baş-popo mesafesi)** ölçümü daha güvenilirdir. CRL ile SAT arasında 7 günden daha fazla fark varsa CRL'nin kullanılması daha doğru olur (19).

Üçüncü trimestere ilerledikçe ultrason ile fetal yaşı saptanması; prezente olan kısmın pelvise girmesi, amniotik sıvının azalması, fetal solunum ve pozisyon nedeniyle daha zor olur. Üçüncü trimesterde gestasyonel haftayı saptamak için tek ölçümden ziyade seri ölçümler yapmak tavsiye edilir (42).

Üçüncü trimesterde gestasyonel yaşı tahmin etmek için alternatif ultrason markerleri de kullanılabilir. Uzun kemiklerin ossifikasyon merkezleri gebelik ilerledikçe üçüncü trimesterde giderek daha eko-dens ve büyük hale gelir, Örneğin; distal femoral epifiz 28. gebelik haftasından önce görülmez iken 33. gebelik haftasında %72, 34. gebelik haftasında %94 ve 36. gebelik haftasında %100 oranında görülür. Bu gibi parametreler kesin gestasyonel yaşı belirlemese de gebeliğin üçüncü trimesterin sonlarında olduğunu gösterebilir (19).

Gestasyonel yaş ile tahmini fetal ağırlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmede fetal büyüme persentil eğrileri kullanılır. Anormal büyümeyi saptamada birkaç farklı doğum ağırlığı eğrisi kullanılabilir (43). İlk büyüme eğrisi 1960 yılında Denver ve Kolorado'da kullanılmış. Lubchenco doğum ağırlığı gestasyonel yaş için 10. persentil altında olanlarda perinatal mortalite ve morbiditede artış saptamıştır (44).

34. haftadan önce başlayan erken başlangıçlı İUGG kolayca saptanabilir fakat optimum doğum zamanı ve yönetimi hala tartışmalıdır. Bu gebeliklerde gebeliği güvenli olarak uzatmak ve doğumun zamanlaması kritik sorunlardır. Doğumdaki gestasyonel hafta sonuçlar üzerine bağımsız bir etkiye sahiptir. Terme yakın İUGG genellikle zor fark edilir ve gözden kaçır. Terme yakın doğumun zamanlaması daha az kritiktir. Terme yakın açıklanamayan ölü doğumların yarısından fazlasında İUGG saptanmıştır (45). Güncel pratikte İUGG'li fetüslerin %50' den fazlasında antenatal muayenede şüphelenilmez. İUGG taraması palpasyon, simfisiz-fundus yüskeklığı ölçümü ve ultrason ile yapılır (46).

**Abdominal palpasyon** ile uterin boyutun değerlendirilmesi, simfisiz-fundus yüskeklığının ölçülmesi antenatal muayenenin rutin bir parçasıdır. Tek başına fizik muayene ile tanı sınırlıdır ve sıklıkla İUGG gözden kaçır veya yanlış tanı alır. En eski

linik yöntemlerden olan abdominal palpasyon ile fetal ağırlığın saptanabilmesi kısıtlıdır. Simfisiz-fundus yükseklik ölçümü abdominal palpasyona göre daha iyi bir tekniktir fakat zayıf bir tarama testidir (47).

**Fundal yükseklik**, uterus fundusunun tepesi ile simfisiz pubise kadar mesafe cm olarak ölçülür ve ölçülen cm değeri, gestasyonel yaş ile eşittir. Ölçüm gestasyonel yaştan 4 cm' den daha fazla küçükse İUGG tanısını destekler. Simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümü hala İUGG taramasında çok yaygın olarak kullanılsa da bir sistematik derlemede antenatal muayenede symfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamıştır (48). Simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün İUGG'li fetüsü saptama sensitivitesi %27- 86, spesitivitesi %64-88, pozitif prediktif değeri %29-79 olarak saptanmıştır (19).

**Ultrason muayeneleri** arasında en az iki hafta olması ultrason hatasına bağlı yanlış pozitiflik oranını azaltır. Bu çok yaygın kabul edilen 2 haftalık intervallere rağmen yanlış pozitiflik oranı %10' un üzerindedir. Ultrason ile biyometrik ölçümler 2 haftadan daha sık yapılmamalı ve mümkünse aynı operatör tarafından ve aynı ultrason ile yapılmalıdır (49).

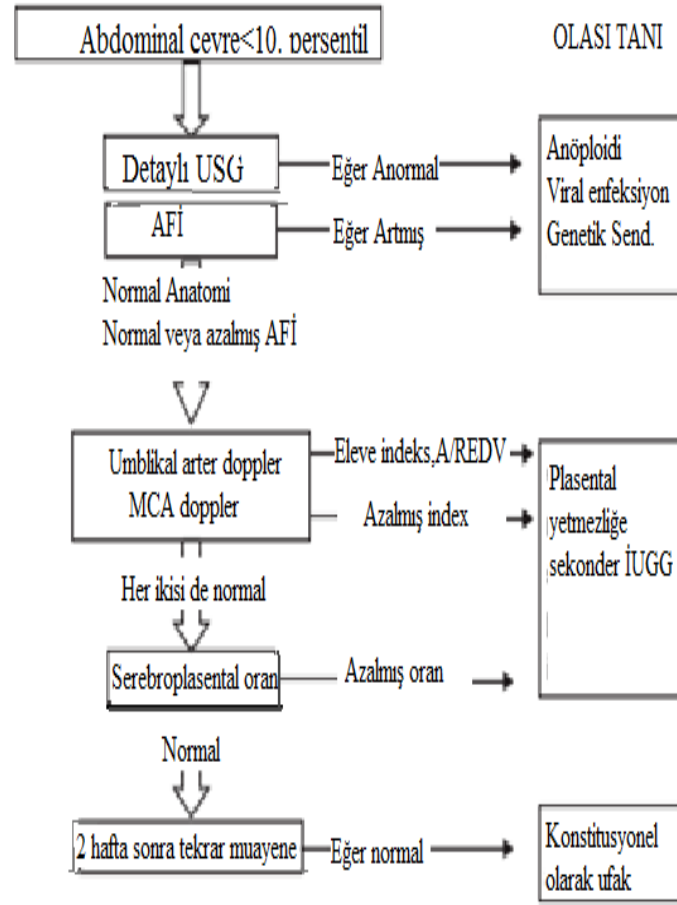
İUGG için en iyi prenatal tanı testi seri ultrasonografidir. Özellikle abdominal çevre ölçümü (AC) en önemli ölçümdür. Fetüs glikojenden oluşan depo enerjisini karaciğerde saklar. Büyüme kısıtlılığı bulunursa karaciğer boyutu ve glikojen depoları azalır ve karaciğer en büyük intraabdominal organ olduğundan AC etkilenir.

Fetal anatomi, amniotik sıvı, uterin, umblikal, orta serebral arter değerlendirilmesinin birlikte kullanımı fetoplasental yetmezliğe bağlı İUGG'yi diğer sebeplerden (anöploidi, genetik sendrom, viral enfeksiyonlar ) ayırmada oldukça etkili bir yaklaşımdır. (**Şekil 1**)

### IUGR tanısını destekleyen bulgular

- Sonografik olarak tahmini fetal ağırlığın 10. persentilin altında olması
- Abdominal çevre < 5 persentil
- HC/AC oranı < 5 persentil
- FL/AC oranı >23.5
- AC iki haftada 11mm daha az büyürse
- Artmış uterin arter doppler indeksleri ve çentik
- Artmış umblikal arter doppler indeksleri
- Azalmış MCA doppler indeksleri
- Azalmış serebroplasental doppler oranı
- Maksimum amniotik cep < 2cm
- Amniotik sıvı indeksi < 5 cm

**Tablo 2**



Abdominal çevresi küçük olan fetüse, İUGG'nin tedavi edilemeyen sebepleri ve konstitusyonel olarak küçük fetüsü dışlayarak tanısal yaklaşım. Bu şemada fetal ayrıntılı anatomik inceleme, amnion mai indeksi, umbilikal ve orta serebral arter doppler parametrelerine bakılarak yapılır. Anöploidi, genetik sendrom ve viral enfeksiyon şüphesi olduğunda ileri inceleme yapılmalıdır. Baschat A: İntrauterin growth restriction, in Gabbe SG(ed): Obstetrics: Normal and Problem pregnancies (ed 5) Philadelphia, PA Churchill Livingstone, 2007, pp 771-814

Şekil 1

## **DOPPLER ULTRASONOGRAFİ**

İlk olarak 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johan Christian Doppler tarafından tanımlanan Doppler kayması'nın obstetri ve jinekolojide kullanımı ile ilgili ilk çalışmaları 1977' de Fitzgerald ve Drumm başlatmıştır. Son yıllarda doppler kullanımı belirgin olarak artmıştır.

Fetüsün intrauterin yaşam koşullarının değerlendirilmesi doppler kan akım ölçüm yönteminin kullanılmaya başlamasıyla daha güvenilir ve kolay hale gelmiştir. Maternal ve fetal damarlardaki kan akım hızının ölçülmesine yönelik basit noninvazif bir metod olarak doppler ultrasonografi fetüsün incelenmesinde yirmi yılı aşkın süredir kullanılmaktadır.

Günümüzde belli bir damarın hem B-mod ultrason ile görüntülediği hem de doppler analizinin yapılabildiği dupleks sistemleri ve belli bir bölgedeki kan akımını kolaylıkla görebilmemizi sağlayan renkli doppler sistemi yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Renkli kodlama ile inceleme zamanı kısalmış ve çok küçük boyutlardaki fetal ya da uteroplasental damarları değerlendirmek mümkün olmuştur.

### **Doppler Teorisi**

Bir dalga bir objeden yansıdığında ekoların birçok belirleyicisi olacaktır; Dalganın ilerlediği ortam, dalganın gidiş ve dönüşte katettiği mesafe ve yansıtıcının özellikleri dönen ekoyu belirler. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirirler. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, doppler kayması; kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açı (doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır.

Obstetrik doppler incelemesinde, genel doppler tekniğinde uyulacak kuralların yanı sıra dikkat edilmesi gereken husus; uterin ve umbilikal arter ölçümü değerlerinde değişikliklere yol açan supin hipotansiyon sendromundan kaçınmak için inceleme süpin ve hafif sola yatık pozisyonda gerçekleştirilmelidir.

Fetal hareket ve solunum; fetal aorta, serebral damarlar ve umbilikal arter doppler dalga formları üzerinde ciddi değişikliklere yol açabildiği unutulmamalıdır (50).

İnceleme sırasında belirgin fetal hareket ya da solunumun olmadığı dönemde en az beş kardiyak siklusun kaydedilmesi idealdir. Belirgin değişken amplitüdlere izlenmesi fetal solunumu düşündürmelidir. Genellikle ideal şartlarda elde edilmiş traselerde bile, üç farklı kardiyak sikludan ölçülen ortalamaların alınması önerilmektedir (51).

Gebelikte fetomaternal dolaşımdaki kan akımının değerlendirilmesinde sıklıkla incelenen damarlar; umbilikal arter, maternal uterin arter, fetal serebral arterler, aorta, umbilikal ven ve duktus venozus' dur.

### **Doppler Uygulamalarında Fizik Temeller**

Kulağa doğru yaklaşan ses dalgalarının boyu; kaynağından uzaklaşırken azalır, frekansı artar, uzaklaşırken tam tersi olarak dalga boyu artar ve frekansı azalır. Aynı şekilde ultrason dalgalarını yansıtan hedef, transdusere doğru hareket ediyorsa yansıyan dalga frekansı artar, hedef uzaklaşıyorsa frekansı azalır. Doppler prensibine göre medikal tanıda, proba farklı hızlarda yaklaşan veya uzaklaşan damarlardaki eritrositler kullanılır.

Doppler inceleme yöntemini kavrayabilmek için doppler denklemlerini bilmek gerekir. Bu denklemlerde de belirtildiği gibi hareket halindeki hedefin akım hızı ; doppler frekansı, gönderilen frekans, dalga hızı ve ultrason dalgası ile hedefin yönü (damar aksı) arasındaki açıya (insonasyon açısı) bağlı olarak değişir. Doppler kayması şu formülle gösterilir (53);

$$f = 2vxf_0\cos\theta/c$$

$\Delta f$ =Doppler kayması frekansı

$\theta$ =ses demetinin açısı

v=kaynağın hızı

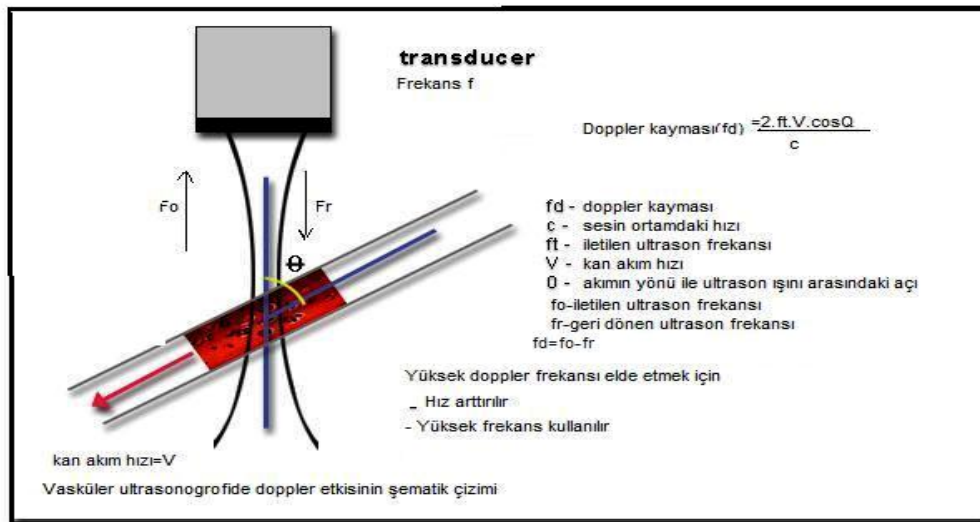
c=ortamdaki ses hızı (1540/sn)

fo=gönderilen ses demetinin frekansı

( $\Delta f$ :Hedefe giden ultrason dalgalarının frekansı ile hedeften geri dönen dalgaların frekansı birbirinden farklıdır. Bu farklılığa doppler frekans kayması adı verilir). Bu denkleme göre doppler kayma frekansı, transdüser frekansı ile doğru orantılı olup, belli bir obje hızında transdüser frekansı ne kadar büyükse frekans farkı dolayısıyla duyarlılık o kadar fazladır. Kan akım hızı arttıkça doppler frekansıda artar. Kan akımının yönü doppler hüzmesine yaklaştıkça yani açı küçüldükçe doppler frekansı artar. Yüksek ultrason frekanslarında doppler frekansı artar (53). (**Şekil 2**)

### İnsonasyon açısı:

Doppler ultrason demedi ile kan akım yönü arasındaki açıdır. Kan akım hızı ölçümü için elverişli durum, akımın ultrason demeti yönünde hareket etmesi yani paralel olmasıdır. Bu yüzden akım transdüsere doğru yönlendirilmeye çalışılmalıdır. Böylece açı kaybolur ve  $\cos\theta$  denklemden çıkarılmış olur. Bu paralelliği sağlamak her zaman kolay değildir. Açının yüksek değerlerinde, özellikle 60 dereceden sonra ölçümde ciddi hatalar olabilir. Açı dik olduğunda ise doppler sinyali alınamamaktadır.



**Şekil 2**

### Kan Akım Hızı Dalga Şekilleri

Kalbin sistolik ejeksiyonu ve periferik damar direnci dalganın şeklini belirleyen en önemli unsurlardır. Akım hızı dalga şekli kardiyak siklus boyunca damardaki kan kütlesinde oluşan akım hızı değişikliklerini yansıtır. Sistolik ejeksiyon damarda akan kanın maksimum hızını sağlar. Periferik direnç ise diyastol sırasında akım hızının azalmasına yol açar. Ayrıca damar cidarının esnekliği ve kanın vizkozitesi gibi unsurlarda değişik ölçülerde damar şeklini etkileyebilir. Periferik direncin düşük olduğu durumlarda diastoldeki kan akımı daha yüksek düzeyde kalmaktadır. Periferik direnç yüksekse damardaki akımın önemli bir kısmı sistolde gerçekleşir, diyastolde ise kan akımı azalır (54).

### **Doppler eğrisi**

Eğrinin sol yanı sistolün başlangıcına, sağ yanı ise end-diastolik akıma karşılık gelmektedir. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan hatalardan birisi, bu indekslerin kullanımı sırasında "açıdan bağımsızdır" denilerek doppler prensiplerine aykırı olarak ölçümlerin yapılmasıdır. Bu şekilde prensiplere uygun olmayan ölçümlerin yapılması durumunda standartlar bozulmakta, özellikle bilimsel araştırma için yapılan ölçümlerde büyük hata ve deviasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Bu bakımdan, doppler açısının değerlendirilen damara en fazla 60 ile düşürülmesi gerekir. Doppler ultrasonografide, impedansın değerlendirilmesi için yapılan hesaplamalar önemli bir yer tutar. İmpedans akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır. Bunun için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Pratikte en sık kullanılan indeksler; rezistivite indeksi, sistolik/diastolik oran ve pulsatilite indeksleridir. **(Şekil 3)**

Pratik olarak umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bir indeksin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda özellikle diyastolik akımın olmadığı veya tersine döndüğü durumlarda pulsatilite indeksin kullanılması uygun olmaktadır.

### **Pulsatilite indeksi(Pİ):**

$$PI = (S - D) / A$$

İlk olarak Gosling tarafından tarif edilmiştir. Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Maksimum sistolik hız(S)dan end-diastolik hız(D) çıkarılarak ve elde edilen değerlerin peak değerlerinin ortalamasına(A) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. En küçük ölçüm hatası, en dar referans sınırı ve end-diastolik akım kaybı varlığında dahi sayısal analiz vermesi nedeniyle avantajlıdır (53).

### Rezistans indeksi(Rİ):

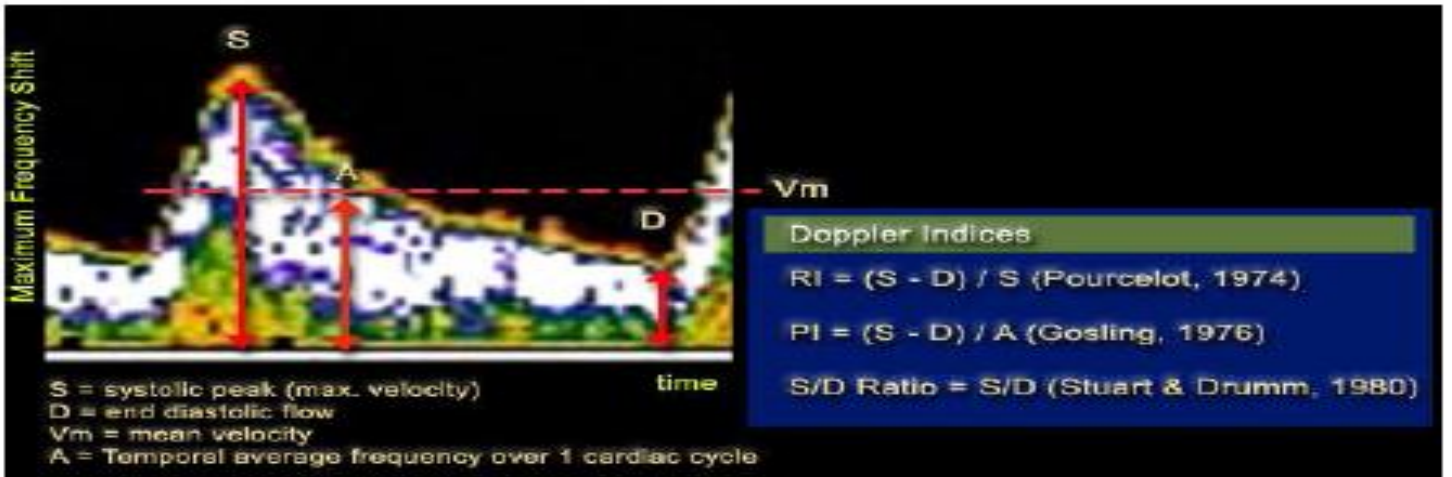
$$RI = (S - D) / S$$

Maksimum sistolik hız(S) ve end-diastolik hız farkının(D), maksimum sistolik hıza bölünmesiyle elde edilir. Bu daha çok uterin ve arkuat arterlerde uygulanmaktadır. Düşük diastolik değerler bazı damarlarda kullanımını sınırlamaktadır.

### Stuart İndeksi=S/D oranı:

$$S/D \text{ oranı} = S / D$$

Maksimum sistolik akım hızının end-diastolik hıza oranıdır. S/D oranı sıklıkla uterin ve umbilikal arterde bakılarak fetusa doğru uygun bir kan akımı olup olmadığı hakkında dolaylı bir saptama yapmamızı sağlar. S/D oranının hesaplanma kolaylığı gibi avantajlarının yanında diastol sonu akımın olmadığı yada ters akımın olduğu durumlarda kullanılmama gibi dezavantajları mevcuttur.



### Şekil 3

### Şekil 3

#### Uteroplasental Perfüzyon

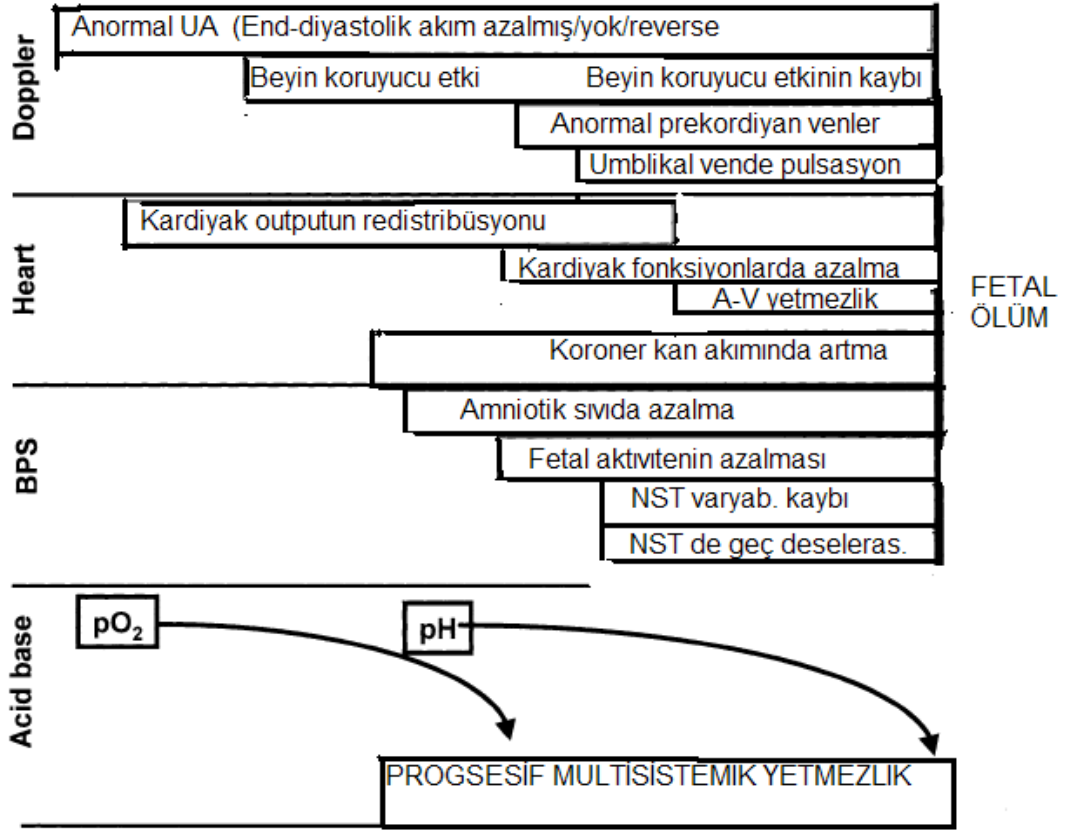
Feto-maternal akım düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı bir dolaşım sistemidir. Erken gebelikte trofoblastik hücreler spiral arterleri düşük dirence sahip arterlere dönüştürmek için plasental yatağa invaze olmaktadır. Ekstravillöz sitotrofoblastlar, maternal spiral arterlerdeki düz adele hücrelerinin yerine geçer ve böylece bu damarların adrenerjik denervasyonu meydana gelmektedir. Bu yapı değişikliği ile spiral arterler, yüksek dirençli damar yapısından düşük dirençli damar yapısına dönüşmektedir. Gebelik boyunca uteroplasental kan akımı ortalama olarak on kat artmaktadır.

Uterin ve umblikal arterlerin incelenmesi uteroplasental ve fetoplasental perfüzyon konusunda bilgi verirken, fetal organların doppler çalışması fetal hipoksemiye cevaben oluşan hemodinamik değişimleri göstermede faydalıdır. Yetersiz trofoblast invazyonu sonucu spiral arterlerin yüksek basınçlı bir sisteme dönüşmesi ile preeklampsi gelişmekte; olaylar ilerledikçe fetüs hipoksi altında kalmakta ve bunun sonucunda umblikal arter, orta serebral arter, aorta ve duktus venosus da birtakım değişiklikler olmaktadır.

Plasental disfonksiyon ilerlerse adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalır, dekompanzasyon başlar ve intrauterin hasar ve perinatal mortalite riski dramatik olarak artar. Umblikal ve serebral dolaşımdaki akım bozuklukları tipik olarak erken değişiklikler iken; fetal tonus ve hareket kaybı, venöz doppler indekslerinde artma ve ciddi deselerasyonlar tipik olarak geç izlenen değişikliklerdir. İleri doğru olan kardiyak fonksiyonlarda azalma kardiyovasküler dekompanzasyonun başladığını gösterir ve atrial sistol sırasındaki ileri akım hızı azalır (a dalgası). Önyükün bozulması prekardiyal venlerde (duktus venozus, vena kava inferior ve süperior) artmış venöz

doppler indeksleri ile gösterilebilir. Önyükün kompanzasyonundaki yetmezlik ilerlese umblikal vende pulsasyonlar gözlenir. Ciddi geç deselerasyonlar ve kısa dönem varyabilitede azalma gibi anormal fetal kalp atım paternleri, metabolik durumun bozulması ve kardiyak fonksiyonların kötüleşmesi ile ilgili olabilir. Eksitus öncesi holosistolik trikuspid yetmezlik ile beraber kardiyak dilatasyon ve spontan geç deselerasyonlar gözlenir. **(Şekil 4) (Tablo 3)**

Bu durumun ilerleme hızı değişkendir ve plasental vasküler rezistansın derecesi, gestasyonel yaş ve eşlik eden maternal hastalığa bağlıdır (1).



**Şekil 4**

Değişen metabolik durumla beraber fetal kardiyovasküler ve davranışsal değişkenlerde ilerleyici bozulma görülmektedir. İUGG'li fetüslerin çoğunda doppler bozuklukları arteriyel sistemden venöz sisteme doğru ilerler. Değişken bir süre için koroner kan akımında artış ve kardiyak adaptasyonlar izlenir ve hastalığın geç evrelerine kadar ciddi kardiyak disfonksiyon gözlenmez. Biyofizik değişkenlerdeki bozukluk asid-baz durumuyla doğrudan ilişkilidir. Adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalınca fetal kayıp meydana gelebilir.

### Plasental disfonksiyonun hızlandığının belirtileri

- Umbilikal arter end-diyastolik akım kaybı veya reverse akım
- Serebroplesantal oranın azalması
- Beyin koruyucu etkinin başlaması
- Venöz doppler indekslerinin artması
- Umbilikal vende pulsasyon
- Oligohidramnioz
- Anormal biyofizik profil
- Spontan geç deselerasyon

**Tablo 3**

### **Obsteride En Sık İncelenen Damarlar**

#### **Uterin arter:**

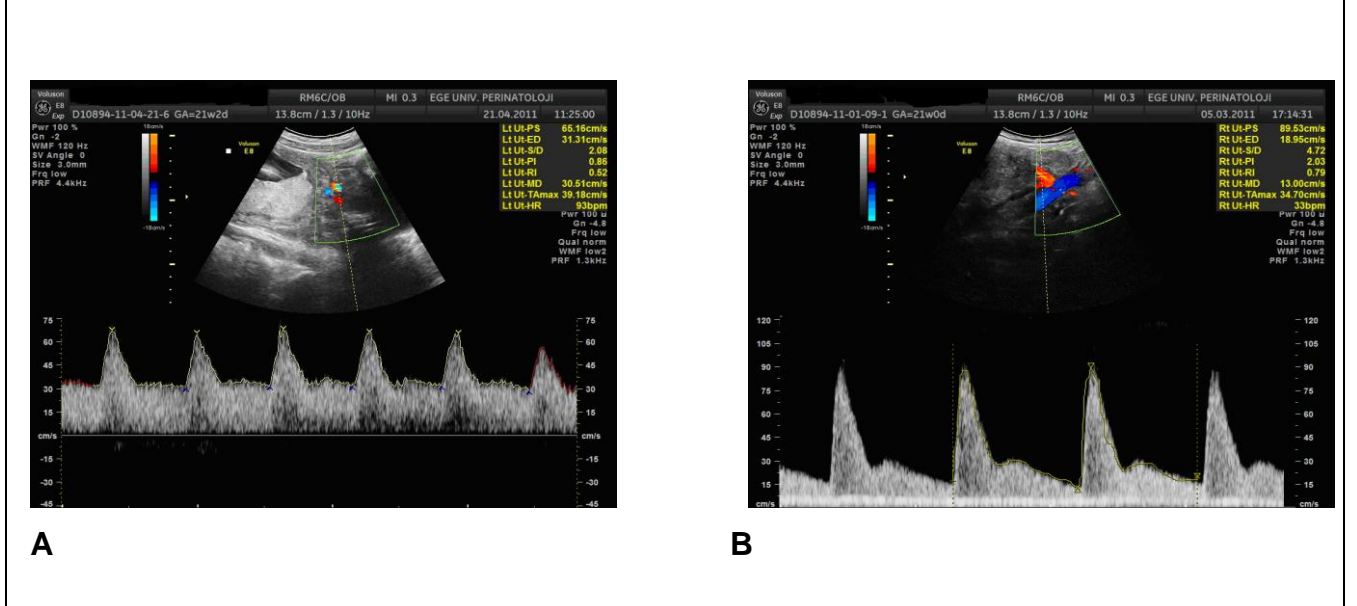
Gebelikte uterin kan akımı anlamlı şekilde artar. Uterin arter kan akımı, plasentanın yerleşimi ve gestasyonel yaşla bağlantılı olarak değişmektedir. Uterin arter Doppler ultrason; uteroplental perfüzyonu değerlendirmede ve yüksek riskli gebe grubunu saptamak için 20-24. gestasyonel haftalar arasında tarama testi olarak kullanılır. Bu dönemde anormal akım paterni gösteren gebeler preeklampsi, İUGG, intrauterin ölüm ve ablasyo plasenta açısından artmış risk göstermektedirler.

Normal gebelikte, spiral arterlerin trofoblastik invazyonu ile düşük rezistanslı arterlere dönüşmesi sonucunda ilerleyen gebelik haftalarında uterin arter akımına karşı olan direnç azalır. Preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığında ise spiral arterlerin trofoblastik invazyonunda sorun vardır. Normal doppler dalga formunda, uterin arterde diyastolde düşük dirençli ve yüksek akımlı patern izlenir (1). (**Resim 1**).

\*Uterin arter akımlarında 3 tip patoloji tanımlanmıştır.

- ✓ Yüksek ortalama direnç( her 2 uterin arter ortalaması): RI veya PI 95. persentilin üzerinde olması
- ✓ Tek taraflı end-diyastolik çentik
- ✓ Çift taraflı end-diyastolik çentik

Yapılan çalışmalarda 20. gebelik haftasında normal uterin arter doppleri olan gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı obstetrik komplikasyon gelişme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir.



**Resim 1:** (A) Normal uterin arter dalga akım şekli. Yüksek hacimde diyastolik akım başarılı trofoblastik invazyonu göstermektedir. (B) Artmış plasental vasküler direnç ve erken diyastolik çentik

### Umbilikal arter:

Klinik pratikte en fazla çalışılan damar lokalizasyonudur. Doppler ile görüntülenmesi oldukça basittir. Başlıca fetoplental vasküler yatağın direnç göstergesi olarak kullanılır. İnsonasyon açısı ideal olarak 60 derecenin altında olmalıdır. Umbilikal arterin klasik doppler dalga formunda, sistol sırasında hızlı yükselme, diastol sırasında dereceli olarak azalma ve bir sonraki kardiyak sıklusa kadar süren yönünü değiştirmeyen akım paterni sözkonusudur (**Resim 2**). Umbilikal arterde izlenen tipik düşük dirençli dalga formunda, gebelik ilerledikçe diastolik akım giderek artar. Fetal uçtan plasental insersiyon yerine doğru gidildikçe rezistans azalmaktadır. Umbilikal kordonun serbest anısı görüntüleme için tercih edilmektedir. Gebelik boyunca plasentanın genişlemesi ve villus sayısının artması umbilikal plasental vasküler yapının devamlı genişlemesine yol açarak vasküler rezistansı düşürür (55,56).



Yüksek riskli gebeliklerde, umbilikal arter dopplerinin kötü perinatal sonuçların tahmininde çok güçlü bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (58).

Fetüsün umbilikal dolaşımını kontrol eden mekanizması yoktur. Umbilikal damarların innervasyonları yoktur ve katekolaminlere yanıt vermezler. Fetal arteriyel kan gazındaki akut değişiklikler umbilikal akımda çok az etki yapar. Umbilikal arterde yüksek S/D oranı, düşük doğum ağırlığı ve artmış morbidite ve mortaliteyle beraberdir.

Umbilikal arter doppler çalışmasının sonucu tek başına doğum zamanını belirlemeye yetmez; venöz doppler, fetal biyofizik profili, non-stres test ve fetal gelişimin değerlendirilmesi ile beraber değerlendirilmelidir. 34. haftadan sonra anormal umbilikal doppler bulguları (ARED) nadir görülür ve hemen her zaman doğum gerektiren ciddi fetoplasental patolojiyi işaret eder.

### **Orta serebral arter (MCA)**

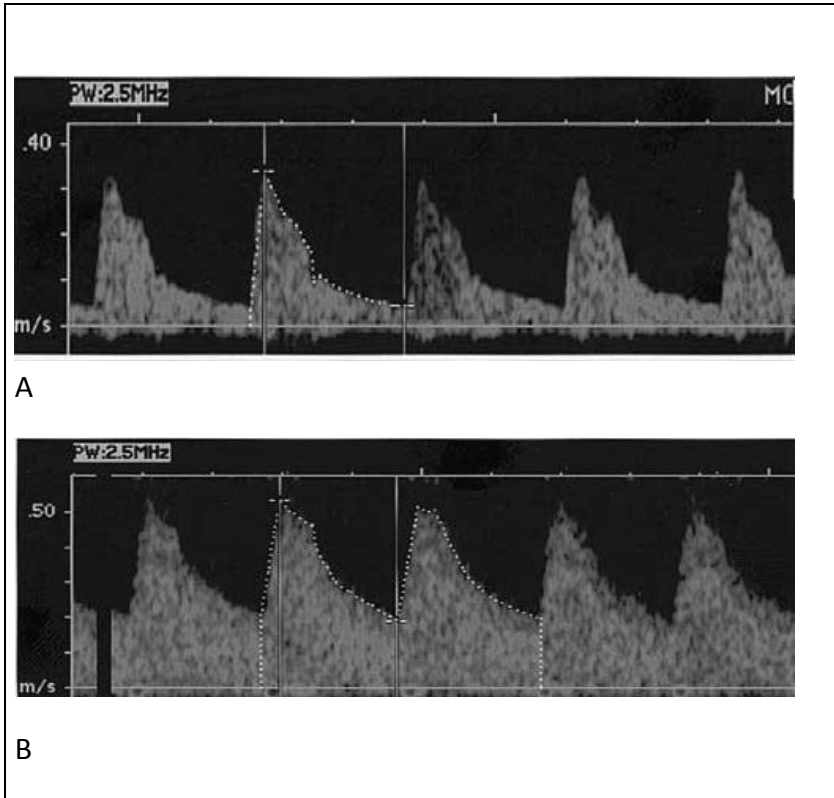
Willis poligonu önde internal karotid arterin dalı olan anterior serebral arter, arkada baziler arterin dalı olan posterior serebral arter tarafından oluşturulur. Bu iki arter ve internal karotid arterin diğer kolu olan orta serebral arter her iki yanda serebral hemisferin kanlanmasını sağlar. Orta serebral arter serebral kan akımının %80' inden fazlasını taşır. Orta serebral arter; bulunmasının kolay, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması ve beyin koruyucu etkiyi göstermesi nedeniyle fetal serebral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilen damardır. Buna ek olarak ultrason dalgasıyla kan akımı yönü arasında sıfır derece açıyla kolaylıkla çalışılabilir ve kan akımının gerçek velositesi hakkında bilgi elde edilebilir.

Fetal baş biparyetal çapın ölçüldüğü kesitte görüntülenip, prob hafifçe açılarak sfenoid kemiğin majör kanadı bulunur ve MCA sfenoid kemiğin majör kanadını izler (**Resim 3**). İlerleyen gebelik haftası ile damarda dirençde azalma meydana gelmektedir. Artmış fetal aktivite, yükselmiş intrauterin basınç (polihidramnios gibi) ve proba başa fazla baskı yapma, Pl'ini geçici olarak yükseltebilir ve akım dalga şeklinde yanılmalara neden olur.

Fetal hipoksida beyin, kalp ve böbrek üstü bezine giden kan akımında artış olur. Serebral vasküler yapıların vazodilatasyonu ile impedans düşer ve fetüsün

beynine oksijen ve besin taşınması devam eder. Kan akımındaki bu artış orta serebral arterin doppler ultrason ile incelenmesiyle saptanabilir. Bu etkiye “**beyin koruyucu etki**” denir ve PI’in düşük değeri ile gösterilir (**Resim 3**). Serebral vasküler rezistans azalması hipoksiye verilen bir cevaptır. Asidoz gelişmesi ise bazen beyin ödemi sonucu rezistansın artmasına neden olur. İUGG olan fetuslerde PI normal değerlerin altında olması kötü perinatal sonuç riskini arttırdığına dair bilgiler de bulunmaktadır. (59).

MCA İUGG yönetiminde ve prognozda sınırlı değere sahiptir ve fetal hipoksiye beyin sirkülasyonunda olan cevabı yansıtır (98). Beyin koruyucu etkinin kaybolması fetüs için kritik bir olaydır ve fetal ölüm öncesi görülür. Beyin koruyucu etki geçicidir ve uzun süre strese maruz kalmış insan fetüslerin de beyin koruyucu etkiyi kaybeder (60).



**Resim 3:**Normal orta serebral arter dalga formu(A). Orta serebral arterde serebral redistribüsyonu (beyin koruyucu etki) düşündüren yüksek diyastol sonu akım izleniminde(B)

## Aortik İstmus

Yapılan birçok çalışmada plasental yetmezliğe bağlı İUGG'de arteryal ve venöz doppler değişiklikleri erken ve geç değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Erken dönemde ve büyüme geriliği daha yok iken meydana gelen umbilikal arter kan akımındaki direnç artışı; fetal beyin, kalp ve adrenaller gibi vital organlara yeterli kan akımı sağlamak için kan akımında redistrübsiyon yaparak adaptif bazı hemodinamik değişiklikleri indükler. Hipoksiye cevaben MCA'de otopregülasyon gerçekleşerek vazodilatasyon ve vasküler dirençte düşüş meydana gelir ve beyne yeterli kan akımı sağlanır (**Beyin Koruyucu Etki**). Bu erken adaptif değişikliklerden birkaç hafta intervali sonrasında hemodinamik dekompanzasyona işaret eden ve sağ atrium basıncında artışı ve/veya DV dilatasyonunu yansıtan anormal venöz doppler bulguları meydana gelir. 'Geç Değişiklikler' olarak bilinen DV akım anomalileri akut miyokardial relaksasyon bozukluğu ve asidemiye yansır. Bu aşamadan sonra organ otopregülasyonu ve kardiyak output kaybolur ve ilerlemiş hastalığa işaret eden indeksler (AREDV) saptanır. Bu dönemde doğum gerçekleşmezse intrauterin ölüm olabilir (5).

Geç dönemde anormal venöz sistem doppler bulgularının kötü perinatal sonuç ve nörolojik hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden geç dönem bulguları ortaya çıkmadan önce erken ile geç değişiklikler arasındaki birkaç haftalık intervalde tablonun kötüye doğru gidişini (hipoksemiden asidemiye gidiş) ve perinatal morbidite ve mortaliteyi predikte edebilecek ara parametreye ihtiyaç duyulmuştur. Söz konusu parametre; asidemi ve ciddi hipoksemiye karşı savunma mekanizmaları bozulmaya yakın olan fetüsleri saptayabilmelidir (6).

Fetal hayatta; sağ ventrikülden pompalanan kanın büyük kısmı (%85-90) duktus arteriozus aracılığı ile desenden aortaya geçerek subdiyafragmatik sistemik dolaşım ile vücudun alt kısımları ve plasentayı beslerken %10-15'lik kısmı pulmoner dolaşıma geçer. Sol ventrikülden pompalanan kan ise esas olarak koronal ve serebral dolaşımı besler (61).

Aortik istmus (AoI); sol subklavian arterin arkus aortadaki orijini ile duktus arteriozus'un inen aortaya bağlandığı yer arasında kalan ve sağ ile sol ventrikülün beslediği ve paralel olarak çalışan bu iki dolaşım sistemi arasındaki tek arteryel bağlantıdır (5). (**Şekil 5**)

Aoİ kan akım paterni (yönü) sistol sırasında hem iki ventrikülün atım hacmi balansına hem de esas olarak plasental (RV) ile serebral (LV) dolaşım sistemleri arasındaki direnç farkına bağlı iken diastol sırasında semiulnar kapaklar kapalı iken yalnızca plasental ile serebral dolaşım sistemleri arasındaki direnç balansını yansıtır ( 5,6,17).

Aoİ'un bu özellikleri; İUGG'li fetüslerde özellikle kötü perinatal ve nörolojik sonuçlar açısından fetal hemodinamiklerin kötüye gidişinin güvenilir bir indikatörü olarak potansiyel rolünün olabileceğinin düşüncesinin doğmasına neden olmuştur (61).

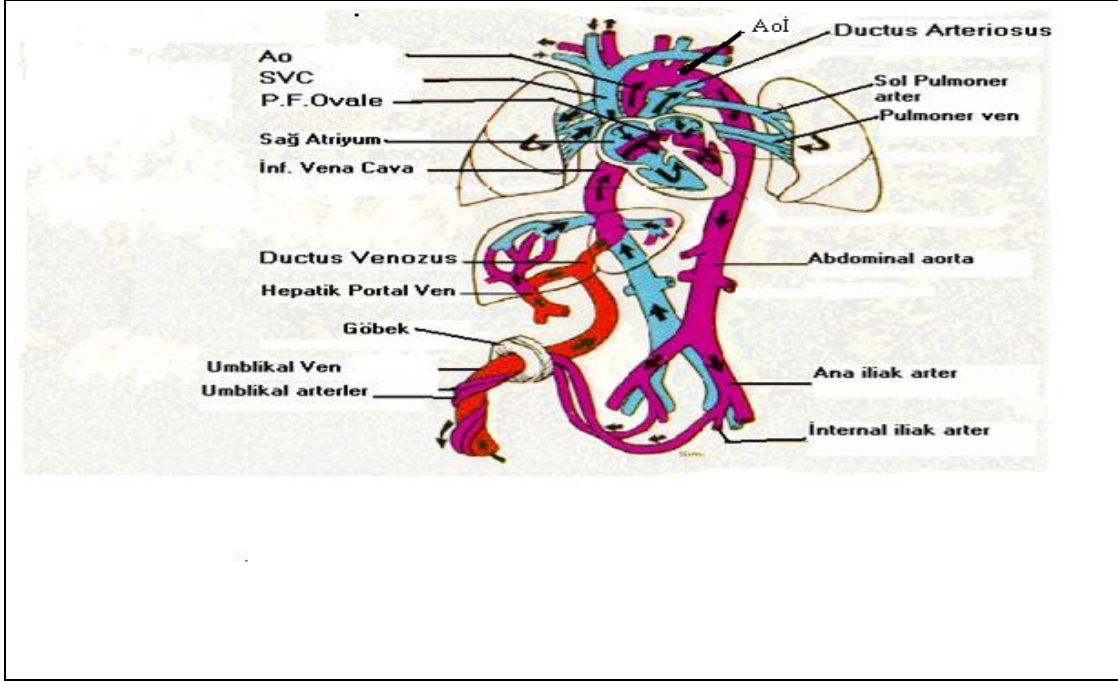
Aoİ doppler değerlendirmesinde kantitatif ( velosite ), semikantitatif ( Pİ, istmik flow indeks (İFİ) ve kalitatif ( diastolde antegrad / retrograd akım) ölçüler kullanılır (5,17).

Aoİ; rutin ekokardiyografide kullanılan longitudinal aortik ark (LAA) planında doppler cursor'unu sol subklavian arterin birkaç milimetre sonrasına yerleştirerek veya üç damar trakea (3VT) planında Aoİ'un duktus arteriozusla birleşmesinden hemen öncesine yerleştirerek kolaylıkla ölçülebilir. Her iki sonografik planda elde edilen Aoİ dalga şekillerinin benzer ve tekrarlanabilir olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (5).

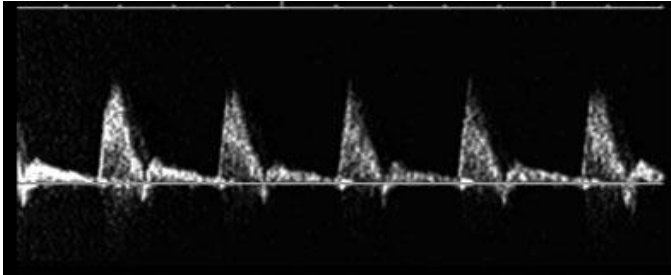
Aortik istmus dalga formunu elde etmek için LAA veya 3VT planında minimal fetal hareket halinde Aoİ segmenti renkli kodlamanın yardımıyla tespit edildikten sonra komşu vasküler yapıların (DA) Aoİ dalga şekline yansımaması için cursor volümünü damar çapına göre ayarlanır ve insonasyon açısı < 30 derece ( olabildiğince 0 dereceye yakın ) olacak şekilde ölçüm yapılır (6).

Aoİ'un çoğu olguda belirlenebilen tipik bir akım dalga şekli vardır. Aoİ klasik dalga formunda; sistol sırasında hızlı yükselmeyi (kisa akselerasyon zamanı) takiben dereceli olarak azalan velosite ve özellikle üçüncü trimesterde izlenen sistolun sonunda retrograd dar incisura sonrasında bir sonraki kardiyak siklusa kadar süren yönünü değiştirmeyen diastolik akım paterni sözkonusudur (5). **(Resim 4)** 20. gebelik haftasından önce izlenmeyen bu sistol sonu incisura gestasyonel yaşın ilerlemesi ile normal şekilde artan plasental ve sistemik vasküler direnci yansıtır (5,17). Diastolde

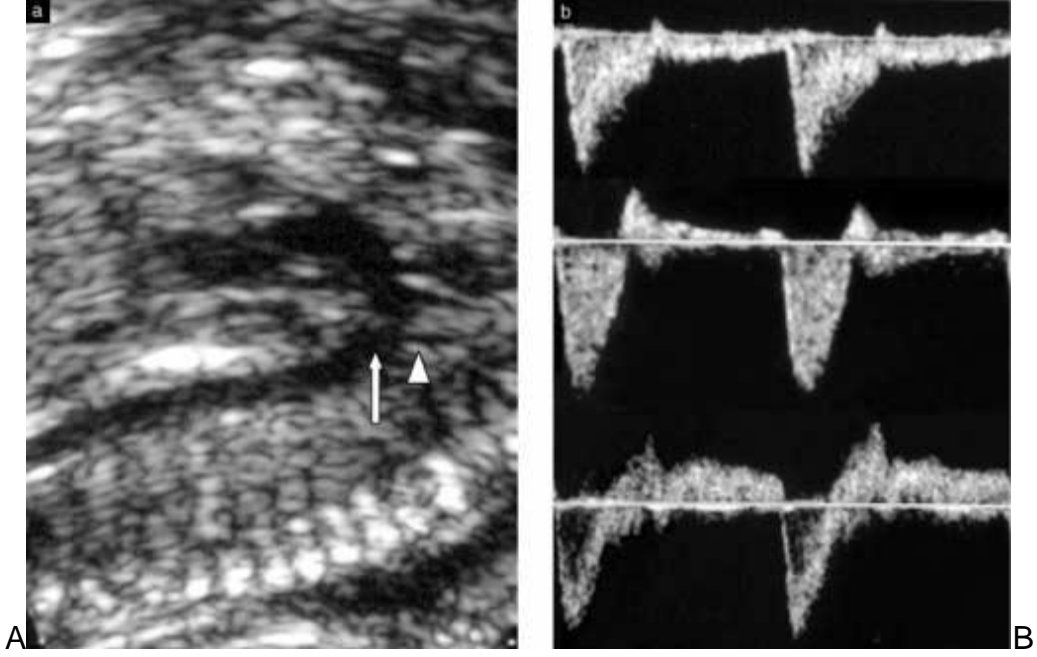
ters akım olması veya Aoİ'teki net kan akımının ters olması her zaman patolojiktir  
(Resim 5)



Şekil 5 : Aortik istmus'un anatomik lokalizasyonu



Resim 4: Aortik istmus normal dalga formu.



**Resim 5** : (A) Longitudinal aortik ark planında aortik istmus segmenti görünümü (ince uzun ok), sol subklavian arterin orijini (kalın kısa ok). (B) Aoİ'te kardiyak siklus boyunca antegrad akım (en üstte), diyastolik akım kaybı ile birlikte Aoİ'te net antegrad akım (orta), diyastolik akım tersine dönmesi ve Aoİ'te net retrograd akım (en altta).

Bu ölçümle impedans indeksleri olan  $Pİ$  ve  $Rİ$  ile diğer velosite indeksleri (EDV, PSV, TAMXV) elde edilecektir.

Normal fetüslerde; Aoİ  $Pİ$  gebelik haftasının ilerlemesi ile birlikte MCA'de görülen direnç düşüşü nedeni ile artar (16).

M.Del Rio ve ark. (61) 2006'da yaptığı çalışmada her getsasyonel yaş için aortik istmus doppler velosite parametrelerinin referans aralıkları belirlenmiştir.

Fetal aortik istmustaki akım paternini objektif olarak monitorize etmek amacı ile bu segmentteki kan akım miktarı ve yönünü yansıtan istmik flow indeks (İFİ) geliştirilmiştir. Bu indeks sistolik ile diastolik doppler akım velositelerinin toplamının sistolik doppler akım velositesine bölünmesiyle elde edilir (61) .

$$İFİ = (S+D) / S$$

İFİ için normal referans aralıkları belirlenmiştir, bununla birlikte klinik amaçlar için İFİ'nin 5 tipi geliştirilmiştir (22);

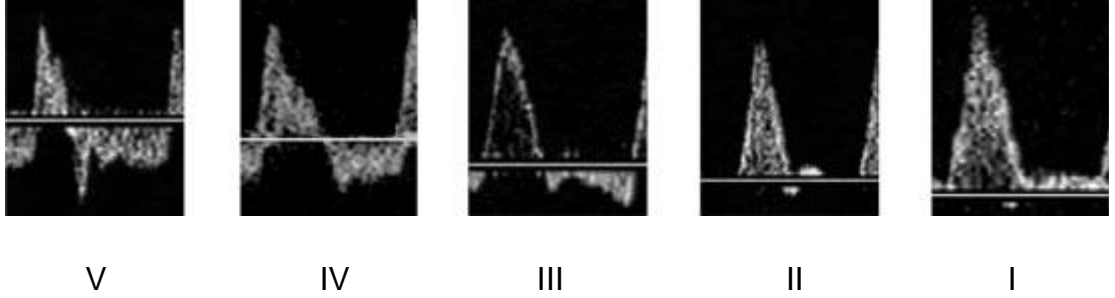
İFİ tip I :  $>1$  ( Aoİ'te sistol ve diastolde akım antegrad)

İFİ tip II : 1 (Aoİ'te diastolde akım yok)

İFİ tip III: 0-1(Aoİ'te diastolde hafif ters akım var fakat antegrad akım hakimiyeti var. 0 değerine yaklaşıpça retrograd akım hakimiyeti artar)

İFİ tip IV: 0 (Aoİ'te antegrad ve retrograd akımlar eşitlenmiştir)

İFİ tip V:  $<0$  ( Aoİ'te antegrad akım azalmış, retrograd akım artmış, net akım retrogradtır). (şekil 5)



**Şekil 5** : İstmik flow indeks (İFİ) tipleri

Yapılan bir çok çalışmada İFİ TİP I ve II'nin antegrad akımla uyumlu olduğu, İFİ tip III-V'in retrograd akımla uyumlu olduğu saptanmış ve normal fetüslerdeki Aoİ akım paterninin antegrad akımın hakim olduğu İFİ tip I olduğu belirtilmiştir (16).

Normal fetüslerde; plasental vasküler direncin vücudun üst kısımlarındakinden düşük olduğundan Aoİ akım dalga şekli hem sistol hem diastol sırasında antegradtır. Progressif plasental yetmezlik ile birlikte serebral vazodilatasyon ile kompanzasyon sağlanır ve Aoİ'te diastolde retrograd akım gözlenebilir (5). Aoİ retrograd akım saptanan fetüslerde foramen ovale'den geçen kan akım azalır, bu da sağ kalbin preload'unu ve venöz pulsatiliteyi artırır. Diğer yandan venöz sistemin bozulması afterload'u arttırarak kardiyak fonksiyonu bozar (16).

Yapılan bir çalışmada Aoİ ile perinatal sonuçlar arasındaki en iyi korelasyon doppler dalgaformu paternini antegrad veya retrograd olarak sınıflandırıldığında elde edildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada; sürekli değişken parametre olarak tanımlanan Aoİ PI'nin kötü perinatal sonuç riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (16).

UA PI > 95 persantil ve serebroplasental oran (CPR) < 5 persantil olan 51 İUGG olguya yapılan bir çalışmada; Aoİ retrograd akımın atrial kontraksiyon sırasında DV'de akım kaybı veya ters akımla ve kötü perinatal sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (16).

İUGG olan fetüslerdeki doppler parametrelerinin progresyonunu saptamak için yapılan longitudinal çalışmalarda Aoİ parametrelerinin UA ve MCA' parametrelerinin bozulmasından 2 hafta sonra, DV'deki akım kaybı veya ters akımın görülmesinden 1 hafta önce bozulduğunu saptanmıştır (5,6,16).

### **Obstetride Venöz Doppler**

Obstetride venöz doppler genellikle umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı ve ters akım olan hastalarda kullanılmaktadır. Amaç non-invaziv olarak kalbin durumunu değerlendirmek ve doğum zamanına karar verebilmektir. Anormal venöz doppler ölü doğumu tahmin etmede en önemli doppler göstergesidir. Anne karnında fetüsün ölüm riski venöz doppler parametreleri kötüleştikçe artar. Ölü doğum riskinin %25 olduğu erken başlangıçlı İUGG grubunda venöz doppler parametrelerinin ölü doğumu saptamada sensitivitesi %65, spesivitesi %95'dir (39). Obstetride umbilikal ven, duktus venozus ve v.cava inferior incelenebilmekle birlikte daha çok ilk iki ven kullanılmaktadır.

### **Vena Umblikalis:**

Umbilikal ven oksijenize kanı plasentadan fetüse taşımaktadır. Umbilikal ven'deki kan akımının yaklaşık yarısı karaciğere giderken, kalan kısmı karaciğeri bypass ederek duktus venosusdan geçer.

Kan akım paterni monofazik seyretmektedir. Normal umblikal ven dalga akım şekli ikinci trimesterin son döneminden itibaren düşük velositeli sürekli akım şeklindedir. Umblikal ven pulzasyonları fetal solunumla ilişkili olarak fizyolojik görülebilir ve düzensiz olup önem taşımaz. Normal gebelerde venöz akım düşük hızda ve sabittir.

Ağır fetal dekompanzasyon durumunda özellikle teknik nedenlerle duktus venozusun görüntülenemediği vakalarda umblikal ven doppleri önemli bilgi sağlar. Umblikal vende pulzasyon ilerlemiş kardiyak dekompanzasyon için anlamlıdır. Umblikal vende pulzasyon durumunda preterm İUGG'de asidoz için sensivite %70-90 spesivite %70-80' dir (63).

### **Duktus venosus:**

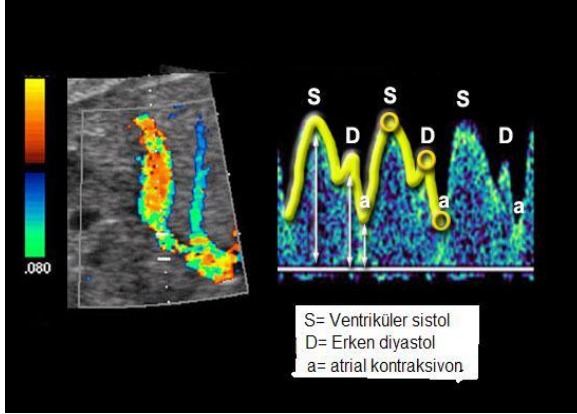
Duktus venozus umblikal venden çıkmakta daha sonra arkaya ve yukarı dönerek vena cava inferiora dökülmektedir. Yaklaşık 2mm çapında ve 20 mm uzunluğundadır. Duktus venozus umbilikal ven ile vena kava inferior arasında hem kan akımına hem de basınç dalgalarına bir filtre görevi yapmaktadır. Umbilikal venden gelen kanın yaklaşık %40-50' si duktus venozus'tan geçmektedir.

Kan akım hızı dalga şekli tipik olarak trifazik patern gösterir. S:ventriküler sistolü, D:ventriküler erken diyastol ve a:atriyum sistolünü göstermektedir. (**Şekil 6**) Plasentadan gelen oksijenize kanı foramen ovale yoluyla sol atriuma ulaştırır. Böylece koroner arterler ve beyine oksijen sağlanması garanti altına alınmış olur. Duktus venozus yolu ile gelen yüksek oksijenize kan foramen ovale yolu ile asendan aorta, koroner ve serebral dolaşıma gider. Dalga formu sağ atrium ve umblikal ven arasındaki basınç gradientini yansıtır. Duktus venozus fetal kalp hemodinamisi ve fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Duktus venozusdaki dalga akım şeklinin sesi diğer komşu venlerdekinden farklıdır ve duktusun tiz ve tıslama tarzındaki sesini tanımak mümkündür. Duktus venosus, üst fetal abdomenin transvers kesitinde umbilikal venden çıktığı yerde en kolay görüntülenebilir.

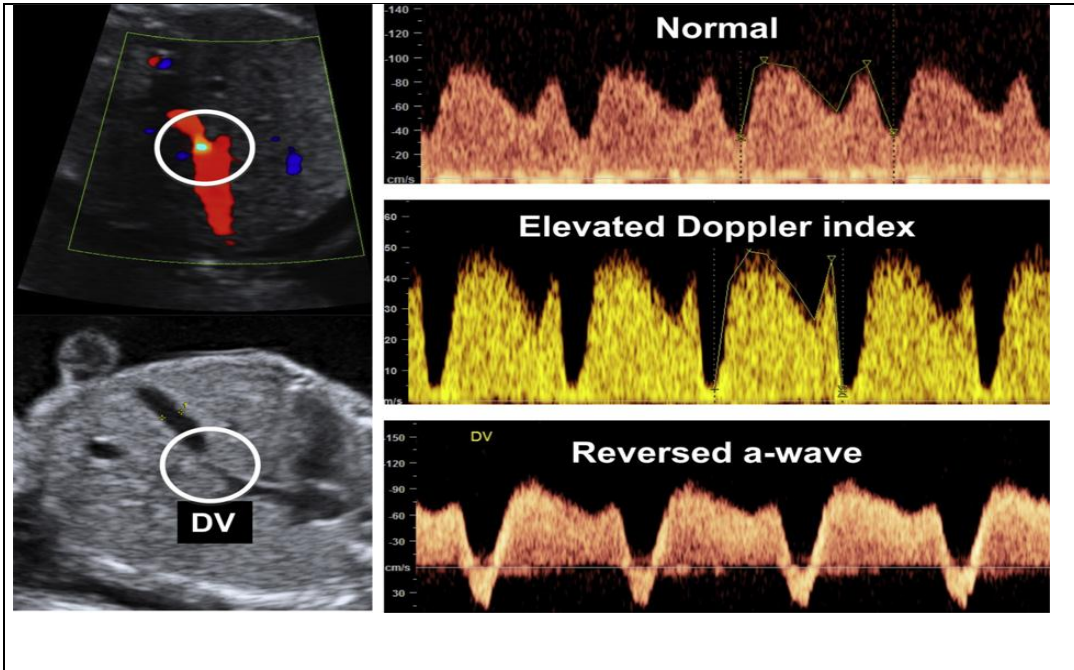
\*Duktus venozusdaki anormal akım şekilleri:

- ✓ Direnç artışı( PI >95 persentil)
- ✓ Bazale yaklaşan a dalgası

✓ Ters a dalgası



Şekil 6 : DV trifazik dalga şekli



**Resim 6:** Solda : Duktus venozus lokalizasyonu. Sağda : Normal duktus venozus dalga akım paterni ve normal a dalgası gözlenmekte(üstte), Duktus venozus da direnç artışı ve bazale ulaşan a dalgası gözlenmekte(ortada), Duktus venozus da ters a dalgasının gözleendiği akım paterni(alta) .

Duktus venozus anormal umbilikal arter kan akımı izlendiğinde sık kullanılan damarlardandır. Duktus venozus a dalgasında azalma ve tersine dönme (**Resim 6**) NST' deki değişimden önce gelir ve direkt olarak fetal mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir.

Müller ve arkadaşları (63) AREDV bulgusu olan fetüslerde, kısa dönem perinatal sonuçlar (umbilikal arter pH, baz açığı, intraventriküler hemoraji ve mortalite) ile duktus venozus dopplerde direnç artışı arasında önemli korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Fakat kısa dönem perinatal sonuçlarla arteryal doppler (umbilikal arter ve MCA) arasında önemli bir korelasyon bulmamışlardır. Müller ve arkadaşları bu sonuçlara dayanarak özellikle 32. haftanın altındaki yüksek riskli gebelerin (İUGG ve preeklampsi) duktus venozus doppler ölçümleri ile izlenmesi sayesinde, fetal mortalite ve morbidite riski artmadan gebeliğin bir süre daha uzatılabileceği ve böylece perinatal sonuçların iyileştirilebileceği sonucuna varmışlardır .

## **Monitorizasyon aralığı**

Monitörizasyon aralığının seçiminde fetal asidemi, ölü doğum riski ve klinik bozulmanın hızı önemlidir. Umbilikal arter doppler pulsatilite indeksi(PI) yüksek ve pozitif end-diyastolik akım varlığında ek bulgu yok ise 2 hafta aralarda doppler takibi yapmak yeterlidir. Beyin koruyucu etkinin başlangıcı ile haftalık doppler takibi gerekir. Oligohidramnioz ve umbilikal arterde enddiastolik kayıp veya ters akım varlığında 3 gün aralarla, duktus venozus indekslerinde bozulma durumunda günlük takip gerekir.(3).

## **Müdahale zamanı**

İUGG fetüsün tedavisinde 2 prensip vardır. Bunlar steroid tedavisi ve doğumdur. 34. haftaya kadar steroid tedavisi tavsiye edilir. Doğum fetal asidemi ve ölü doğum riski yüksek ise yaptırılır. Fetal hareket ve tonus kaybı ph 7.1-7.2 'nin altına düşünce olur. Duktus venozus doppler indeksleri yükseliyor, a dalgası kaybolmuş veya tersine dönmüş, umbilikal vende pulzasyon, FBP< 6 'nın altında, anhidramnioz ve NST'de geç deselerasyon varlığında doğum yaptırılabilir. Diğer testler normal iken NST'de izole anormallik olası değildir. 34. haftadan sonra anormal umbilikal arter doppler bulguları (ARED) nadir görülür ve hemen her zaman doğum gerektiren ciddi fetoplasental patolojiyi işaret eder. Sonuçta doğum için karar verilirken en önemli belirteç gestasyonel yaştır. 300' ün üzerinde İUGG'li fetüsde 32.

gestasyonel haftadan önce doğum yapanlarda hayatta kalım yaklaşık %80'dir ve Baschat İUGG için kritik müdahale sınırını 29. hafta ve sonrası olarak belirtmiştir (3).

Fetal durumun yönetim kararı yalnız başına dopplere bağlı değildir. Gestasyonel yaş, amnion mayi miktarı, NST, FBP ve maternal faktörler de önemlidir. İUGG olan fetüslerde ölü doğum riskini azaltmak için 37. haftayı geçirmeden doğum önerilir (65).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2009 - Ocak 2011 tarihleri arasında 24-37 gebelik haftası arasında olan anormal umbilikal arter doppler indeksleri olup İUGG ön tanısı ile yatırılarak doğum yapan 30 hasta dahil edildi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alındı. Tüm hastaların demografik verileri, fetal biyometri verileri, doppler parametreleri kaydedildi ve prospektif olarak değerlendirildi.

Umbilikal arter doppler parametreleri normal saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fetal anomali, kromozomal anomali, fetal enfeksiyon, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, doppler parametrelerinin eksik ölçüldüğü vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar; doğumdan önce Aortik istmus doppler indeksleri kullanılarak hesaplanan istmik flow indeksi'ne (İFİ) göre Aortik istmus net akımı antegrad (normal, n=11) ve Aortik istmus net akımı retrograd (anormal, n=19) olarak iki gruba ayrıldı. İFİ = (S +D) / S formülüne göre Aortik istmustaki net akım; İFİ ≥ 1 ise antegrad, İFİ < 1 ise retrograd olarak kabul edildi.

Fetal arteriyel ve venöz sistem doppler parametrelerinin doğuma doğru olan progresyonu saptamak için da 12 hasta incelenen umbilikal arter, orta serebral arter, aortik istmus ve duktus venozus doppler parametreleri belirli aralıklarla en az iki kez alınarak longitudinal olarak takip edildi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle konfirme edildi. Son adet tarihini bilmeyen veya emin olmayan hastalarda CRL ile gebelik haftası hesaplandı. Son adet tarihi ile CRL arasında 7 günden fazla fark olduğunda CRL esas alındı. Gebelik haftası tam olarak tespit edilemeyen hastamız olmadı.

Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparyetal çap, kafa çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevre ölçüleri kullanılarak tahmini 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 en az 15 saniye sürede en az 15 atımlık iki akselerasyon görüldüğünde NST reaktif olarak değerlendirildi. Nonreaktif olan vakalarda NST çekimine 40 dakika devam edildi.

Ultrasonda, 4 kadranda amniyotik sıvı vertikal olarak ölçüldü. Amniotik sıvı indeksinin gebelik haftasına göre 5 persentilden az olması durumunda oligohidramnioz tanısı konuldu.

Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler Voluson 730 Expert Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 4 MHz konveks prob kullanıldı.

İncelenen damarlar;

- ✓ Umblikal arter
- ✓ Orta serebral arter
- ✓ Aortik istmus
- ✓ Duktus venozus

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.

Umblikal arter doppler ölçümleri umbilikal kordun serbest ansından fetüse ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı.

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.

Fetal aortik istmus ölçümü longitudinal aortik ark (LAA) veya 3 damar trakea (3VT) planında minimal fetal hareket halinde Aol segmenti renkli kodlamanın yardımıyla tespit edildikten sonra cursor volümünü damar çapına göre ayarlanıp ve insonasyon açısı < 30 derece ( olabildiğince 0 dereceye yakın ) olacak şekilde ölçüm yapıldı.

MCA PI 5. persentilin altında olması durumunda 'Beyin koruyucu fenomen' olarak değerlendirildi. Aortik istmus indekslerini kullanarak manual olarak hesaplanan İFi'nin < 1 ise Aol'teki net akım retrograde (anormal) olarak kabul edildi. Duktus venozusda a dalgasında bazale yaklaşma veya tersine dönme durumunda venöz sistem bozulmuş olarak değerlendirildi.

Bebek doğduktan hemen sonra ilk solunumu yapmadan önce kordon 2 klamplere klamplene edilerek bebek verildikten sonra, plasenta ayrılmadan umbilikal arter tespit edilerek heparinli enjektöre yaklaşık 2-3 cc kan alındı ve en geç 10 dakika içinde Nova Biomedical marka kan gazı cihazı ile değerlendirildi. İncelenen umbilikal arter pH değerlerinin 7.20'nin altında olması asidoz olarak kabul edildi.

Bebekler doğduğunda 5. dakika Apgar skorları pediatristler tarafından değerlendirildi. Doğum sonrasında bebeklerden 18 tanesi EÜTF Yenidoğan ünitesine yatırılırken, 8 bebek 4 merkeze sevk edildi, 4 tanesi intrauterin olarak kaybedildi. Bebekler hakkındaki verilere ayrıntılı epikrizlerden ulaşıldı.

Çalışmada karşılaştırılan klinik parametreler; anne yaşı, preeklampsi varlığı, yatış ve doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, 5. dakika apgar skoru, umbilikal arter ph değeri, intrauterin ölüm, 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) for Windows 13 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal verilerin gruplar arasındaki anlamını karşılaştırmada varyans analiz testi, niteliksel verilerin gruplar arasındaki anlamını karşılaştırmada Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

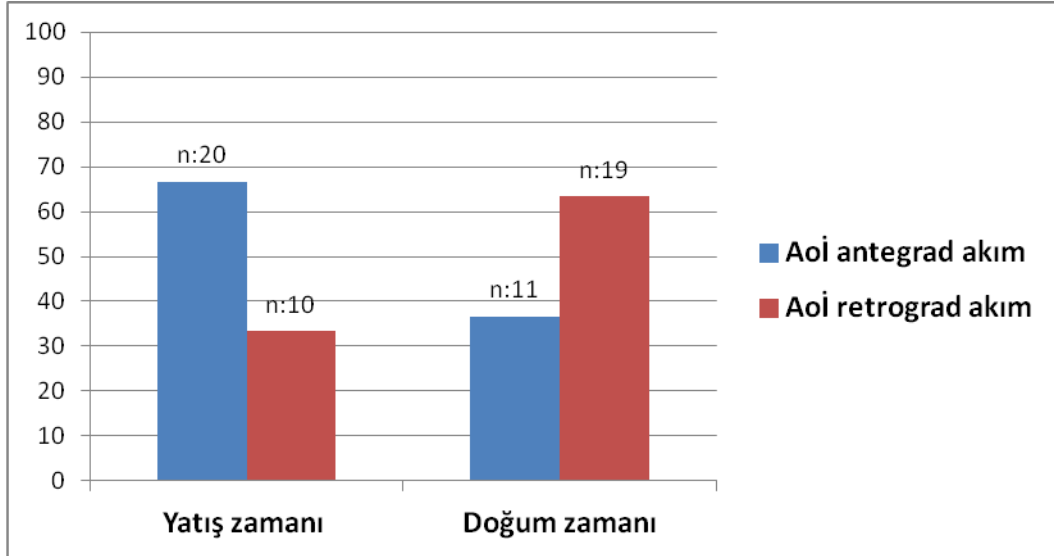
## BULGULAR

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2009 - Ocak 2011 tarihleri arasında anormal umbilikal arter doppler indeksleri bulunan ve İUGG ön tanısı ile yatırılarak doğum yapan 30 hasta dahil edildi. Hastalar; doğum zamanı dopplerle belirlenen aortik istmus net kan akımına göre Aoİ antegrad akım (n=11), Aoİ retrograd akım (n=19) olarak gruplandırıldı. Doğum zamanında Aortik istmustaki net akımı retrograd olarak saptanan 19 hastanın 6'sinde tek ölçüm yapılabildi. Belirli aralıklarla birden fazla ölçüm yapılabilen 13 hastanın 9'unda yatış zamanındaki Aoİ net akımının antegrad olduğu, doğum öncesi yapılan son ölçümde Aoİ'teki net akımının retrograd'e döndüğü saptanırken 4'ünde ise akım ilk ve son ölçümde retrograd saptandı. İstatistiksel incelemelerde hastaların doğum zamanındaki Aoİ net akımı dikkate alındı.

**Tablo 4:** İUGG olan vakaların yatış ve doğum zamanı Aoİ net akımına göre dağılımı

|                    | Yatış zamanı |       | Doğum zamanı |       |
|--------------------|--------------|-------|--------------|-------|
|                    | sayı         | %     | sayı         | %     |
| Aoİ antegrad akım  | 20           | %66.6 | 11           | %36.7 |
| Aoİ retrograd akım | 10           | %33.3 | 19           | %63.3 |

|        |    |      |    |      |
|--------|----|------|----|------|
| Toplam | 30 | %100 | 30 | %100 |
|--------|----|------|----|------|

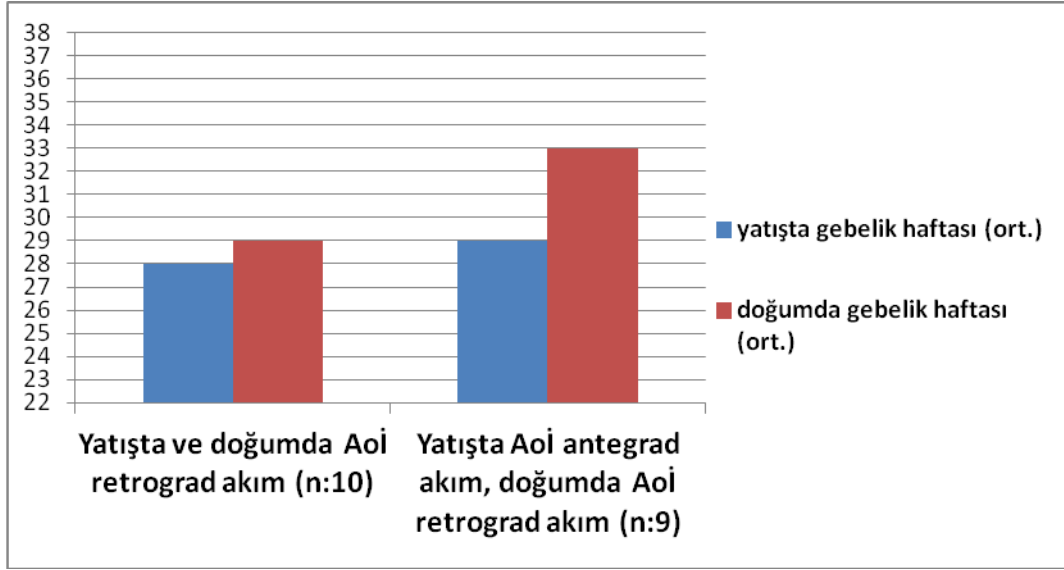


**Grafik 1 :** Hastaların yatış ve doğum zamanında AoI net akımına göre dağılımı.

**Tablo 5:** Doğum zamanında AoI retrograd akım saptanan İUGG'li vakaların yatış zamanındaki AoI retrograd akım varlığına göre gebelik haftası ortalamalarının dağılımı

|  | Yatışta ve doğumda AoI retrograd akım saptananlar ( n: 10) | Yatışta AoI antegrad akım, doğumda AoI retrograd akım saptananlar ( n: 9) |
|--|--|---|
| Yatışta gebelik haftası ( hafta, (aralık)) | 28 (24-36)   | 29 (24-36)  |
| Doğumda gebelik haftası ( hafta, (aralık)) | 29 (25-36)   | 33 (29-37)  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|



**Grafik 2:** Doğum zamanında Aoi retrograd akım saptanan İUGG'li vakaların yatış zamanındaki Aoi retrograd akım varlığına göre gebelik haftası ortalamalarının dağılımı

**Tablo 6 :** Demografik ve obstetrik özelliklerin karşılaştırılması

|                                 | <b>Antegrad</b><br>(n=11) | <b>Retrograd</b><br>(n=19)(yatışta antegrad akımı olan 9 hasta dahil) | <b>P</b> |
|---------------------------------|---------------------------|---|----------|
| Maternal yaş (ort.yıl,(aralık)) | 29 ( 18-38)               | 29 ( 20-42)   | 0.812    |
| Preeklampsi ( n, (%))           | 5 (%45.5)                 | 9 (47.4)  | 1.000    |
| Oligohidramnionoz (n, (%))      | 7 (%63.6)                 | 10 (%52.6)  | 0.708    |

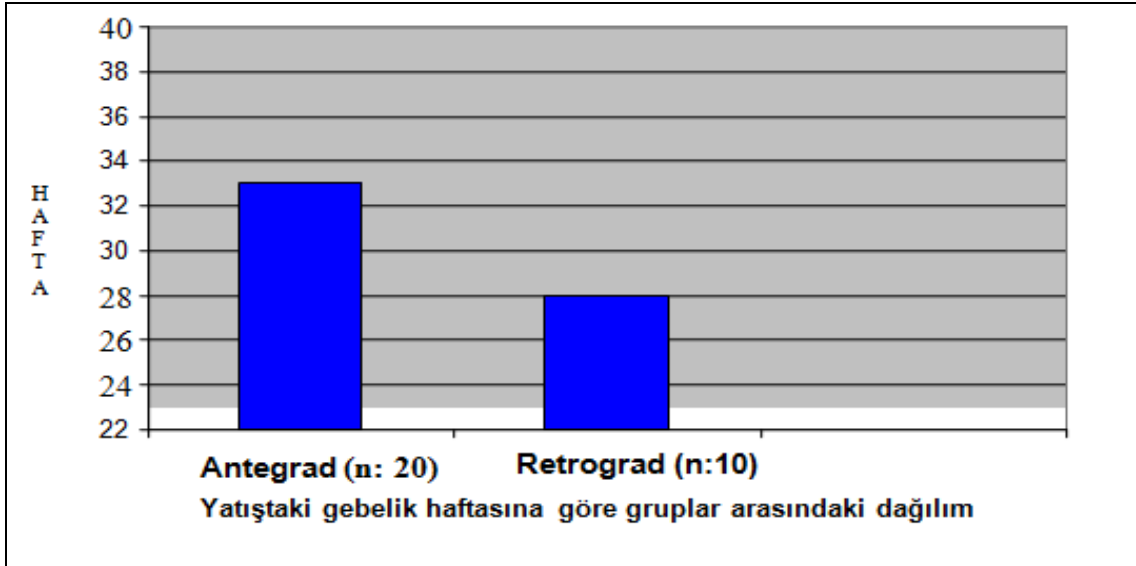
|  |             |            |              |
|--|-------------|------------|--------------|
| Betametazon (n,(%))<br>(fetal akciğer maturasyonu) | 7 (%63.6)   | 18 (%78.9) | 0.417        |
| Yatışta geb. Haftası<br>( hafta, (aralık))         | 33 ( 26-35) | 28 (24-36) | <b>0.016</b> |
| Doğumda geb. Haftası<br>(hafta, (aralık))          | 35 ( 33-36) | 32 (25-37) | <b>0.017</b> |
| Doğum öncesi NST                                   |             |            | 1.000        |
| Reaktif (n,(%))                                    | 2 ( 18.2)   | 4 (21.1)   |              |
| Nonreaktif(n,(%))                                  | 9 ( 81.8)   | 15 (78.9)  |              |

Anne yaşına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

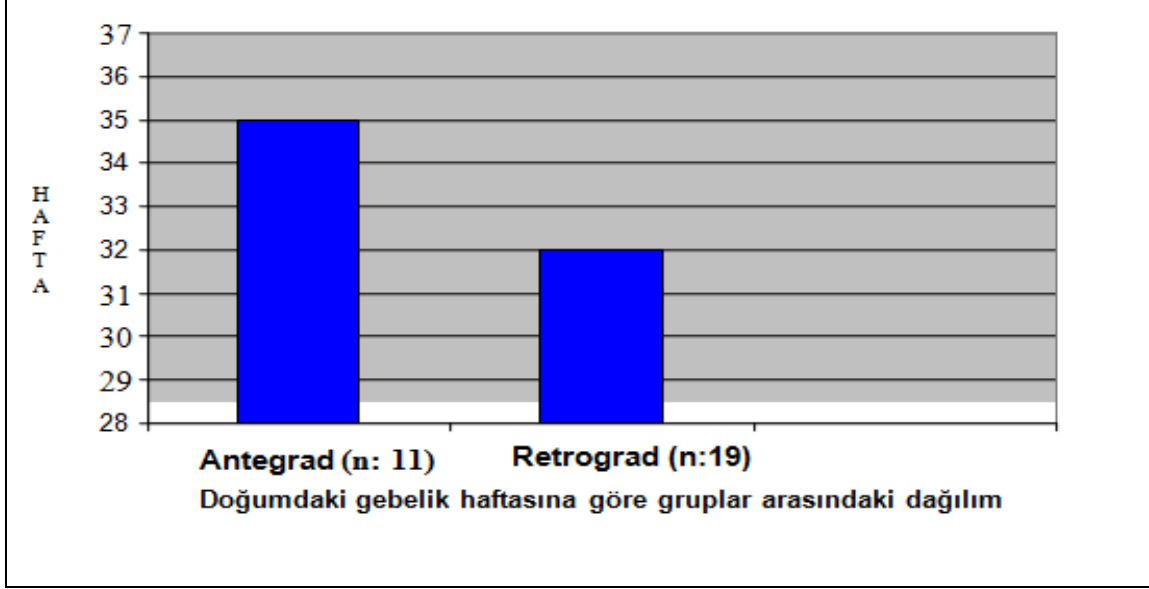
Preeklampsi ve oligohidramnion varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

kortikosteroid yapılması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Doğum öncesi non-stress testin reaktivitesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).



**Grafik 3** :Yatıştaki gebelik haftasına göre Aoi antegrad akım saptanan grup ile Aoi retrograd akım saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.016$ ).



**Grafik 4 :**Doğumdaki gebelik haftasına göre Aoİ antegrad akım saptanan grup ile Aoİ retrograd akım saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.017$ ). Aoİ retrograd akım grubundaki ortalama gebelik haftası; yatışta Aoİ antegrad akımla başlayan ve sonrasında retrograd akıma dönen 9 vakanın başlangıçtan beri retrograd akımı olan vakalara eklendikten sonra belirlenmiştir.

**Tablo 7:** Doğum bilgilerinin karşılaştırılması

|                                  | Antegrad        | Retrograd      | P            |
|----------------------------------|-----------------|----------------|--------------|
| Doğum endikasyonu                |                 |                | 0.264        |
| Fetal distres (n,(%))            | 9 (%81.8)       | 9 (%47.4)      |              |
| HELLP sendromu (n,(%))           | 1 (%9.1)        | 1 (%5.3)       |              |
| Ablatio plasenta (n,(%))         | 0 (%0.0)        | 2 (%10.5)      |              |
| In utero ölüm (n,(%))            | 0 (%0.0)        | 4(%21.1)       |              |
| Fetal büyümede duraklama (n,(%)) | 1 (%9.1)        | 3 (%15.8)      |              |
| Doğum şekli                      |                 |                | 0.626        |
| NSPD (n(%))                      | 1 (%9.1)        | 4 (%21)        |              |
| S/C (n(%))                       | 10 (%90.9)      | 15(%78.9)      |              |
| 5. dk apgar (ort.(aralık))       | 9(3-10)         | 6 (1-7)        | <b>0.048</b> |
| UA ph (ort.(aralık))             | 7.3 (6.9-7.4)   | 7.2 ( 6.8-7.4) | 0.763        |
| Doğum kilosu (gr,(aralık))       | 1340(1000-1750) | 1050(350-2180) | 0.197        |
| Cinsiyet                         |                 |                | 0.708        |
| Kız (n(%))                       | 4(36.4)         | 9(47.4)        |              |
| Erkek (n(%))                     | 7(63.6)         | 10(62.6)       |              |

Doğum endikasyonu açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen Aol retrograd akım grubunda ablatio plasenta, intrauterin ölüm ve fetal büyümede duraksamaya bağlı doğum oranları antegrad grubuna nazaran daha yüksekti.

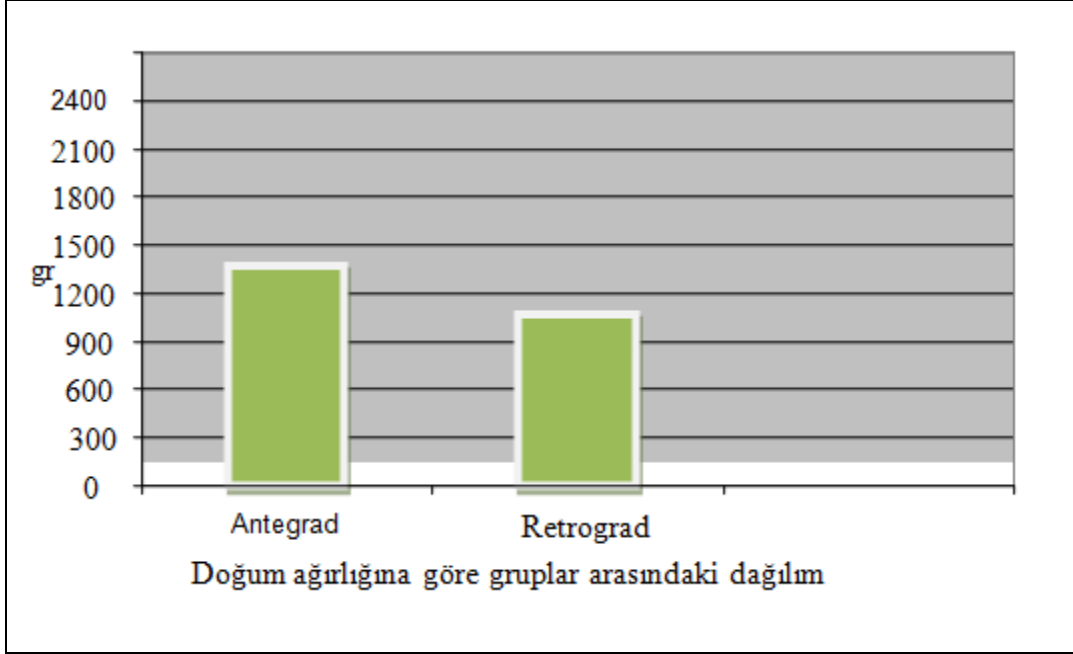
Doğum şeklinin vajinal doğum veya sezeryanla gerçekleşmesi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Doğum sonrası yenidoğanın 5. Dk apgar skoruna göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.048$ ).

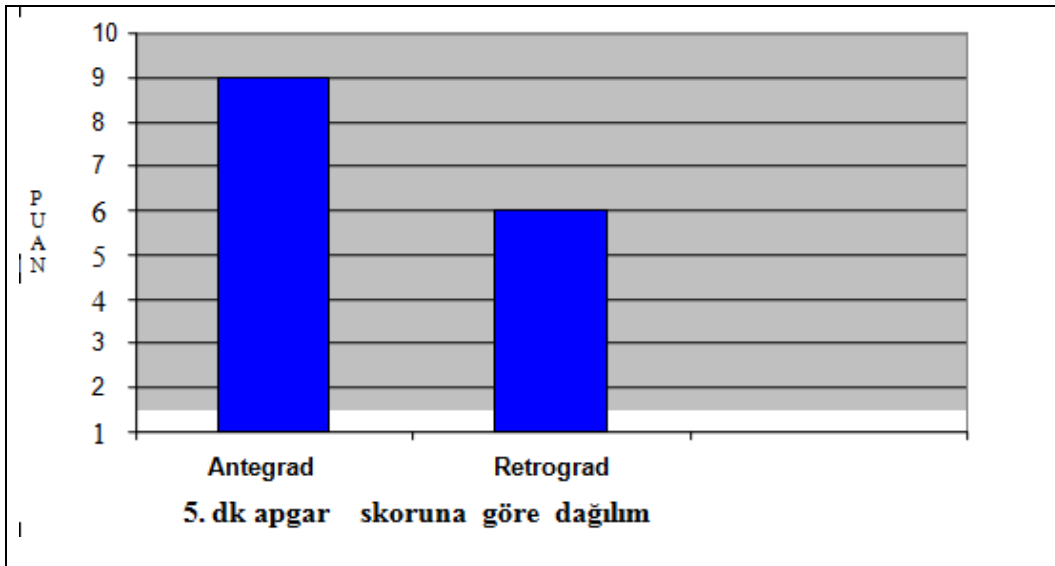
Doğum sırasında alınan umbilikal arter kan gazının ph değerine göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Yenidoğanın doğum ağırlığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Yenidoğanın cinsiyetine göre karşılaştırma yapıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).



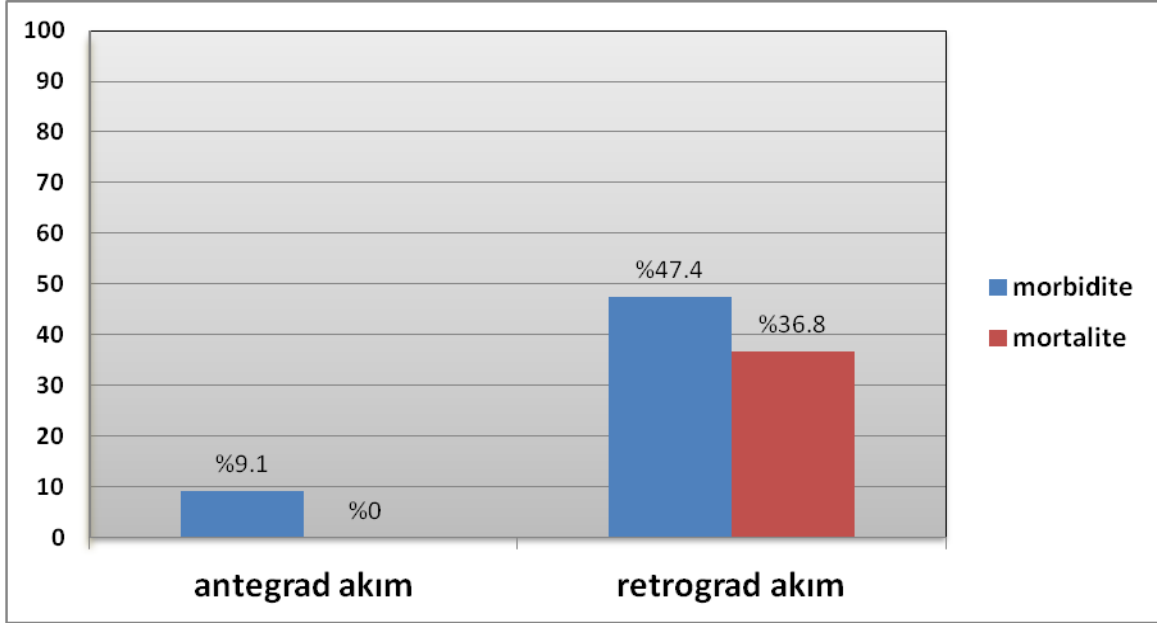
**Grafik 5:** Yenidoğan ağırlığına göre Aoİ antegrad akım grubu ile retrograd akım grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).



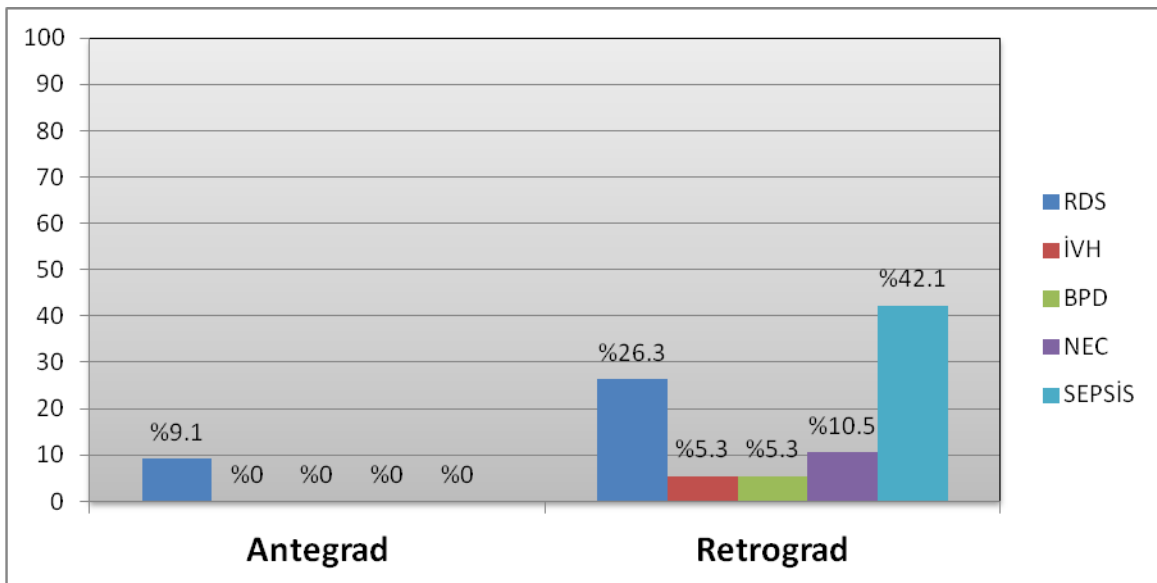
**Grafik 6 :** 5. dk apgar skoruna göre Aoİ antegrad akım grubu ile retrograd akım grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı( $p=0.048$ ).

**Tablo 8** : Yenidoğan morbidite ve mortalitenin karşılaştırılması

|                               | Aoİ antegrad akım | Aoİ Retrograd akım | P            |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| <b>-Total morbidite(n(%))</b> | 1 (9.1)           | 9 (47.4)           | <b>0.049</b> |
| RDS (n,(%))                   | 1 (9.1)           | 5 (26.3)           | 0.372        |
| İVH( Gr. III-IV ) (n,(%))     | 0 (0.0)           | 1 (5.3)            | 1.000        |
| BPD (n,(%))                   | 0 (0.0)           | 1 (5.3)            | 1.000        |
| NEC (n,(%))                   | 0 (0.0)           | 2 (10.5)           | 0.520        |
| Sepsis (n,(%))                | 0 (0.0)           | 8 (42.1)           | <b>0.014</b> |
| <b>-YDÜ &gt;14 gün (n(%))</b> | 6 (54.5)          | 9 (47.4)           | 1.000        |
| <b>-Total mortalite(n(%))</b> | 0 (0.0)           | 7 (36.8)           | <b>0.029</b> |
| IUMF (n(%))                   | 0 (0.0)           | 4 (21.1)           | 0.268        |
| Yenidoğan ölüm (n(%))         | 0 (0.0)           | 3 (15.8)           | 0.279        |



**Grafik 7** : Total morbidite ve mortalite açısından her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ).

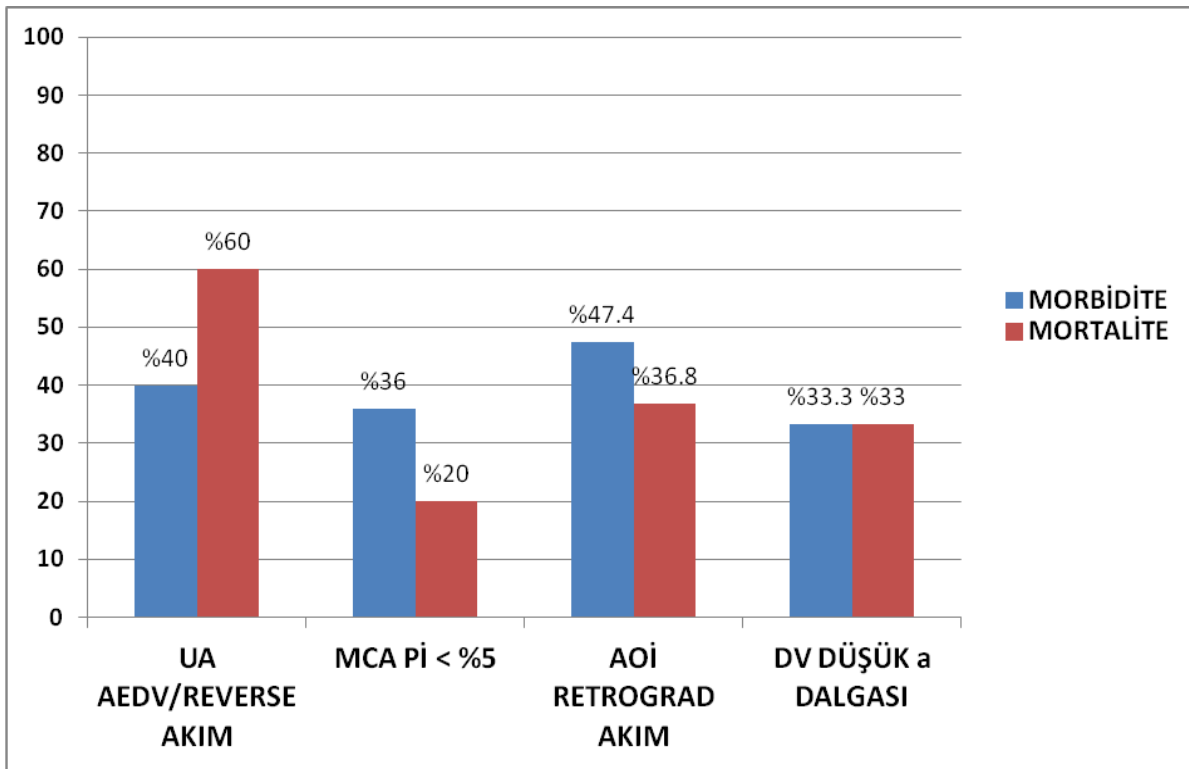


**Grafik 8 :** Morbidite parametreleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında Aoİ antegrad akımı olan gruba kıyasla Aoİ retrograde akım olan grupta morbidite oranları yüksek bulundu.

|                                | <b>sensitivite</b> | <b>spesivite</b> | <b>PPV</b> | <b>NPV</b> | <b>LR+</b> |
|--------------------------------|--------------------|------------------|------------|------------|------------|
| <b><u>-TOTAL MORBİDİTE</u></b> |                    |                  |            |            |            |
| - UA AREDV                     | %20                | %85              | %40        | %68        | 1.33       |
| - MCA Pİ                       | %90                | %20              | %36        | %43        | 1.12       |
| - DV AREDV                     | %30                | %70              | %33        | %66        | 1.00       |
| - Aoİ retrograd akım           | %90                | %50              | %47        | %90        | 1.80       |
| - Aoİ Pİ                       | %60                | %65              | %46        | %76        | 1.71       |
| - < 28. Haftada doğum          | -                  | %85              | -          | %63        | -          |
| <b><u>-TOTAL MORTALİTE</u></b> |                    |                  |            |            |            |
| - UA AREDV                     | %42                | %91              | %60        | %84        | 4.9        |
| - MCA Pİ                       | %71                | %13              | %20        | %60        | 0.82       |
| - DV AREDV                     | %42                | %73              | %33        | %81        | 1.6        |
| - Aoİ retrograd akım           | %100               | %47              | %36        | %100       | 1.9        |
| - Aoİ Pİ                       | %57                | %60              | %30        | %82        | 1.4        |
| - < 28. Haftada doğum          | %42                | %100             | %100       | %85        | -          |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

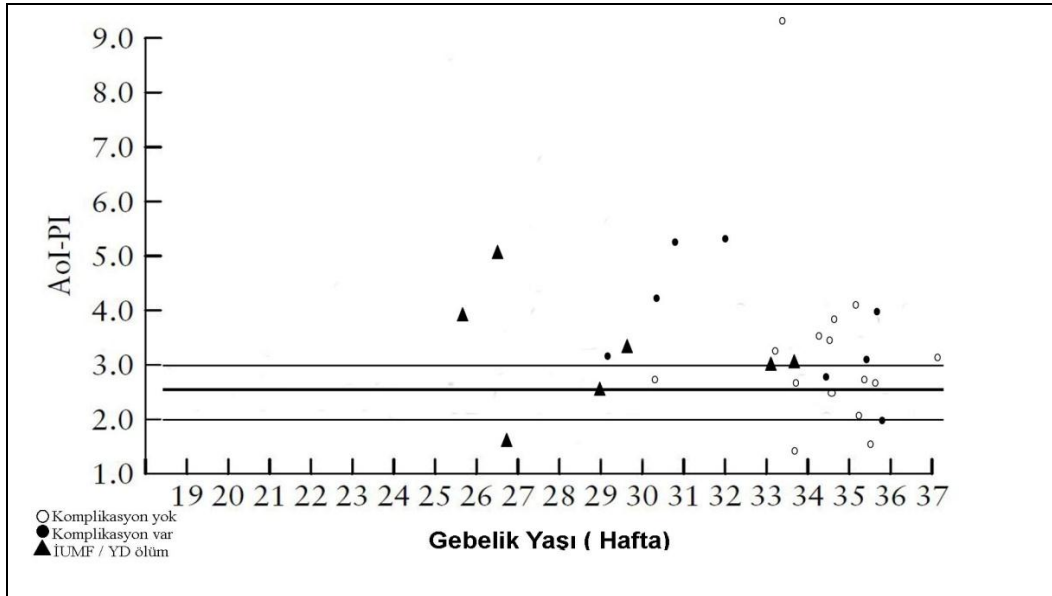
**Tablo 9** : Aortik istmus retrograde akım ve diğer anormal Doppler parametrelerinin morbidite ve mortalite için prediktif değerleri.



**Grafik 9** : Total morbidite ve mortalite açısından Aoİ retrograd akımın pozitif prediktif değerinin diğer anormal doppler parametrelerinin pozitif prediktif değerleri ile karşılaştırılması .

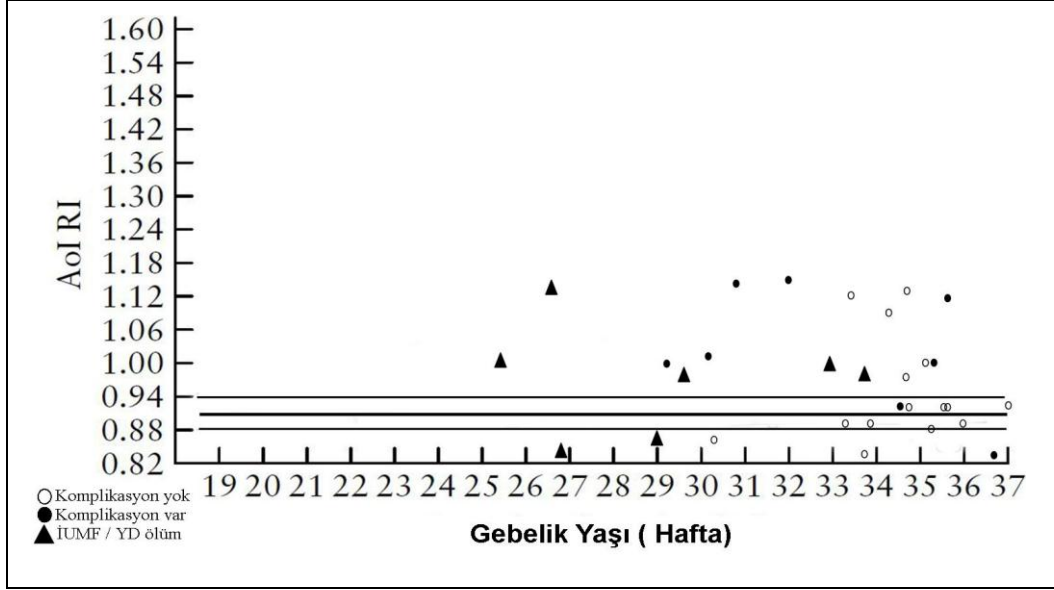
Çalışmamızda aortik istmus segmentindeki net akımın antegrad veya retrograd olmasına bakılmaksızın hastalar impedans ( $P_i$ ,  $R_i$ ) ve mutlak velosite (EDV, PSV, TAMXV) değerlerine göre morbidite ve mortalite açısından değerlendirmek için hastaları üç gruba ayırdık:

1. Grup yenidoğanda komplikasyon gelişmeyen hastalar
2. Grup yenidoğanda komplikasyon gelişen hastalar
3. Grup ise IUMF veya yenidoğan ölüm gelişen hastalar



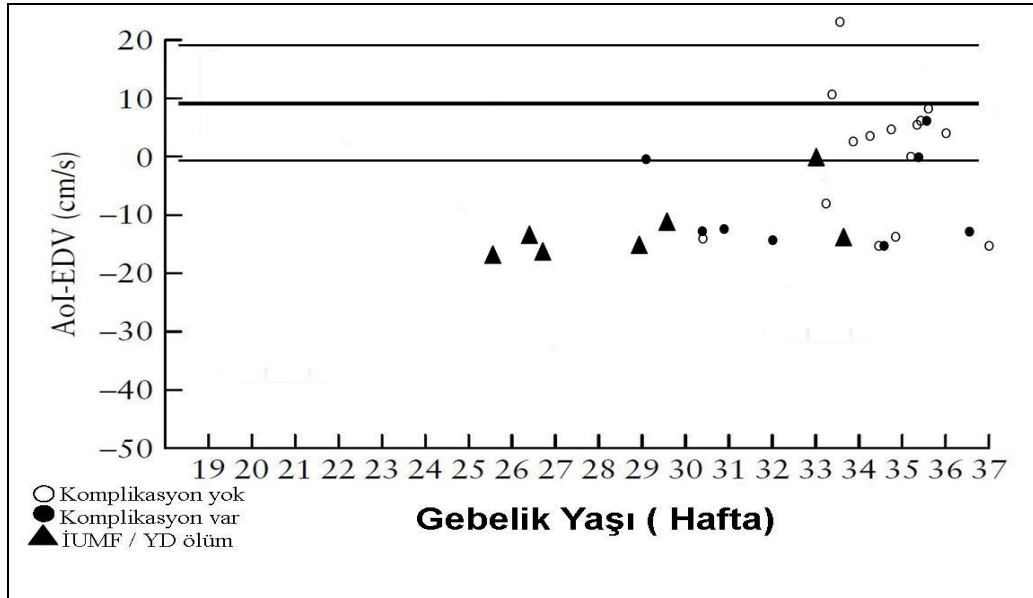
**Figür 1:** Komplikasyon gelişmeyen(○), komplikasyon gelişen (●) ve IUMF/ YD ölüm (▲) olan hastaların Aoİ Pİ değerlerinin gebelik haftasına göre referans değerler ( 5.,50. ve 95. Persantil) üzerindeki dağılımı.

1. grup ile diğer 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.



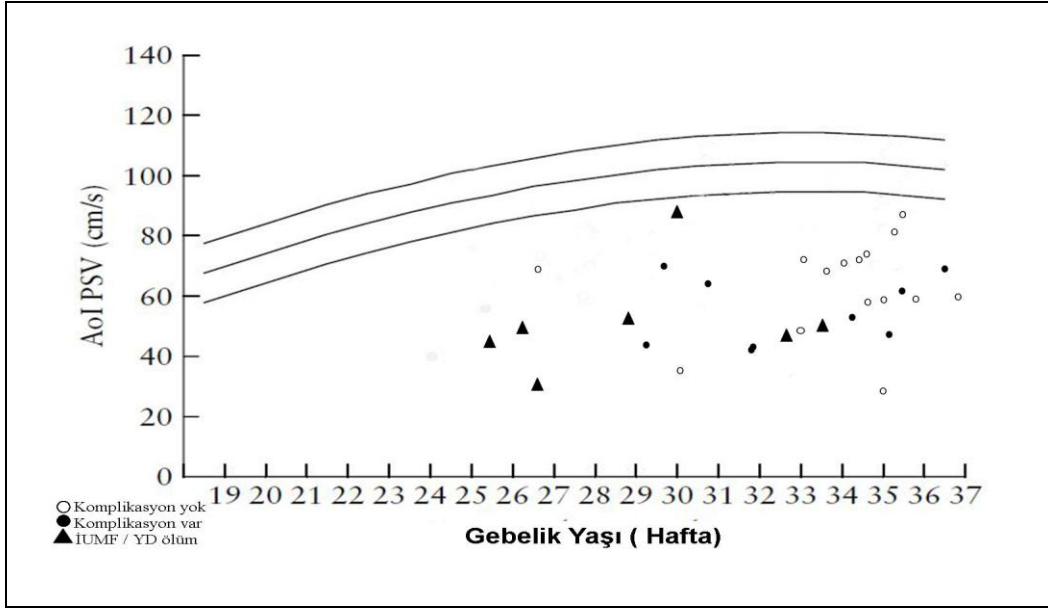
**Figür 2 :** Komplikasyon gelişmeyen (o), komplikasyon gelişen (•) ve IUMF/ YD ölüm (▲) olan hastaların AoI Rİ değerlerinin gebelik haftasına göre referans değerler ( 5.,50. ve 95. Persantil) üzerindeki dağılımı.

1. grup ile diğer 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.



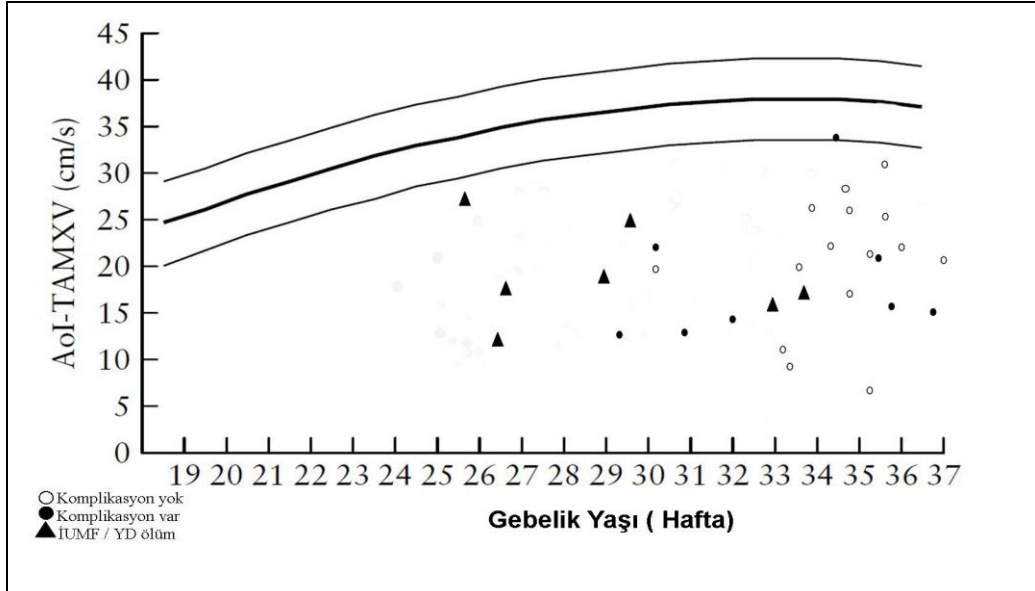
**Figür 3 :** Komplikasyon gelişmeyen (o), komplikasyon gelişen (•) ve IUMF/ YD ölüm (▲) olan hastaların AoI EDV değerlerinin gebelik haftasına göre referans değerler ( 5.,50. ve 95. Persantil) üzerindeki dağılımı.

1. grup ile diğer 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.



**Figür 4 :** Komplikasyon gelişmeyen (○), komplikasyon gelişen (●) ve IUMF/ YD ölüm (▲) olan hastaların AoI PSV değerlerinin gebelik haftasına göre referans değerler ( 5.,50. ve 95. Persantil) üzerindeki dağılımı.

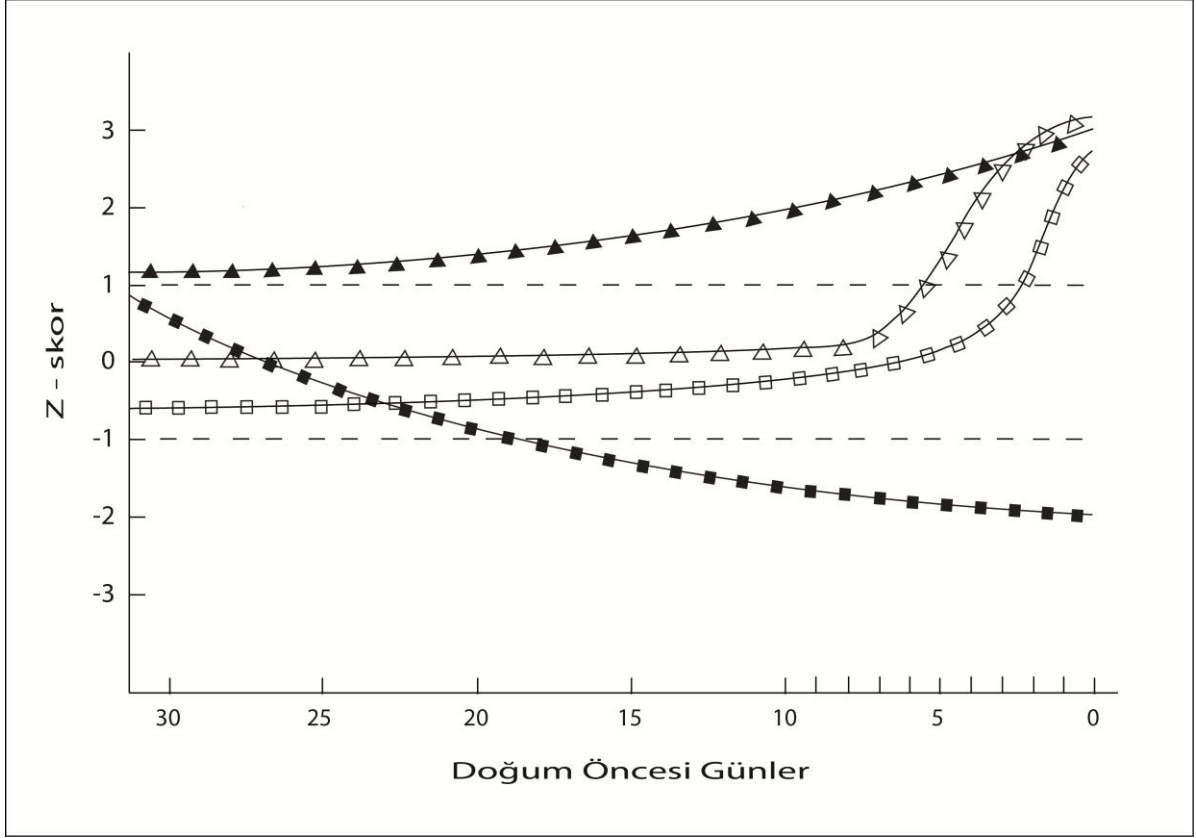
Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.



**Figür 5 :** Komplikasyon gelişmeyen (○), komplikasyon gelişen (●) ve IUMF/ YD ölüm (▲) olan hastaların AoI değerlerinin gebelik haftasına göre referans değerler( 5., 50. ve 95. Persantil) üzerindeki dağılımı.

Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.





**Figür 6 :** Seri Doppler ölçümü yapılan 12 hastanın doğum öncesi Doppler parametrelerinin progresyonu.(▲) umbilikal arter Pİ, (■) orta serebral arter Pİ, (△) aortik istmus Pİ, (□) duktus venozus a dalgasındaki çökme. Kesintili çizgiler 5. ve 95. Persantili göstermektedir. Seri ölçümlerle takip edilen 12 hastanın 4'ünde Aoİ net akım yatişta ve doğumda antegrad idi, 6'sında Aoİ net akım yatişta antegrad iken doğuma doğru retrograd'e döndü, 2'sinde ise Aoİ net akım yatişta ve doğumda retrograd idi.

## TARTIŞMA

Intrauterin gelişme geriliği; perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem morbiditenin önemli bir nedenidir. Gebelik haftasına göre küçük fetüslerin takibi, kötü

perinatal sonuç riski yüksek olan gerçek İUGG'li fetüsü konstitüsyonel olarak küçük fetüsten ayrımı yapılamadığından güçtür. İntrauterin dönemde gelişimi yavaş olan fetüsler klinik muayene ile %30, ultrason ile %43-90 oranında saptanabilmektedir. Bu fetüsler saptandıktan sonra risk altındaki fetüslerin belirlenmesi gerekmektedir. İUGG'e eşlik eden uteroplental, umbilikal ve fetal dolaşım anomalilerini saptamak için birçok araştırmacı invazif yöntemler kullanmıştır (12). Son yıllarda doppler ultrasonografi kullanılarak bu bozuklukların non-invazif şekilde saptanması mümkün olmuştur. Doppler ultrasonografi fetal oksijenizasyon ve asit-baz durumu değerlendirmede faydalıdır (66).

İntrauterin tedavi olmadığından ve İUGG'li fetüslerin doğum zamanlaması kritik öneme sahip olduğundan bu fetüslerin antenatal takibindeki ana amaç müdahale zamanlamasını optimize etmek için fetal ve neonatal riskleri dengede tutmaktır (68). Bu fetüslerin takibinde fetal biyometri, biyofizik profil, NST, arteriyel ve venöz doppler ultrasonun kombine kullanılması ile en iyi sonuçlar alınır. Bu testlerin tek başına kullanımı İUGG yönetiminde sınırlı değere sahiptir (68).

Bir metaanalizde İUGG'li fetüslerde yapılan doppler ultrasonografi ile perinatal sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı düzleme saptanmış ve perinatal mortalitede yaklaşık %38 oranında azalma saptanmış (13). Doppler ultrasonografi genel populasyonda fetal riski saptamak için bir tarama testi olarak kullanılmaz (58).

Doğumdaki gestasyonel yaş neonatal sonuçlar üzerine bağımsız bir faktör olup ölü doğum riskini arttırabilir (9). Gözlemsel ve randomize çalışmaların sonucunda İUGG ile komplike gebeliklerde kötü neonatal sonuçlara en çok katkıda bulunan faktör gestasyonel yaştır. (69,3). 26. haftadan önce ve 600 gr altında doğan İUGG' de hayatta kalım şansı %50'den azdır. 28. haftaya kadar fetüsün anne karnında durduğu her gün için yaşam şansı %2 artar (69).

Ciddi erken başlangıçlı 33 İUGG olgu grubunda yapılan bir çalışmada < 30 gebelik haftası olan olgularda kötü perinatal sonuç oranı %45, perinatal mortalite %36 olarak bulunmuştur (38).

Obstetride bugüne kadar üzerinde en fazla doppler ultrasonografik çalışma yapılmış olan umbilikal arter; doğrudan fetoplasental kan akımı hakkında bilgi verir.

Yapılan bir metaanalizde yüksek riskli gebeliklerde umbilikal arter doppler kullanımının perinatal mortalitede ve hastanede yatışta azalmaya yol açtığı, fetal distress ve sezeryanla doğum oranlarında fark yaratmadığı belirtilmiş (38). Düşük riskli gebelerde tarama testi olarak umbilikal arter dopplerin kullanımı perinatal sonuçları düzeltmez.

Umbilikal arterde diyastolik akım kaybı veya ters akım saptanan İUGG'li fetüslerde perinatal mortalite 4-10 kat artar (70).

Çalışmamıza alınan İUGG'li 30 hastada çalışmanın bir kriteri olarak umbilikal arter doppler indeksleri anormal olmasına dikkat edildi. UA'de enddiyastolik akım kaybı saptanan 14 hastada morbidite %28.5 (4/14), mortalite %7 (1/14) olarak saptanır iken UA'de ters akım saptanan 5 hastada morbidite %40 (2/5), mortalite %60 (3/5) olarak saptandı. **(grafik 9, tablo 9)** UA'de ters akım saptanan hastalardaki bu yüksek mortalite oranına muhtemelen katkıda bulunan birçok faktör düşünüldü, bunlar; hastaların tümünde (üçünde) doğumdaki gebelik haftası < 28 olması ve anormal (retrograd) aortik istmus ve DV doppler indeksleri olmasıdır.

Anormal plasentasyona fetal kardiyovasküler cevap birçok vasküler yatakta gözlemlenebilir.

Serebral kan akımının iyi çalışan otopregülasyon mekanizması vardır. Azalmış perfüzyonda vazodilatasyon, perfüzyon basıncının artmasıyla vazokonstriksiyon görülür. İUGG'de plasental kan akımına rezistans artışı ve fetal hipoksemi varlığında otopregülasyona bağlı serebral sirkülasyonda kan akımı artar ve serebroplasental doppler oranı azalır (beyin koruyucu etki). Bu cevap iyi oksijenize kanın duktus venozus yolu ile serebral ve kardiyak dolaşıma yönelmesi ile olur.

Hipoksiye yanıt olarak MCA indekslerinin 5 persantil altına düşmesi ile gösterilen arteriyal redistrübsiyonla beyin koruyucu etki artmış perinatal morbidite ve mortalite riski ile ilişkili bulunmamıştır (3, 16).

Venöz doppler anormallikleri ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki klinik yönetim için çok önemlidir. Venöz doppler özellikle erken başlangıçlı İUGG vakalarında çok önemlidir ve fetal asidemi ile ölü doğum için bağımsız prediktördür.

Ciddi venöz doppler anormallikleri duktus venozusda a dalgasının kaybolması ve tersine dönmesi, umbilikal vende bi-trifazik pulsasyon gözlenmesidir. Venöz doppler indekslerinde progresif yükselme ileri doğru kardiyak fonksiyonlardaki bozulmayı yansıtır ve bu bozulma fetal hipoksiden asidemiye ilerlemeyi ve doğum gerçekleşmez ise intrauterin ölümün habercisidir.

Venöz sistem doppler indekslerinde yükselme ve bozulma durumunda fetal asidemi için sensitivite %70-90, spesifite % 70-80 'dir . Anormal venöz doppler parametresi ölü doğumu tahmin etmede en kuvvetli yol göstericidir. Ölü doğum olasılığı venöz doppler bozukluk derecesi arttıkça artar. Preterm İUGG'li fetüs grubunda ölü doğum insidansı venöz doppler bozuk ise %25, sensitivite %65, spesivite%95' dir (15).

Venöz rezistansda artış ile fetal mortalite ve morbidite sırasıyla Mueller ve arkadaşları %14 ve %46; Ferrazzi ve arkadaşları %9 ve %29 olarak saptadılar (63).

Baschat ve ark.(71), Bilardo ve ark.(72) İUGG'li fetüslere yaptıkları çalışmalarda özellikle UA ters akım ile birlikte anormal venöz doppler bulguları olan fetüslerde intrauterin ölüm, perinatal morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu saptamışlar .

Çalışmamızda DV a dalgasında kaybolma hastaların % 30'unda (9/30) saptandı. Perinatal mortalite ve morbidite oranları sırasıyla %33.3 (3/9), %33.3 (3/9) olarak saptandı.(**grafik 9, tablo 9**) DV a dalgasında kaybolma saptanan hastalardaki doğum DV a dalgasında tersine dönme görülmeden fetal veya obstetrik nedenlerle gerçekleşti. Mortalite saptanan bu 3 hastada UA'de ters akım varlığı ile birlikte gestasyonel yaşı < 28 olup intrauterin ölüm nedeni ile doğurtuldu.

İUGG ile komplike gebelikler doppler sonografi ile izlendiğinde fetal hipoksemi safasında saptanan kompanzatuvar arteriyal ( anormal UA ve MCA doppler bulguları) 'ERKEN DEĞİŞİKLİKLER' olarak tanımlanır iken fetal asidemi riskinin arttığını ve

dekompanzasyonu yansıtan anormal venöz doppler bulguları 'GEÇ DEĞİŞİKLİKLER' olarak tanımlanır.

Erken ile geç değişiklikler arasındaki birkaç haftalık intervalde tablonun kötüye gidişini (hipoksemiden asidemiye gidişi), perinatal morbidite ve mortaliteyi predikte edebilecek ara parametreler aranmaya başlandı.

Aortik istmustaki kan akım paterni her iki ventrikül output'unun balansını yansıtır. Bu segmentteki net kan akım yönünün istmik flow indeksi (İFİ) formülünü kullanarak antegrad veya retrograd olduğu belirlenebilir.

Normal gelişen fetüslerin çoğunda plasental dolaşım direncinin düşük olmasından dolayı Aoİ'teki net akım antegradtır (İFİ tip I), plasental yetmezliğe bağlı İUGG'de periferik dolaşımda direncin artması ve serebral vazodilatasyonun gelişmesinden sonra Aoİ'teki net kan akımı retrograd (İFİ tip III-V) olur.

Çalışmamızda doğum zamanındaki Aoİ'teki net akım hastaların % 36.7'sinde (11/30) antegrad (İFİ tip I ve II), % 63.3'ünde (19/30) retrograde ( İFİ tip III-V) saptandı. (**grafik 1, tablo 4**) Retrograd akım saptanan hastaların çoğunun İFİ değeri tip III (0-1 arası) ile uyumlu idi.

Fouron ve ark. (5) anormal UA akımları olup > 28 gebelik haftasında doğurtulan 48 İUGG'li fetüste yaptığı çalışmada Aoİ retrograd akım saptanan fetüslerin doğum sonrası 2-5 yaşları arasındaki nörolojik gelişiminin Aoİ antegrad akımı olan çocuklara nazaran supoptimal olduğunu saptamışlar. Yapılan hayvan çalışmalarında Aoİ retrograd akım gelişmesiyle beyne giden oksijen miktarında ciddi düşüşün saptanması doğum sonrası çocukluk dönemindeki nörogelişimin yavaş olmasını açıklayabilir (6).

Del. Rio ve ark. (16) 51 İUGG'li fetüste yaptığı çalışmada Aoİ retrograd akım ile kötü perinatal sonuçlar arasında güçlü bir ilişki olduğu saptamışlardır. Aoİ retrograd akım grubunda UA AREDV ve anormal venöz doppler bulgularının sıklığı Aoİ antegrad akım grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır .

Çalışmamızda total morbidite ve mortalite (intrauterin ölüm ve yenidoğan ölüm) oranları Aoİ antegrad grupta sırasıyla %9.1 (1/11) ve %0.0 (0/11), Aoİ retrograd grupta sırasıyla %47.4 (9/19) ve %36.8 (7/19)' di. Retrograd grupta ölen 7

fetüsün 4'ü intrauterin ölüm, 3'ü ise yenidoğan döneminde ölüm idi. Total morbidite ve mortalite açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( **grafik 7, tablo 8** )

Total morbidite açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptansa da morbidite parametrelerini (RDS, İVH, BPD, sepsis, NEC) ayrı ayrı değerlendirildiğinde sepsis dışındaki parametrelerde retrograd grupta sayısal fazlalık saptandı fakat bu fark istatistiksel anlam kazanmadı. Sepsis açısından ise antegrad grupta %0.0 (0/11), retrograd grupta %42 (8/19) olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. ( **grafik 8, tablo 8** )

Çalışmamızda yenidoğan ünitesine > 14 gün yatan infant sayısı antegrad grupta 6 (%54.5), retrograd grupta 9 (%47.4) olarak saptandı. her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ( **tablo 8** )

Literatürde İUGG'de Aoİ antegrad ile retrograd akımları olan fetüsleri karşılaştıran birçok çalışmada gruplar arasında anne yaşı, eşlik eden preeklampsi, doğum öncesi nonreaktif NST durumu, sezeryanla doğum oranı, doğum kilosu, doğum sonrası umblikal arter ph ve 5. dk apgar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış iken eşlik eden oligohidramnionoz, yatış ve doğumdaki gebelik haftası açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (74,16) .

Çalışmamızda yatışta ve doğumdaki ortalama gebelik haftası antegrad grupta sırasıyla 33 (26-35) ve 35 (33-36), retrograd grupta sırasıyla 28 (24-36) ve 32 (25-37) olarak saptandı. Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızda yatışta Aoİ antegrad akıma sahip olup doğumdan önce retrograd akıma dönen 9 vakanın başlangıçtan beri retrograd akıma sahip olan vakalara eklenmesi Aoİ retrograd akım grubundaki yatış ile doğum arasındaki 4 haftalık süreye etkisi bulunmaktadır. Nitekim, yatışta Aoİ retrograd akımı olan 10 hastanın yatışta ve doğumdaki ortalama gebelik haftası sırası ile 28 (24-36) ve 29 (25-36) olarak saptanırken yatışta Aoİ antegrad akımı olup doğumda retrograd akıma dönen 9 hastanın yatışta ve doğumdaki ortalama gebelik haftası sırası ile 29 (24-36) ve 33 (29-37) olarak saptandı. ( **grafik 2,3,4, tablo 5,6** )

Çalışmamızda oligohidramnioz oranı antegrad grupta %63.6 (7/11), retrograd grupta %52.6 (10/19) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. **(tablo 6 )**

Çalışmamızda Aoİ antegrad ile retrograd akım saptanan fetüslerdeki preeklampsi oranı sırasıyla %35.7 (5/11) ve %47.4 (9/19), doğum öncesi nonreakif NST sırasıyla %81.8 (9/11) ve %78.9 (15/19), sezeryanla doğum oranı sırasıyla %90.9 (10/11) ve %78.9 (15/19), olarak saptandı. **(tablo 6, 7)** Doğum sonrası ortalama UA ph sırasıyla 7.3 (6.9-7.4) ve 7.2 (6.8-7.4) idi. **(tablo 7)** Doğum kilosu ortalaması antegrad grupta 1340gr (1000-1750), retrograd grupta 1050gr (350-2180) olarak saptandı.**(grafik 5, tablo 7)** Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda Aoİ antegrad ile retrograd akım saptanan fetüslerdeki 5. dk ortalama apgar skoru antegrad grupta 9 (3-10) retrograd grupta 6 (1-7) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. **(grafik 6, tablo 7)**

Del Rio ve ark. (16) kötü perinatal sonuçlar için değişik doppler parametrelerinin predikif değerlerini saptamak için yaptığı çalışmanın sonucunda kötü perinatal sonuçlar için Aoİ ve DV pozitif olasılık oranının (LR+) diğerlerinden yüksek olduğu saptamışlar.

Çalışmamızda morbidite ve mortaliteyi predikte etmesi açısından UA AREDV, MCA Pİ, Aoİ retrograd akım ve DV a dalgasında bazale yaklaşma parametreleri karşılaştırıldı. UA AREDV'nin morbidite ve mortaliteyi predikte etmedeki pozitif olasılık oranları diğerlerinden yüksek bulundu. Morbiditeyi predikte etmede Aoİ retrograde akımın pozitif olasılık oranı DV AEDV'den yüksek bulunurken (LR+ sırasıyla 1.8 ve 1.0), mortaliteyi predikte etmede Aoİ retrograde akım ile DV AEDV pozitif olasılık oranları birbirine yakın bulundu (LR+ sırasıyla 1.9 ve 1.6 ). **(grafik 9, tablo 9)**

Kötü perinatal sonuçlar için doppler parametrelerinin prediktif gücünü gösteren sonuçlarımızla ilgili belirtmemiz gereken 2 nokta sözkonusu, Birincisi; UA ters akım saptanan hastalardaki morbidite ve özellikle mortalite için yüksek pozitif olasılık oranlarının altında yatan nedenin kötü perinatal sonuçlar için bağımsız bir faktör olan

doğumdaki gebelik haftasının < 28 olması. İkincisi; anormal DV doppler indekslerinin prediktif gücünün beklenenden düşük saptanmasının muhtemel nedeninin bu hastalardaki anormal DV bulgusu olarak a dalgasının bazale yaklaşması ile sınırlı olup (DV ters a dalgası olan hastamız yoktu) morbidite veya mortalite ile ilişkili olabilecek ciddi asidemi gelişmeden erken dekompanzasyon döneminde fetal veya obstetrik diğer endikasyonlarla doğumların gerçekleşmesinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz **.(tablo 9)**

Literatüde İUGG'de görülen plasental ve serebral dolaşım direncinin değişmesi sonucunda AoI Pİ ve Rİ değerlerinin arttığı, AoI segmentindeki azalmış kan akımı sonucunda da AoI mutlak velositelerinin ( EDV, PSV, TAMXV) düştüğü saptanmıştır (16).

Çalışmamızda aortik istmus segmentindeki net akımın antegrad veya retrograd olmasına bakılmaksızın hastalar impedans (Pİ, Rİ) ve mutlak velosite (EDV, PSV, TAMXV) değerlerine göre morbidite ve mortalite açısından değerlendirmek için hastaları üç gruba ayırdık:

1. Grup yenidoğanda komplikasyon gelişmeyen hastalar
2. Grup yenidoğanda komplikasyon gelişen hastalar
3. Grup ise IUMF veya yenidoğan ölüm gelişen hastalar

1., 2. ve 3. Grupta AoI Pİ değerlerinin 95 persantilin üstünde saptanan hastaların oranları sırasıyla 7/15 (%46), 6/8 (%75) ve 5/7 (%71) idi. **(Figür 1)**

1., 2. ve 3. Grupta AoI Rİ değerlerinin 95 persantilin üstünde saptanan hastaların oranları sırasıyla 5/15 (%33), 6/8 (%75) ve 5/7 (%71) idi. **(Figür 2)**

1., 2. ve 3. Grupta AoI EDV değerlerinin 5 persantilin altında saptanan hastaların oranları sırasıyla 5/10 (%33), 5/8 (%62) ve 6/7 (%85) idi. **(Figür 3)**

PSV ve TAMXV değerleri açısından değerlendirdiğimizde üç gruptaki tüm hastaların değerleri 5 persantil altında olduğu saptandı. **(Figür 4 ve 5)** Bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu.

F.Figueras ve ark. (6), M.M. Kenelly ve ark.(5) İUGG'de doppler parametrelerindeki progresif değişiklikleri saptamak için yaptıkları çalışmaların sonucunda Aoİ doppler indekslerinin UA ve MCA doppler indekslerindeki bozulmadan ortalama 2 hafta sonra, DV doppler indekslerindeki bozulmadan ortalama 7-10 gün önce bozulduğu saptanmış.

Çalışmamızda longitudinal olarak izlenen 12 hastanın UA doppler indeksleri çalışmanın başından itibaren anormal idi. Aoİ doppler indekslerinin UA ve MCA indekslerindeki bozulmadan 15-20 gün sonra, DV a dalgası kmesiden 3-7 gün önce çoğu hastada bozulduğunu saptadık. **(Figür 6)**. Seri ölçümlerle takip edilen 12 hastamızın 4'nde Aoİ net akım yatışta ve doğumda antegrad idi, 6'sında Aoİ net akım yatışta antegrad iken doğuma doğru retrograd'e döndü, 2'sinde ise Aoİ net akım yatışta ve doğumda retrograd olduğunu saptadık.

## SONUÇ

İUGG; fetüsün potansiyel gelişimini yapamadığı devamlı bir süreçtir. İUGG perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olup diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sekellerle ilişkilidir (2). Etkin intrauterin tedavi olmadığından etkilenmiş fetüslerde doğum zamanlaması antenatal izlemde kritik öneme sahiptir (1,2,5,34). Modern perinatolojinin amacı uygun izlem ve zamanında müdahaleyi sağlamak ve daha fazla fetal hasarı engellemek için İUGG olan fetüsleri erken dönemde tespit edip altta yatan nedeni belirledikten sonra uygun izlem modalitelerini kullanarak doğum zamanlamasını optimize etmek olmalıdır (1).

Randomize ve gözlemsel çalışmalar sonucunda kötü perinatal sonuçları belirlemede bağımsız en önemli faktör gestasyonel yaş olup en büyük risk 32-34. haftadan önce olan doğumlardadır (1).

Doğum zamanlamasında maksimum gestasyonel yaş ve intrauterin hayatta minimum risk amaçlanmalıdır. Doğum kararı; gestasyonel yaş, tahmini fetal ağırlık, doppler çalışmaları, amniotik sıvı miktarı, biyofizik profili ve maternal iyilik haline göre alınır.

Son yıllarda İUGG yönetiminde doppler sonografinin kullanılması ile uteroplasental ve fetal dolaşımı noninvazif olarak incelemekle izlem ve doğuma karar vermede önemli ipuçları vererek perinatal morbidite ve mortalitede anlamlı azalma kaydedilmiştir.

Anormal umbilikal arter doppler indeksleri olan İUGG'li fetüslerde hipokseminin indüklediği kompanzatuvar erken değişikliklerin (düşük MCA indeksleri) dekompanzasyon ve asidemiye yansıtan geç değişikliklere ( anormal venöz doppler) doğru progresyonu kötü perinatal sonuçlarla yakından ilişkilidir. Anormal venöz doppler indekslerinin ölü doğum ve asidemi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada saptanmıştır (75).

Aortik istmus kan akımı her iki ventrikülün output balansını ve primer olarak plasental ile serebral dolaşım dirençleri arasındaki farkı yansıtır. Bu özelliğinden

anormal AoÍ kan akım paterninin İUGG'de tablonun periferik dolaşımdaki direnç değişikliklerinden santral venöz basıncın artışına doğru gittiğinin gösterdiği ve perinatal morbidite ile mortaliteyi tahmin etmede rolünün olduğu birçok çalışmada saptanmıştır (5, 6, 16, 17, 82, 83, 84).

Çalışmamızda retrograd AoÍ kan akım paternine sahip İUGG'li fetüslerde morbidite ( RDS, İVH, BPD, sepsis ve NEC) ve mortalite ( intrauterin ölüm ve yenidoğan ölümü) oranlarının AoÍ antegrad akıma sahip fetüslere göre belirgin yüksek saptadık. Morbidite ve mortaliteyi predikte etmede diğer doppler parametreleriyle karşılaştırdığımızda retrograd AoÍ akımının prediktivite gücünün erken dekompanzasyon bulgusu olan DV a dalgası çökmesininki ile yakın ve hatta üstün saptadık. İUGG'de doppler parametrelerinin progresyonunu gösteren longitudinal çalışmamızda ise retrograd AoÍ akımının UA ve MCA doppler anormalliklerinden 15-20 gün sonra, DV a dalgası çökmesinden 3-7 gün önce ortaya çıktığını saptadık.

Bu sonuçlar ışığında; AoÍ kan akım paterninin İUGG'de kötüye doğru progresyonu göstermek açısından faydalı olduğu, doğum kararı vermede önemli işaretler verdiği ve İUGG yönetimindeki doppler çalışmalarında rutin olarak bakılması gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28:67– 80
2. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2008;18:9 :247-252
3. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development* (2005) 81, 877—887
4. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F A, Figueras F. Intrauterine restriction (IUGR). *J. Perinat. Med.* 36 (2008) 277–281
5. Kennelly M M, Farah N, Turner M J and Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2010; 30: 395–401
6. Figueras F, Benavides A, Del Rio M . Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 39–43
7. Dicke M J . Placenta: chronicle of intrauterine growth restriction. *Medicine Reports* 2010, 2:69
8. Scifres C and Nelson D M. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol* 587.14 (2009) pp 3453–3458
9. The GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–20
10. Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohlen G, Hair J: Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 17:37-48, 1996.
11. Raphael NP, Micheal YD: Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 35:99-107, 1992.
12. Battaglia FC: Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 106:1103-1110,1970.
13. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1379-87
14. Turan S, Turan O, Berg C 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* 30:750-756, 2007
15. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP: Qualitative venous doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcome in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 240-245

16. Del Rio M, Martinez J M, Figueras F. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 41–47
17. Makikallio K . Opinion: Is it time to add aortic isthmus evaluation to the repertoire of Doppler investigations for placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 6–9
18. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999
19. Platz E, and Newman R . Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry . *Semin Perinatol* 2008 32:140-147
20. Campbell S: Fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1:41-47, 1974.
21. 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* 164:1535-1542, 1991
22. Brodsky D, Christou H. Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. *J Intensive Care Med* 2004 19: 307
23. Baschat A A. Examination of the fetal cardiovascular system. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* xxx (2010) 1-11
24. Kinzler W L and Kaminsky L . Fetal Growth Restriction and Subsequent Pregnancy Risks. *Semin Perinatol* 2007 31:126-134
25. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 82:83-90, 1988.
26. Knox GE: Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 21:352-359, 1978.
27. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77
28. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary
29. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):354-9
30. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics*.1987;80:502-511.
31. Bada HS, Bauer CR, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal life style study. *Obstet Gynecol*. 2002;100:916-924.
32. Kliegmann RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*(6. ed). Mosby Year Book, St Louis. 1997:203-240
33. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN et al. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics* 2006 Aug; 118(2): 758–763.

34. Zelop CM, Richardson DK & Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996 Mar; 87(3): 434–438.
35. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005 Nov; 81(11): 889–900.
36. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al: No improvement in outcome of nationwide extremely low birthweight infant populations between 1996-7 and 1999-2000. *Pediatrics* 119:29-36, 2007
37. D. Ley, et al. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 8 (3) (1996 (Sept.)) 160– 165.
38. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119– 25.
39. Baschat A A . Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 111–118
40. Miller J, Turan S and Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:274-280
41. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction, in Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal–Fetal Medicine* (ed 5). Philadelphia, PA, 2004, pp 495-508
42. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al: How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol* 178:678- 687, 1998
43. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, et al: Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 161:272-277, 1989
44. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32:793-800, 1963
45. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al: Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:801-807, 2004
46. Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 Jun; 89(6): 447–450.
47. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:164–9.
48. Neilson JP. Symphysis—fundal height measurement in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane Library*; 2004. p. 1– 9
49. Mongelli M, Ek S & Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998 Dec; 92(6): 908–912.
50. Lee W, Bendick P, Best AM, et al. Time-domain ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994;13:457-63.

51. Kremkau FW. Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993:240-249
52. Galan HL, Ferrazzi E and Hobbins JC. Intrauterin Growth Restriction: Biometric And Assessment. Prenat Diagn 2002; 22: 331–337
53. Burns PN: The physical principals of Doppler and spectral analysis. J Clin Ultrasound 15:567-590, 1987.
54. Arias F, Retto H: The use of Doppler waveform analysis in the evaluation of the high risk fetus. Obstet Gynecol Clin of North America Vol 15, 2(1988) 265
55. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Clinical significance. Br J Obstet Gynecol 92:23-30, 1985.
56. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A: Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of umbilical circulation. Am J Obstet Gynecol 157:1443-1449, 1987
57. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obst. Gynecol.2000;182:154-8.
58. Maulik D. Doppler velocimetry for fetal surveillance: adverse perinatal outcome and fetal hypoxia. Doppler Velocimetry in Obstetrics and Gynaecology. 2nd ed. Heidelberg:Springer; 2005
59. Mari G, Deter RL: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. Am J Obstet Gynecol 166:1262-1270, 1992.
60. Mari G, Wasserstrum N: Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal demise in a case of lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 164:776-778, 1991.
61. Del Rio M, Martinez JM, Figueras F. Reference ranges for Doppler parameters of fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. Ultrasound obstet. Gynecol 2006; 28:71-76
62. Baschat AA, Güclü S, Kush ML, et al: Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol 191:277-284, 2004
63. Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P. Arterial and ductus venosus doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 860-6
64. Kahn B, Lumey LH et al: Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. Obstet Gynecol 102:685-692, 2003
65. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, et al: Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. N Engl J Med 328:692-696, 1993
66. Baschat A A, Gembruch U and Harman C R. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 571–577

67. Kady S M, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* Vol. 18, No. 3, pp. 397–410, 2004
68. Turan S, Miller J and Baschat AA. Integrated Testing and Management in Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:194-200
69. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 109:253-261,2007
70. Karsdorp VH, van Vught JM, Van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994;344:1664-8.
71. Baschat AA. Ductus Venosus Doppler For Fetal Surveillance Of High- Risk Pregnancies. *Clinical Obstetrics And Gynecology*. Volume 53, Number 4, 858–868
72. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119– 25.
73. Rizzo G , Capponi A . Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1042–1047
74. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2004) 9, 395-401
75. Baschat A A. Fetal Growth Restriction - From Observation To Intervention. *J. Perinat. Med.* 38 (2010) 239–246
76. Turan O M, Turan S, Gungor S, Nikolaides K H, Harman C R and Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth Restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167
77. Loughna P. Intrauterine growth restriction: Investigation and management. *Current Obstetrics & Gynaecology* (2006) 16, 261–266
78. Cetin İ, Alvino G . Intrauterine Growth Restriction: Implications for Placental Metabolism and Transport. A Review . *Placenta* 30, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 23 (2009) S77–S82
79. Mari G and Picconi J. Doppler Vasculer changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:182-189
80. Mari G and Picconi J. Doppler Vasculer changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:182-189
81. Figueras F, Puerto B, Martinez J M, Cararach V, Vanrell J A. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 110 (2003) 159–163
82. Martinez R C, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 845–855
83. Del Rio M, Martinez J M, Figueras F, Bennasar M, Palacio M, Gomez O, Coll O, Puerto B and Cararach V. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood

- flow in two different sonographic planes during the second half of Gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 170–174
84. Fouron J C, Siles A, Montanari L. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 690–693
85. Fouron J C. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic Isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 441–447
86. Turan O M, Turan S, Gungor S, Nikolaides K H, Harman C R and Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth Restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167
87. Andrade E H, Crispi F, Serralde J B, Plasencia W, Diesel H F, Eixarch E, Rojas R A, Figueras F, Nicolaides K and Gratacos E. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 430–436
88. Makikallio K, Jouppelio P and Rasanen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 351–357