





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

# FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI İZLENEN OLGULARDA FETAL KARDİYAK OUTPUTUN MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ VE FETAL KARDİYAK OUTPUTUN NORMAL GEBELİKLERDE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Buket Tuğba Çalışkan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**







**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

# FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI İZLENEN OLGULARDA FETAL KARDİYAK OUTPUTUN MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ VE FETAL KARDİYAK OUTPUTUN NORMAL GEBELİKLERDE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Buket Tuğba Çalışkan**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan Erenel**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**İSTANBUL/2024**

# 1.TEŞEKKÜR

Çıktığımız bu uzmanlık eğitimi yolculuğu süresince üzerimizden desteğini, emeğini hiçbir zaman esirgemeyen bize bilimsel eğitimimiz dışında manevi ve etik değerleri de öğreten ve yolumuza çıkan her zorlukta yanımızda olup bize yol gösteren kıymetli hocamız ve klinik şefimiz

Doç. Dr. İbrahim POLAT 'a,

Bana Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı olmam konusunda kendisinin bile haberi olmadan ilham veren, Cerrapaşa Tıp Fakültesi'nde kendisinin asistanlık sürecinde benim staj öğrencisi olduğum ve onunla çalışma fırsatı bulup mesleğine olan bağlılığına, yaptığı işe, bu konudaki yetkinliğine, çabasına ve kişiliğine duyduğum hayranlıkla benim uzmanlık branşımı seçmemde manevi yeri büyük olan, tez sürecim boyunca sabırla daima yol gösteren, meslek hayatım boyunca örnek alacağım tez hocam

Doç. Dr Hakan ERENEL'e,

Eğitim sürecimizle yakından ilgilenen ve bizler için gecesini gündüzüne katan, emeklerine daima minnettar kalacağımız, alanındaki yetkinliği, mütevaziliği, fedakarlıkları ve bilgeliği ile hayatımız boyunca yapacağımız meslekte bize gerekli tüm becerileri edinmemizde sonsuz emeği olan hocamız

Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN 'e,

Eğitim süremiz boyunca her zaman bizim önümüzde iyi birer örnek olarak bize emeğin ve bilginin kıymetini varlıklarıyla kanıtlayan, iyi ki yanımızda ve arkamızda varlar dediğimiz, her biri bizler için ayrı ayrı çok değerli birer idol olan hocalarımız Prof. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL, Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç.Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ, Doç. Dr. Semra YÜKSEL hocalarıma,

Hastanemiz perinatoloji kliniğinde görev alan ve tezim konusunda beni yüreklendiren, sadece doktorluğuyla değil kişiliğiyle de kendime örnek aldığım sevgili Uzm. Dr. Verda ALPAY TÜRK'e,

Kliniğimizde görev alan her daim güvenle sırtımızı yasladığımız uzman abi ve ablalarıma, asistanlık eğitiminin her zorluğunu beraber göğüslediğimiz, kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Tüm bu yorucu ve zor süreçlerde her daim yanımda olan, doğduğum andan bugüne her zaman desteklerini ve varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili anneme ve kardeşime,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Buket Tuğba Çalışkan

# 2. İÇİNDEKİLER

1.TEŞEKKÜR ..... i
2. İÇİNDEKİLER ..... ii
3.KISALTMALAR ..... iii
4. TABLO DİZİNİ ..... iv
5. ŞEKİL DİZİNİ ..... v
6. ÖZET ..... vi
7. ABSTRACT ..... viii
8. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
9. GENEL BİLGİLER ..... 2
10. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 18
11. İSTATİKSEL ANALİZ ..... 22
12. BULGULAR ..... 23
13. TARTIŞMA ..... 35
13.SONUÇ ..... 40
14. KAYNAKLAR ..... 41

# 3.KISALTMALAR

**FGK** : Fetal Gelişim Kısıtlılığı
**FKO** : Fetal Kardiyak Output
**BPD** : Pariyetal Pemikler Arası Mesafe
**HC** : Baş Çevresi Uzunluğu
**AC** : Karın Çevresi Uzunluğu
**FL** : Femur Uzunluğu
**EFW** : Tahmini Fetal Ağırlık
**UA** : Umblikal Arter
**UA-PI** : Umblikal Arter Pulsatilite İndeksi
**DAK** : Diastolik Akım Kaybı
**MCA** : Orta Serebral Arter
**MCA-PI** : Orta Serebral Arter Pulsatilite İndeksi
**VTI** : Hız Zaman İntegrali
**RVOT** : Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
**LVOT** : Sol Ventrikül Çıkış Yolu
**CCO** : Kombine Kardiyak output
**RCO** : Sağ Kardiyak Output
**LCO** : Sol Kardiyak Output
**HR** : Kalp atım hızı
**BMI** : Beden Kitle İndeksi
**GDM** : Gestastyonel Diyabet
**SGA** : Gestasyonel Haftasına Göre Küçük
**CPR** : Serebroplasental Oran
**BPP** : Biyofizik Profil
**CRL** : Baş-popo mesafesi
**Vwmean** : Ağırlıklı ortalama kan hızı
**D** : Çap
**PlGF** : Plasental büyüme faktörü
**sFlt-1** : Soluble fms-like tyrosine kinase-1

# 4. TABLO DİZİNİ

**Tablo 1** : Delphi kriterlerine göre erken ve geç başlangıçlı gelişim geriliği tanısı

**Tablo 2** : Erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği arasındaki temel farklar

**Tablo 3** : Kontrol grubu ve fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların demografik verileri

**Tablo 4** : Kontrol grubu ve erken fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların demografik verileri

**Tablo 5** : Kontrol grubu ve erken fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların demografik verileri

# 5. ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1** **:** Aorta ve pulmoner arter için bivalvüler çap ölçümü örnekleri

**Şekil 2** **:** LVOT ve RVOT ölçümü Doppler görüntüsü

**Şekil 3** **:** Umblikal ven çapının batın aksiyel kesitinde ölçümü ve Umblikal venöz akımın Doppler görüntüsü

**Şekil 4** **:** Kombine kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım

**Şekil 5** **:** Kombine kardiyak output gebelik haftasına göre geç FGK, erken DAK izlenen ve izlenmeyen gruplar arasındaki dağılımı

**Şekil 6** **:** Sol kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım

**Şekil 7** **:** Sağ kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım

**Şekil 8** **:** Umblikal ven akımının gebelik haftasına göre dağılım

**Şekil 9** **:** Umblikal ven akımının geç başlangıçlı FGK, erken başlangıçlı DAK izlenmeyen ve izlenen FGK grupları arasındaki dağılımı

**Şekil 10** **:** Plasental fraksiyon yüzdesinin gestasyonel haftalara göre dağılımı

**Şekil 11** **:** Gestasyonel haftaya göre fetal normalize CCO dağılımı

**Şekil 12** **:** Sağ ve sol kardiyak outputlar arasındaki farkın dağılımı

**Şekil 13** **:** FGK fetüslerde neonatal ölüm gerçekleşen olguların CCO dağılımı

# 6. ÖZET

**Amaç:** Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), fetal gelişimin beklenen hızın altında olduğu durumları tanımlamaktadır. FGK, perinatal mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir faktördür ve genellikle plasental yetmezlik, anne sağlığı sorunları veya genetik faktörler gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanır. Son yıllarda, fetal kardiyak outputun (FKO) FGK ile olan ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır ve bu parametrenin potansiyel bir erken belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, 2. ve 3. trimesterde FKO'nun FGK tanısı almış ve sağlıklı fetüslarda hesaplanması ve bu parametrenin perinatal mortalite ve morbidite üzerindeki potansiyel etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran gebeliğinin 2. ve 3. trimesterinde olan toplam 123 gebe kadın, Delphi konsensusu göz önünde bulundurularak; FGK ve kontrol grubu olarak iki grupta incelemeye alındı. Olgular polikliniklerimizde ve servisimizde bulunan ARIETTA 850 model Hitachi marka ultrason cihazı ile rutin muayeneleri esnasında fetal kardiyak açıdan ultrason ve Doppler değerlendirmesine tâbi tutulup hastaların bilgileri eş zamanlı kaydedilmiştir. Olgularda fetal biyometri, Doppler, kardiyak output ve plasental fraksiyon oranı değerlendirilmiştir. Hastalar, gebelik takipleri sırasında çalışmayla ilgili ek müdahale yapılmadan doğuma kadar takip edilmiştir. Yenidoğanın tıbbi durumuyla ilgili bilgiler, çocuk doktorları tarafından değerlendirilmiştir.

**Bulgular :** Kontrol grubundaki olguların CCO değeri 920 ± 507.7 (ml/dk) , FGK grubundaki olguların CCO değeri 616.6 ± 389.9 (ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasındaki p değeri 0.002'dir. Arada anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubundaki olgularda sol kardiyak output (LCO) değeri 383.8 ± 211.5 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda LCO değeri 284.6 ± 208.7 (ml/dk) olarak hesaplanmış ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0.018$). Kontrol grubundaki olgularda sağ kardiyak output(RCO) değeri 536.2 ± 333.9 (ml/dk), FGK grubunda RCO değeri 331.9 ± 224.5 (ml/dk) olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubundaki olgularda umblikal venöz akım değeri 243.4 ±193.2 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda ise 138.9 ±

101(ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

**Sonuç:** Çalışmamızda kombine kardiyak output (CCO), sağ ve sol kardiyak output ve umblikal venöz akım değerlerinin gebelik haftasına göre kıyaslandığında FGK ve kontrol grubu arasında FGK grubunda bu değerlerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Plasental fraksiyonun yüzdelik dağılımında FGK ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

FGK grubunda özellikle erken başlangıçlı FGK tanısı almış olgularda beklenildiği gibi literatürle uyumlu olarak daha düşük doğum ağırlığı ve prematürite, mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür. CCO değerinin gebelik haftasına göre dağılımına bakıldığında, FGK olgularında neonatal ölümle sonuçlananların kontrol grubu veri dağılım trendi eğrilerinin ortalamasının altında kaldığı görülmüştür. Neonatal ölümlerin hepsi erken başlangıçlı gelişme geriliği olan olgularda görülmüştür. Erken doğumun ve gelişme geriliğinin kendisinin neonatal ölümlerin ana sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Mevcut çalışma ile neonatal ölümler ve kardiyak ölçümler arasında bir ilişki kurulamamıştır. Perinatal mortalite ile ilişkili sonuçlar literatürle uyumlu olarak FGK grubunda daha olumsuz izlenmiş fakat kardiyak output ve plasental fraksiyon değerleri ile ilişkilendirilememiştir. CCO ve plasental fraksiyon değerlendirmesinin FGK olgularında takip ve tedavi sürecinde belirleyici bir rolü olduğu bu çalışmaya göre öngörülmemektedir.

**Anahtar Kelimeler**: Fetal Gelişim Kısıtlılığı, Kardiyak output, Perinatal Mortalite

# 7. ABSTRACT

**Aim:** Fetal Growth Restriction (FGR) defines situations where fetal development is below the expected rate. FGR, a significant factor leading to perinatal mortality and morbidity, is often attributed to various causes such as placental insufficiency, maternal health issues, or genetic factors. In recent years, studies have focused on the relationship between Fetal Cardiac Output (FCO) and FGR, suggesting that this parameter could be a potential early predictor. The aim of this study is to calculate FCO in the 2nd and 3rd trimesters for both FGR cases and healthy fetuses, and to determine the potential impact of this parameter on perinatal mortality and morbidity.

**Materials and methods:** A total of 123 pregnant women in their 2nd and 3rd trimesters who presented to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic were included in the study, divided into two groups as Fetal Growth Restriction (FGR) and control group, considering the Delphi consensus. The cases underwent fetal cardiac ultrasound and Doppler evaluation during routine examinations using the ARIETTA 850 model Hitachi ultrasound device available in our outpatient clinics and service, and their information was recorded simultaneously. Fetal biometry, Doppler, cardiac output, and placental fraction ratio were assessed in the cases. Patients were followed up until delivery without any additional intervention related to the study during their pregnancy monitoring. Postnatal information regarding the baby's medical condition was evaluated by pediatricians.

**Results:** The CCO value was calculated as 920 ± 507.7 (ml/min) in the control group and 616.6 ± 389.9 (ml/min) in the FGR group, with a p-value of 0.002 indicating a significant difference between the two groups ($p<0.05$). The left cardiac output (LCO) value was calculated as 383.8 ± 211.5 (ml/min) in the control group and 284.6 ± 208.7 (ml/min) in the FGR group, showing a statistically significant difference ($p=0.018$). The right cardiac output (RCO) value was calculated as 536.2 ± 333.9 (ml/min) in the control group and 331.9 ± 224.5 (ml/min) in the FGR group, with a significant difference observed between the two groups ($p<0.001$). The umbilical venous flow value was 243.4 ± 193.2 (ml/min) in the control group and 138.9 ± 101

(ml/min) in the FGR group, with a significant difference found between the two groups ($p<0.001$).

**Conclusion: I**n our study, when the combined cardiac output (CCO), right and left cardiac output, and umbilical venous flow values were compared according to gestational week between the FGK and control groups, it was found that these values were statistically significantly lower in the FGK group compared to the control group. There was no statistically significant difference found between the FGK and control groups in the percentage distribution of placental fraction.

Especially in cases diagnosed with early-onset FGK within the FGK group, it was observed that, as expected and consistent with the literature, they carried a higher risk in terms of lower birth weight, prematurity, mortality, and morbidity. When examining the distribution of CCO values according to gestational week, it was observed that in FGK cases resulting in neonatal death, the trend lines of the control group data distribution remained below the averages. All neonatal deaths occurred in cases with early-onset growth restriction. We believe that early birth and growth restriction itself are the main causes of neonatal deaths. No relationship could be established between neonatal deaths and cardiac measurements in the current study. Results associated with perinatal mortality were more unfavorable in the FGK group, consistent with the literature, but could not be correlated with cardiac output and placental fraction values. According to this study, it is not anticipated that the evaluation of CCO and placental fraction values will play a decisive role in the follow-up and treatment process of FGK cases.

**Keywords**: Fetal Growth Restriction (FGR), Cardiac Output, Perinatal Mortality

# 8. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin gelişim kısıtlılığı olarak da bilinen, hamileliğin yaygın bir komplikasyonudur ve çeşitli olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Fetal gelişim kısıtlılığı için terimler, etiyoloji ve tanı kriterleri konusunda bir uzlaşma eksikliği vardır; büyüme kısıtlılığına sahip fetüsün optimal yönetimi ve doğum zamanı konusunda belirsizlik bulunmaktadır. Bir başka zorluk ise, büyüme potansiyelini karşılayan konstitüsyonel olarak küçük olan fetüs ile altında yatan patolojik bir durum nedeniyle büyüme potansiyelini karşılamayan küçük fetüs arasındaki farkı ayırt etmektir.

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), fetal büyüme ve gelişimin beklenen normlardan daha düşük bir hızda gerçekleştiği durumu tanımlar. Bu durum, genellikle plasental yetmezlik, maternal beslenme yetersizliği, hipertansiyon, preeklampsi, genetik faktörler veya başka sağlık sorunları nedeniyle ortaya çıkabilir. FGK'nın tanımı, beklentilerin altında kalan fetal büyüme parametreleri, ultrasonografik ölçümler ve fetal biyometrik değerlendirmeler gibi çeşitli klinik ve ultrasonografik kriterleri içerir (1).

Bu çalışmanın temel amacı, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) ile fetal kardiyak outputun (FKO) ilişkisini inceleyerek, bu parametrenin FGK'nın erken belirleyicisi olma potansiyelini, FGK olgularının yönetiminde etkili bir parametre olabilirliğini ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmektir. Özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde FKO'nun FGK ve sağlıklı fetüslarda nasıl hesaplandığını anlamak farklı gestasyonel haftalardaki fetüslerin FKO değerlerini dokümante ederek istatistiksel bir standardizasyon sağlamak ve bu parametrenin perinatal mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini belirlemek, bu araştırmanın ana hedeflerini oluşturmaktadır. Hastaların kapsamlı bir fetal kardiyak değerlendirmeye tabi tutulması ve elde edilen verilerin perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmesi yoluyla, bu çalışma, klinik uygulamada FGK'nın daha etkin bir şekilde tanılanması ve yönetilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

# 9. GENEL BİLGİLER

## 9.1 Normal Fetal Büyüme

Fetal büyüme hızı, bebeğin normal gelişimini sağlamak adına düzenli olarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Fetal büyüme hızını etkileyen faktörler arasında genetik özellikler, annenin beslenme durumu, hormonal dengeler, plasenta fonksiyonu ve çevresel etkenler yer almaktadır (2).

Fetal büyüme hızı, genellikle gebeliğin başlangıcından itibaren belirli bir oranda artar. Bu büyüme hızı 35. gestasyonel haftaya kadar giderek artar ve bu haftadan sonra fetal büyümedeki artış hızı azalır. Genel olarak, tekil gebeliklerde gebeliğin 14 ila 15. haftasında günde yaklaşık 5 gr, 20. haftada günde yaklaşık 10 gr ve 32-34. haftada günde 30-35 gr büyüme normal olarak kabul edilmektedir (2). Ultrasonografi ile bebeğin baş çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu gibi ölçümler alınarak fetal büyüme eğrisi oluşturulur ve bu eğriler, fetüsün normal büyüme seyrini değerlendirmek için kullanılır (3).

Fetal büyüme hızındaki anormal değişiklikler, intrauterin gelişim geriliği veya aşırı büyüme gibi durumları işaret edebilir ve bu durumlar, anne ve bebeğin sağlığını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, düzenli prenatal bakım, gebelik sırasında fetal büyüme hızını izlemek ve gerektiğinde müdahalede bulunmak açısından hayati öneme sahiptir (4).

## 9.2 SGA Tanımı

Gebelik yaşına göre küçük (SGA) kavramı, bir fetüsün gebelik yaşına göre beklenen normal büyüklükten daha küçük olduğu durumdur. Bu durum, fetüsün intrauterin gelişiminde potansiyel bir sınırlama veya gecikme olduğunu gösterebilir. SGA'nın tanımı, gebelik yaşı, fetüsün baş çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu gibi biyometrik ölçümlerle belirlenen normal büyüklük referans aralıklarına göre yapılır. SGA tanısı, genellikle fetüsün bu ölçümlerinin 10. persentilin altında olduğu durumda konulur.

SGA bebekler yapısal olarak normal bebekler ve fetal gelişim kısıtlılığı nedeniyle SGA olan bebekler olarak iki grupta incelenebilir. Normal bebeklerin annenin boy, kilo, etnisite gibi genetik özellikleri ve paritesi gibi faktörler nedeniyle doğumdaki ağırlığı 10 persentil altındadır ve perinatal mortalite ve morbidite riskinde artış yoktur. Bu nedenle, SGA ve FGK tanımlamalarını birbirinden ayırmak için yapısal faktörlere dayalı olarak özelleştirilmiş fetal büyüme eğrilerini kullanmak önemlidir (5).

SGA, genellikle maternal faktörler, plasenta yetmezliği, genetik etkenler veya diğer intrauterin faktörler nedeniyle ortaya çıkabilir. SGA durumu, doğum ağırlığına ve gebelik sonuçlarına etki edebilir.

### 9.3 SGA Etyolojisi Ve Patofizyolojisi

SGA'nın etiyolojisinde rol oynayan durumlar genetik faktörler, maternal faktörler, plasental yetmezlik, intrauterin enfeksiyonlar ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılabilir. Ebeveynlerden gelen genetik miras, fetüsün genetik yapısını belirler ve bu da doğrudan büyüme potansiyelini etkiler. Aynı zamanda fetüse ait trizomi 21, trizomi 18 gibi kromozomal anomaliler ve Bloom sendromu, akondroplazi gibi genetik bozuklukların da SGA gelişimine neden olduğu bilinmektedir.

Anne sağlığı ve beslenme durumu, SGA'nın gelişiminde kritik bir rol oynar. Annenin yetersiz beslenmesi, hipertansiyon, böbrek hastalığı, kollajen damar hastalıkları gibi maternal hastalıklar veya metabolik bozukluklar, plasenta fonksiyonunu etkileyerek fetüsün beslenmesini kısıtlayabilir. Tek umbilikal arter, plasental hemanjiyomlar, plasenta previa gibi plasental faktörler SGA gelişimine sebep olabilir. Toksoplazmozis, kızamıkçık, sitomegalovirüs, sıtma, tripanozomiyaz, HIV gibi intrauterin enfeksiyonlar, fetüsün normal gelişimini etkileyerek SGA'ya ve FGK'ya neden olabilir (6).

Sigara içme, alkol tüketimi veya uyuşturucu kullanımı gibi çevresel faktörler de SGA'nın gelişiminde rol oynayabilir. Bu maddeler, plasenta fonksiyonunu bozarak ve fetal büyümeyi olumsuz etkileyerek SGA riskini artırabilir.

Simetrik SGA, fetüsün tüm vücut oranlarının küçük olduğu durumu ifade eder. Bu durum genellikle gebeliğin erken dönemlerinde meydana gelir ve genetik veya

yapısal faktörler nedeniyle fetüsün genel büyüme potansiyelinde bir kısıtlama olduğunu gösterir, genellikle fetal gelişim kısıtlılığına genetik veya konjenital faktörlerin neden olduğu durumlarla ilişkilidir. Bu tip SGA, genellikle fetal gelişim kısıtlılığına erken bir işaret olarak kabul edilir.

Asimetrik SGA, genellikle gebeliğin ileri dönemlerinde ortaya çıkar ve fetusun baş ve beyin gibi organlarının normal büyüklükte olduğu ancak karın ve vücut uzunluğunun küçük olduğu durumu ifade eder. Bu durum, genellikle plasental yetmezlik veya maternal beslenme eksikliği gibi nedenlerle ortaya çıkar. Asimetrik SGA, genellikle fetal büyüme geriliğinin daha sonraki bir evresini yansıtarak, gebeliğin ilerlemiş aşamalarında ortaya çıkan bir durumdur. Bu tanımlamalar, fetal gelişim kısıtlılığını anlamak ve uygun müdahaleleri belirlemede yardımcı olabilir (1,2).

### 9.4 Fetal Gelişim Kısıtlılığı Tanımı

Fetal büyüme kısıtlılığı (FGK) tanımlanması zor olup fetüsün plasental fonksiyon bozukluğu sebebiyle büyüme potansiyeline ulaşamadığı durumu tanımlar. FGK olan fetüslerin perinatal morbidite ve mortalite açısından risk taşıdığı ve uzun vadeli sağlık sorunlarına, bozulmuş nörolojik bilişsel gelişime yol açtığı, yetişkinlikte kardiyovasküler ve endokrin hastalıklara yönelik riski artırdığı bilinmektedir (7–9). Şu anda FGK tanısı için kabul görmüş bir altın standart bulunmamaktadır. FGK genel olarak fetal büyümenin istatistiksel olarak sapması temelinde 3. - 5. ve 10. persentil gibi değerlendirmeler ile tanımlanmaktadır fakat bu tanım gestasyonel haftasına göre küçük (SGA) fetüsü de kapsamaktadır. Ancak SGA, temelde sağlıklı olan çoğunlukla konstitüsyonel olarak küçük fetüsleri de içerir ve FGK gibi anormal perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir. Öte yandan, biyometrik ölçümleri 10. persentil üzerinde olup gelişim kısıtlılığına sahip fetüsler, büyüme potansiyellerine ulaşamayabilir ve biyometrik ölçümlerle tespit edilmemelerine rağmen artmış risk altında olabilirler.

FGK'nin SGA'dan ayrımı için çeşitli parametreler rapor edilmiş ve bunların biyometrik ölçümlerin tek başına kullanıldığı değerlendirmelere göre FGK ve komplikasyonlarının tespit edilme oranlarını artırabildiği görülmüştür. Bunlar

arasında azalan/artan büyüme persentillerine odaklanan ardışık ultrason ölçümleri, Doppler analizi (umblikal arter, fetal orta serebral arter ve duktus venozus) ve serum biyobelirteçleri bulunmaktadır. Biyobelirteçler ve doppler ölçümleri, değerlendirmenin yapıldığı andaki plasental fonksiyonu yansıttığından, plasental disfonksiyonun başlangıcı ile bu durumun biyometrik ölçümlere yansıması arasında bir gecikme vardır.

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'ya göre SGA fetüs için ultrasonografik değerlendirmede EFW 10 persentil eşik değerin altında olan fetüsleri ifade eder. Klinikte ilk önemli adım, anormal fetoplasental fonksiyon belirtileri ve daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkilendirilen gerçek fetal gelişim kısıtlılığını, SGA fetüslerden ayırt etmektir. Bu ayrımın artık sadece umbilikal arter doppler bulgularına dayandırılmaması gerektiği vurgulanmaktadır, çünkü bu indeks genellikle erken başlangıçlı şiddetli formları saptar. FGK tanısı, daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkilendirilen faktörlerden herhangi birinin varlığında konmalıdır, bu faktörler arasında Doppler serebroplasental oranı (CPR), uterin arter doppler, abdomen çevresi (AC) veya EFW değerinin 3. persentil altında olması yer almaktadır.

Tanı bir kere konulduktan sonra FGK'nın prevalans, ilk trimester ultrason ile öngörü, başlangıç haftası, plasental histopatolojik değişiklikler, Doppler profili, eşlik eden preeklampsi ve maternal hastalıklar ve perinatal sonuçlar açısından tamamen farklı olan erken ve geç başlangıçlı FGK arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Bir sonraki klinik adımda, FGK'nın yönetimi ve doğum zamanının kararlaştırılması, fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirme ile iyatrojenik prematür doğum riskleri arasında optimal bir denge kurmak için bu sınıflama önemlidir (1).

Delphi kriterleri ile erken ve geç başlangıçlı FGK tanımlarında uluslararası bir konsensusa varılmış olup aşağıdaki tabloda (Tablo-1) tanı kriterleri verilmiştir.

***Tablo-1:*** *Delphi kriterlerine göre erken ve geç başlangıçlı gelişim geriliği tanısı*

| ***Erken başlangıçlı FGK:***<br><br>***Getasyonel hafta <32 hafta, konjenital anomali yokluğunda*** | ***Geç başlangıçlı FGK:***<br><br>***Gestasyonel hafta ≥32 hafta, konjenital anomali yokluğunda*** |
|---|---|
| *AC/EFW < 3 persentil veya Umlikal arterde (UA) diastolik akım kaybı olması*<br>*veya*<br>*1.AC/EFW < 10 persentil altında olup*<br>*2.Uterin arter PI > 95 persentil ve/veya*<br>*3.UA-PI >95 persentil olması* | *AC/EFW < 3 persentil*<br>*veya*<br>*1. AC/EFW < 10 persentil*<br>*2. AC/EFW geçiş yüzdelik dilimleri >2 çeyrek büyüme yüzdelik dilimlerinde*<br>*3. CPR < 5 persentil ya da*<br>*Uterin arter PI > 95 persentil olması* |

### 9.4.1 Erken ve Geç Başlangıçlı Gelişim Kısıtlılığı Tanımı, Etyolojisi ve Patofizyolojisi

Erken ve geç başlangıçlı FGK arasındaki temel farklar, başlangıç zamanı, etyolojik faktörler ve beraberinde getirdiği risklerdir. FGK'nın, tanı anındaki gebelik yaşına göre, erken başlangıçlı FGK (<32 hafta) ve geç başlangıçlı FGK (≥32 hafta) olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflamanın bu şekilde olmasının sebebi bu iki ayrı fenotipin seyrinin, şiddetinin, doppler bulgularının, eşlik eden hipertansif hastalık durumunun, plasental bulguların ve hastalığın yönetiminin farklı olmasına dayanmaktadır (10).

Erken başlangıçlı FGK'nın etyolojisi arasında genetik mutasyonlar, kromozomal anormallikler veya fetal gelişimle ilgili temel sorunlar bulunabilir. Ayrıca, maternal vasküler hastalıklar veya plasental anormallikler de bu duruma katkıda bulunabilir (11). Erken başlangıçlı FGK'nın prevalansı geç başlangıçlıya göre daha düşüktür. Geç başlangıçlı FGK etyolojisinde plasental yetmezlik, maternal beslenme eksikliği veya maternal hastalıklar rol oynayabilir (12).Erken ve geç başlangıçlı gelişme kısıtlılığı arasındaki temel farklar Tablo-2 ile özetlenmiştir (13).

***Tablo-2:*** *Erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği arasındaki temel farklar*

| ***Erken başlangıçlı FGK*** | ***Geç Başlangıçlı FGK*** |
|---|---|
| *Zorluğu: Yönetimi* | *Zorluğu: Tanı konulması* |
| *Prevelansı % 1* | *Prevelansı %3-5* |
| *Ciddi plasental hastalık: Anomal Umblikal arter doppleri ve preeklampsiyle sıkı beraberlik* | *Ilımlı plasental hastalık: Normal Umblikal arter doppleri ve preeklampsiye ilişkisi düşük* |
| *Ciddi hipoksi: Kardiyovasküler adaptasyon* | *Ilımlı hipoksi: Santral kardiyovasküler adaptasyon* |
| *Yüksek mortalite ve morbidite* | *Daha düşük mortalite (Fakat geç ölü doğumların en yaygın sebebi)* |

Erken FGR özellikle plasentanın maternal vasküler malperfüzyonu ile ilişkilidir. Bu, spiral arterlerin anormal dönüşümü, plasenta villuslarının patolojik özellikleri ve multifokal infarktüs gibi patolojik özellikleri içerir; bu hastalık bileşenleri, plasental yetersizlik olarak adlandırılır ve plasenta kaynaklı FGK'nın en yaygın temelini oluşturur (14,15). Plasentanın villuslarında kronik iskemi, anjiogenik faktörler olan Plasental Büyüme Faktörü (PlGF) salınımını bozar ve sinsityal nodüller tarafından aşırı Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) salınımına neden olur, bu da erken FGK'yı ve ilişkili gebelik hipertansif bozukluklarını karakterize eden yüksek sFlt-1/PlGF oranını ortaya çıkarır (16,17). Yükselen Doppler Umblikal arter pulsatilite indeksi (UA-PI) genellikle Doppler değişikliklerinin, fetal kalp hızı değişikliklerinin ve Biyofizik profil (BPP) değişikliklerinin kademeli artışını takip eder ve ciddi hipoksemiye bağlı son dönem kardiyovasküler bozulma ardından da asidoz gelişir (18,19). Erken FGK'de uterin arter, UA ve orta serebral arter (MCA) Doppler anormallikleri, ciddi kardiyovasküler ve metabolik bozulma ortaya çıkmadan önce haftalarca mevcut olabilir. Ancak, UA'da DAK, uteroplasetal fonksiyonda progresif bozulmayı temsil etmesine rağmen, kritik fetal bozulmadan önce meydana gelir ve UA Dopplerindeki değişimin PI artışından DAK'a olan geçiş hızı, fetal bozulmanın hızını belirler (20).

Erken FGK'de geç dönemde meydana gelen ciddi plasental yetmezlikle karakterize olan geç bozulma, ultrasonografiye UA'daki DAK'ın reverse akıma dönmesi ve genel kardiyovasküler ve metabolik yetmezliğin kötüleşmesi ise (DV'de oluşan A-dalgasının yokluğu veya tersine dönmesi gibi) olarak yansır (19,21). Bu kardiyovasküler bozulma, sonunda anormal BPP skoru, kardiyotokografide (CTG) spontan tekrarlayan deselerasyonlara ve ölü doğuma neden olabilir (22,23).

Şu anda, erken FGK için etkili bir tedavi yoktur, ancak şiddetli preeklampsiyi tanıma ve yönetme, erken FGK'lı bazı gebeliklerin süresini uzatabilir. Erken FGK yönetiminde, steroidlerin zamanında kullanımı, magnezyum sülfat tedavisi, üçüncü basamak bir bakım merkezine transfer ve en güvenli doğum şeklinin düşünülmesi anahtar kavramlardır (24). Sonuç olarak, erken FGK'da tek terapötik seçenek doğumdur, böylece hipoksi ve asidozdan kaynaklanan ciddi sonuçların önlenmesi mümkün olur. Öte yandan, doğumu gerçekleştirme kararı, prematüriteye bağlı olası zararlarla dengelenmelidir. Bu, erken FGK'lı fetüslerin, prematüriteye bağlı olumsuz sonuçlarla ilişkili bağımsız bir risk faktörü olan intauterin büyüme kısıtlılığından muzdarip olduğu gerçeğini daha da karmaşık hale getirir (25). Bu fetüslerde, neonatal sağkalımın ilk kez 26. Haftadan sonra %50'yi aştığını belirtilmektedir (18). Bu nedenle, erken FGK'nın optimal izlenmesi ve doğum zamanlaması son derece önemlidir.

Geç FGK'nın patofizyolojisi, erken FGK'dan farklıdır. Geç FGK, daha hafif ve daha spesifik olmayan plasental lezyonlar ve/veya oksijen ve besin difüzyonundaki değişikliklerle karakterizedir (26,27). Sonuç olarak, UA Doppler ve venöz değişiklikler nadirdir ve doppler bulgusu bu fetüslerin çoğunu tanılayamaz veya bu fetüslerde olumsuz sonucu öngöremez. MCA vazodilatasyonu (yani MCA PI'da azalma) ve UA-PI arasındaki oranın değişimi; ölü doğum, sezaryen doğum riskinin artması, doğumda ve 2 yaşında anormal nörogelişimsel riskin artması gibi kötü perinatal sonuçlarla daha yakından ilişkili bulunmuştur (26,28). MCA-PI ve UA-PI'nın oranları yani serebroplasental oranın (CPR) kullanılma nedeni, tek bir parametrenin değerlendirilmesiyle farkedilemeyecek plasental ve serebral kan akımı perfüzyonundaki ince değişiklikleri tanımlayabilmesidir. Ayrıca, CPR değerlendirilmesinin, büyümesi kısıtlanmış fetüslerde olumsuz perinatal sonucu öngörmeyi iyileştirebileceği öne sürülmüştür (29,30).

Geç FGK'yı karakterize eden biyofiziksel anormallikler arasında fetal solunumun değişmesi, amniyotik sıvı miktarının azalması ve konvansiyonel CTG'de fetal kalp hızı reaktivitesinin kaybı bulunur (23). Ancak, geç FGK'lı fetüslerde, BPP'nin hala ölü doğumdan kısa bir süre önce anormal hale geldiği görülmektedir ve bu nedenle, izleme aralıklarının belirlenmesinde yararlı değildir. Erken FGK'dan daha hafif bir klinik form ile sunsa da, geç FGK hala kötü perinatal sonuçlar ve daha uzun vadede de ilerleyen zamandaki eğitim başarısı ile ilişkilidir. Ayrıca, terme yakın fetüslerin, daha erken gestasyonel dönemdeki fetüslerle karşılaştırıldığında, hipoksemiye daha düşük bir toleransı olduğu görülmektedir (31). Bu nedenle, geç FGK'li gebeliklerin erken FGK'li gebeliklerde olduğu gibi yakından takip edilmesi gereklidir.

### 9.4.2 FGK ve SGA Fetüslerde Yönetim

SGA bebeklerde monitörizasyon için yapılan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bilgile göre haftada 2 defa yapılan takiplerin daha fazla indüksiyona neden olduğu ve 2 haftada 1 yapılan takiplere göre daha iyi perinatal sonuçlar sağlamadığı görülmüştür (32). Ancak geç başlangıçlı FGK'da UA Doppleri temel alınarak böyle bir düşük riskli SGA tanımına güvenilemez ve bu nedenle başka parametrelerle değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Monitorizasyonda amniyotik sıvı indeksi değerlendirilmesi konusunda SGA fetüslerde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda yaklaşık her 3 fetüsten 1'inde oligohidramnios (en derin vertikal tek cep <5 cm) izlenmiş olup, amniyotik sıvı indeksi üzerinden yapılan değerlendirmelerin perinatal sonuçları iyileştirmeden daha fazla sezaryen ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (33,34). Mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle FGK ve SGA yönetim protokollerinde oligohidramnios değerlendirmesinin kullanımı şüphelidir (35).

FGK tanısı almış hastanın Doppler monitorizasyonunun değerlendirme ve takip açısından önemli bulunmaktadır. Riskli gebeliklerin takibinde UA Doppler değerlendirmesinin olumsuz perinatal sonuçları %29 oranında azalttığı yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (36). Umblikal arter Dopplerinde diastol sonu akım kaybı (DAK) ve reverse akım varlığı akut fetal kötüye gidişten yaklaşık 1 hafta kadar

önce tespit edilebilmekte ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (20). 30 hafta üzerindeki gebelikte izole DAK ve reverse akım varlığında ölü doğum riski, prematürite riskinden ağır basmaktadır bu nedenle doğum makul görülmektedir (37,38).

MCA Doppler, hipoksiyi temsil eden bir belirteç olan beyin damarlarında vazodilatasyonun bir göstergesidir ve olumsuz perinatal ve nörolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (28). MCA Doppler, özellikle geç başlangıçlı FGK'da tanımlama ve kötü sonuçları öngörme açısından, bu fetüslerin çoğunda normal olan UA Dopplerinden bağımsız olarak değerli bir parametredir (28,39). MCA Dopplerinde bozulma geç ortaya çıkan, kabul edilebilir özgüllük fakat düşük duyarlılığa sahip bir bulgu olması nedeniyle CPR kavramı geliştirilmiştir. CPR tek başına MCA ve UA Dopplerine göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir çünkü her iki komponent de normal değer aralığındayken CPR düşmeye başlar (30,40). Geç başlangıçlı SGA fetüslerin % 25'inde anormal CPR değerleri tespit edilmiş olup olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (41,42).

Ductus venosus (DV) Doppler, erken başlangıçlı FGK'da fetal ölüm riskini kısa vadeli tahmin etmek için tek başına en güçlü parametredir (21). DV, sadece fetal komplikasyonun ileri aşamalarında anormal hale gelir, atrial kontraksiyon sırasında akımda meydana gelen kaybolma ve ters akım olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (19,43). Bu nedenle bu parametrenin tespit edilmesi gebelik yaşından bağımsız olarak antenatal steroid uygulamasını takiben doğum önerilmesi için yeterli bulunmuştur.

Kardiyotokografi oldukça duyarlı olmasına rağmen, advers sonuçları tahmin etme konusunda %50 yanlış pozitiflik oranına sahiptir (44). Yüksek riskli gebeliklerde yapılan bir meta-analiz çalışmasında perinatal mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir (45). Bu nedenle, FGK olan fetüslerde geleneksel fetal kalp hızı izlemini destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Preterm fetüslerde yorumun subjektif ve zorlayıcı olması da ek bir kısıtlamadır. Bilgisayarlı kardiyotokografi olarak da ifade edilen non-stres test (NST), fetal kalp hızında kısa dönem variabilite kaybını değerlendirebildiği için ileri fetal bozulmayı öngörmede DV Dopplerinde reverse akım izlenmesine benzer duyarlılıktadır.

Son çalışmalar, erken başlangıçlı preterm FGK fetüslerde yanlış pozitiflik oranı konusunda endişeleri artırmış olsa da BPP skoru >6 olan vakaların %23'ünde intrauterin fetal ölüm meydana gelirken, bu oran BPP skoru >8 olanlarda %11 olarak bulunmuştur (46). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, yüksek riskli gebeliklerde BPP'nin önemli bir faydasını gösterilememiştir (47). Dolayısıyla, Doppler ve/veya kardiyotokografi mevcut olduğunda, BPP'nin kullanımı sorgulanabilir durumdadır.

Aortik istmus Doppler, beyin ve sistemik dolaşım sistemlerinin direnci arasındaki dengeyi yansıtır ve UA ve MCA dopler ile başlayan sıralamanın bir sonraki adımını temsil eder (48,49). Advers perinatal ve nörolojik sonuçlar ile ilişkilidir, ancak genellikle DV anormalliklerinden 1 hafta önce ortaya çıkar, bu nedenle, kısa vadeli mortaliteyi öngörme doğruluğu açısından değeri DV Dopplerin üzerinde değildir (50,51).

FGK'de fetal bozulmanın kardiyovasküler (Doppler) ve davranışsal (BPP ve NST) belirtileri birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, BPP'de bozulma, geç dopler değişikliklerinin (umblikal arterde diastolik akım kaybı ve reverse akım , DV dalga anormallikleri) görünmesinden önce meydana gelebilir. Bu, fetusu birden fazla modaliteyle izlemek için bir nedendir. Gözlemsel veriler, FGK'yi tespit etmek ve izlemek için bir protokol benimsemenin fetal ölü doğumları azaltabileceğini öne sürmektedir (52).

### 9.4.3 FGK Fetüslerde Doğum Zamanlaması

Büyüme kısıtlılığı olan fetüsün optimal doğum zamanlaması konusunda az bir uzlaşma bulunmaktadır. FGK'li gebeliklerin doğum zamanı ve doğum yolu, UA Doppler bulguları, BPP skoru, NST/kardiyotokografi sonucu, gebelik yaşı ve fetal ağırlık gibi bir dizi faktörün kombinasyonuna dayanır.

Erken şiddetli FGK'de doğum zamanlaması, 32 haftadan önce prematüre doğumla ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir zorluktur ve yapılan bir çalışmada gebelikte 26 ile 29 hafta arasında her bir günün hayatta kalma oranını %1 ila %2 artırdığı tahmin edilmiştir ve ikinci bir çalışmada haftada %50 arttığı öne sürülmüştür (18,53–55). Doğum kararında yaşam sınırı 26 gebelik haftası, 500 gram veya her ikisi de önerilmiş olmasına rağmen, neonatal bakım alanındaki sürekli

ilerlemeler daha genç ve daha küçük neonatların hayatta kalmasını sağlamıştır. Bu durumda karar verme süreci karmaşıktır ve karar aşamaları neonatal morbidite ve mortalite ile ilgili kapsamlı hasta danışmanlığını ve gebelik yönetimi ile ilgili aileyle ortak karar alma sürecini içermelidir (56).

Fetal gelişim kısıtlılığına fayda sağladığı kanıtlanan bir tedavi olanağı henüz gösterilememiştir (57–61). Bu nedenle, fetal iyilik halinin değerlendirmesi ve zamanında doğum, temel yönetim stratejileri olarak önemini korumaktadır. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı çeşitli çalışmalarda, mümkün olduğunca geciktirilmiş doğumla erken doğum karşılaştırılmış ve hemen doğum ve gecikmiş doğumun neredeyse eşit sayıda ölüme neden olduğu görülmüştür; ancak bu bebekler 2 yaşına geldiğinde hemen doğum grubunda daha fazla engellilik eğilimi olduğu tespit edilmiştir (38). Yine başka bir randomize kontrollü çalışmada (54), erken başlangıçlı FGK için antenatal izleme stratejilerine göre; kalp atım hızında kısa süreli varyabilite <3.5-4 ms, DV'deki erken değişiklikler (pulsatilite indeksi >95 persentil) ve geç değişiklikler (diastolik akım kaybı ve reverse akım) olararak farklılık gösteren üç doğum zamanlama stratejisini karşılaştırmış olup, genel olarak, perinatal ve neonatal sonuçların, önceki serilere göre daha iyi olduğu (%70 bütün sağ kalım) ve böyle bir protokol oluşturulduğunda, takipte bir iyileşme olduğunu pekiştiren sonuçlar elde edilmiştir (18). Ana mesaj, erken FGK bebeklerinin yönetiminde kardiyotokografi ve DV'nin bir arada kullanılabileceği yönünde olmuştur.

Doğum zamanlaması konusunda kesin önerileri destekleyen güçlü kanıtlar eksik olsa da, en iyi mevcut kanıtları entegre eden bir protokol, klinik uygulama farklılığını azaltmada yardımcı olabilir. Yaklaşımlardan biri, benzer fetal risklerle ilişkilendirilen belirteçleri veya işaretleri aşamalara gruplamaktır, çünkü aşama gruplarında benzer takip aralıkları ve doğum zamanlaması önerilmektedir. Bu nedenle, SGA/FGK'nin entegre bir şekilde yönetilmesi ve farklı yönetim stratejilerini tanımlanması için birkaç aşama veya prognostik grup profili oluşturulmuştur (32). FGK şiddetli preeklampsi (PE) ile ilişkilendirildiğinde, bu protokolün, bu hastalıkta hızlı fetal kötüleşme olasılığı ve maternal durumu göz önüne alarak kararların buna göre ayarlanması gerekir bu nedenle PE yönetim protokolü ile birleştirilmesi önerilir.

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) kılavuzuna göre; FGK fetüslerde UA Doppler ve CTG ile takipte DAK veya reverse

akım izlenirse ; 24-36 hafta arasındaki fetüslerde, doğum endike değilse haftada 2 defa izlem önerilmektedir. 24-26. gestasyonel haftalar arasında kişiselleştirilmiş tedavi, 26-29 hafta arasında DV Dopplerinde A dalgasında bozulma varsa veya kısa dönem varyabilite 2.6 ms altında ise doğum önerilmektedir. 29-32 haftalar arasında DV Dopplerinde bozulma varsa veya kısa dönem varyabilite 3 ms altında ise doğum önerilmektedir. 32-34 hafta arasında UA Dopplerinde reverse akım varsa veya kısa dönem varyabilite 3.5 ms altında ise doğum önerilmektedir. 34 haftadan büyük fetüslerde arasında UA Dopplerinde reverse akım varsa veya kısa dönem varyabilite 4 ms altında ise doğum önerilmektedir. 26 haftanın üzerindeki fetüslerde, spontan deselerasyonların görülmesi, maternal endikasyon varlığı ve BPP skorunun 4'ün altında olması durumlarında doğum kararı verilir. 36-38 hafta arasındaki FGK fetüslerde UA Dopplerin 95 persentil üzerinde olması ya da EFW veya AC değerinin 3 persentil altında olmasıyla doğum kararı verilir. 38 hafta üzerinde serebral redistribüsyon (yeniden dağılım) veya FGK bulgusu görülürse doğum kararı verilmelidir. Yine 36 hafta üzerindeki fetüslerde spontan deselerasyon görülmesi, maternal endikasyon varlığı, UA Dopplerde DAK veya reverse akım izlenmesi, kısa süreli varyabilitenin 4ms altında olması, BPP skorunun 4'ün altında olması durumlarında doğum kararı verilmelidir (62).

### 9.5 Fetal Kardiyak Fizyoloji

Fetal kardiyak fizyoloji, fetüsün kalp fonksiyonlarını ve dolaşım sistemini anlamak için önemli bir alandır. Fetal kardiyak sistem, intrauterin yaşamın başlangıcından itibaren gelişmeye başlar ve doğum sonrası döneme kadar önemli değişiklikler geçirir. Bu bölümde, fetal kardiyak fizyolojiyi anlamak için temel prensipler ve bu süreçteki önemli noktalar ele alınacaktır.

Fetal kardiyak gelişim, embriyonik dönemden itibaren karmaşık bir süreçtir. Kalp, gebeliğin erken dönemlerinde oluşur ve embriyolojik dönemin sonunda fonksiyonel hale gelir. Fetal kardiyak gelişim süreci, dört odacıklı bir yapı oluşturarak başlar ve doğumla birlikte tam olarak gelişir (63). Fetal dolaşım sistemi, intrauterin gelişim sırasında dolaşım ihtiyaçlarını karşılamak için özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Bu dönemde fetal dolaşım, anne-plasenta-fetus üçlü sistemi aracılığıyla gerçekleşir.

Fetal dolaşım sistemi, hem ana hem de fetal dolaşımı düzenlemek için karmaşık anatomik ve fizyolojik adaptasyonlara sahiptir. Fetal dolaşım, ana dolaşım ve plasenta arasında üç ana dolaşım sistemi aracılığıyla düzenlenir: umbilikal-dolaşım, pulmoner dolaşım ve sistemik dolaşım. Plasenta, fetüsün beslenmesi ve oksijenizasyonu için kritik bir rol oynar. Anneye bağımlı olarak, plasenta fetal kan akımını alır, oksijen ve besin maddelerini fetüse taşır. Umbilikal arterler, plasentaya fetal kanı taşırken, umbilikal ven plasentadan fetal kanı fetüse geri taşır.

Fetal dolaşım sistemi, intrauterin dönemde dinamik bir şekilde değişir ve adapte olur. Bu adaptasyonlar arasında ductus arteriosus, foramen ovale ve ductus venosus gibi yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bulunur (64). Bu adaptasyonlar, fetüsün oksijenizasyonu ve beslenmesini optimize etmek için gereklidir. Fetal dolaşım sistemi, çeşitli hormonlar, sinirsel mekanizmalar ve lokal faktörler aracılığıyla düzenlenir. Bu düzenlenme mekanizmaları, fetüsün dolaşımının intrauterin koşullara ve değişen gereksinimlere uyum sağlamasına olanak tanır (65). Fetal dolaşım sistemi ile ilgili patolojiler, intrauterin gelişim geriliği, fetal distres ve diğer komplikasyonlara yol açabilir.

### 9.6 Fetal Kardiyak Output ve FGK Fetüslerde Kardiyak Remodelling

Klinik obstetrikte ve birçok klinik çalışmada, UA kan akımı direncinde artış belirtileriyle birlikte SGA bulgusu, FGK'yı tanımlamak için kullanılır. Normal koşullarda, plasental vasküler yatak, fetoplasental dolaşıma en düşük direnci sağlar. Bu, fetal kanın oksijenlenmesini ve normal büyüme ve gelişim için gerekli olan besin maddeleri, büyüme faktörleri ve hormonların fetüse taşınmasını sağlar. Plasentasyon bozukluğuna bağlı FGK vakalarında, spiral arterlerin gelişimi bozulmuş ve plasentanın vasküler yapısı değişmiştir (66,67). Terminal villöz damar ağının anormal gelişimi, fetoplasental akımda plasental direncin artışına neden olur ve Doppler velosimetrisine UA-PI artışı olarak yansır ve hatta diyastolik akım kaybı veya tersine dönüşü olarak ortaya çıkar (68). Son zamanlarda, intervillöz ve intravillöz akımlar arasında bir uyumsuzluk hipotezi sunulmuştur; plasental ana damarlarının vazokonstriksiyonunun plasental direnci artıran patofizyolojik sürecin bir parçası olduğu gösterilmiştir (69). FGK'da bozulmuş uteroplasental ve fetoplasental akımın,

SGA fetüslerin kordon santralinde yapılan çalışmalarda fetal hipoksemiye yol açtığı kanıtlanmıştır (70). Hipoksiye fizyolojik fetal yanıt, kan akımı dağılımının yeniden düzenlenmesidir; fetal beyin, miyokard ve adrenal bezlere artmış kan akımı ile birlikte gastrointestinal sistem ve böbreklere yönelik azalmış kan akımı ile kendini gösterir. Hipoksinin ilerlemesi ile dolaşım adaptasyonu yetersiz hale gelir ve kardiyak sorunlar ortaya çıkar. Doppler ultrason, kan akımının yeniden dağılımını fetal damarlarda ve fetal kalpte oluşan hemodinamik değişiklikleri takip etmeyi mümkün kılmıştır.

Fetal kalbin fonksiyonu ve morfolojisi, 2-D görüntüleme, M-mode, intrakardiyak akımın Doppler velosimetrisi ve ventrikül duvar dokusunun Doppler görüntülemesi gibi ultrason teknikleri ile detaylı bir şekilde incelenebilir. Fetal kalp boyutları ve fonksiyonu ile bunların normoksik ve hipoksik koşullarda gestasyonel yaşla nasıl geliştiği ayrıntılı olarak tanımlanmış ve bir dizi parametre ve indeks önerilmiştir (71–73).

Fetüste, kalp ventriküllerinin paralel olarak çalıştığı ve termde RCO'nun, CCO'nun %60'ına karşılık geldiği bilinmektedir (74). RCO'nun yaklaşık %90'ı duktus arteriozus aracılığıyla inen aortaya geçer (75). Sağ ve sol pulmoner arterlerin, CO dağılımında daha önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Üçüncü trimesterde, pulmoner arter akımının LCO'ya katkısı %27-50 arasında artar (74).

Plasental direncinin arttığı FGK durumunda, fetal kan akımı redistribüsyona uğrar ve gastrointestinal ve periferik organlarda direnç artışı meydana gelir, bu da sağ ventrikülün ard yükünü(afterload) artırmasının aksine, serebral ve koroner dolaşımda vazodilatasyon meydana gelmesiyle sol ventrikülün ard yükü azalır. Plasentanın perfüzyonunda bozulma sonucunda venöz geri dönüş azalır, bu da ön yükte(preload) azalmaya neden olur. Fetal kalp içinde çeşitli yerlerde ve büyük arterlerde ve venlerde yapılan hemodinamik ölçümler, dolaşım adaptasyonunun nasıl ilerlediğini takip etmeyi mümkün kılmaktadır. Fetüs artık dolaşım dengesini koruyamadığında, kardiyak kontraktilitenin bozulması ve kalp yetmezliği ile kardiyak fonksiyonun kötüleşmesi meydana gelir. FGK'da fetoplasental dolaşımda direncin arttığı durumlarda, fetüs, bozulmuş oksijen dengesini yeniden sağlamak için kardiyak outputu sol ventrikül lehine yeniden dağıtır. Artan ard yük, kalp fonksiyonunu etkiler ve ventriküller arası uyumun, miyokard kontraktilitesinin ve ön yükün azalmasına neden olur. İlerleyen hipoksi ile diastolik fonksiyon da değişir: santral venöz basınç

ve prekordial venlerin pulsasyonu artar, triküspit regürjitasyonu meydana gelir ve ventrikül dolumu azalır (76).

Özetlemek gerekirse, büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin kardiyovasküler sisteminde baskın adaptif fonksiyonel değişiklik, fetal beynin, miyokardın ve adrenal bezlerin oksijenlenmiş kanla avantajlı olarak beslenmesini sağlamak için kan akımının yeniden dağıtılmasıdır. Umblikal vene yönlendirilen kan akım oranı artar ve CCO'nun sağ ve sol kalp arasındaki dağılımı sol kalp lehine değişir. Fetal kan akımının yeniden dağıtılmasının patofizyolojik sürecinin anlaşılması tamamlanmamıştır ve bu faydalı etkisinin ne zaman kaybolduğunu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Fetüsün, diyastolik dolum basıncını artırarak kardiyak outputu artırma kapasitesi sınırlıdır. CO'u artırmak için fetüsün kalp hızını artırması bir yol olabilir; ancak, FGK üzerinde yapılan çok az sayıda çalışmada fetal bazal kalp atım hızının arttığı raporlanmıştır (77). Yakın zamanda yapılan büyük bir çalışmada (yaklaşık 2000 SGA fetus ve yaklaşık 10.000 kontrol), büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin daha düşük bazal fetal HR ve daha düşük kısa vadeli ve uzun vadeli varyabiliteye sahip olduğu rapor edilmiştir (78). Azalan fetal HR değişkenliğinin, FGK'da otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikleri gösteren manyetokardiyografik çalışmalarla uyumlu olarak sempatik-parasempatik dengedeki değişikliklerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (79).

Fetal sistemik dolaşım, sol ve sağ ventriküllerden paralel olarak beslenir. Sol ventrikül öncelikle koroner dolaşıma ve üst vücuda, sağ ventrikül ise alt vücuda, plasentaya ve akciğerlere dolaşım sağlar. Dış çap ölçümleri kullanıldığında, CCO gebeliğin orta döneminde 210 ml/dk ve 38 haftada 1900 ml/dk olarak rapor edilmiştir (80). İç çaplar kullanıldığında, bu rakamlar daha düşüktür (81). Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) Doppler ölçüm değeri, sol ventrikül çıkış yoluna (LVOT) göre biraz daha büyüktür ve insan fetüsünde pulmoner akım, klasik fetal kuzu çalışmalarında (%10) olduğundan daha büyüktür (ortalama %13-25). İlginç bir şekilde, fetal hemodinamiklerde gelişimsel süreçte 28-32 haftalarda bir geçiş meydana geldiği görülmektedir; bu dönemde pulmoner kan akımı maksimuma ulaşır ve aynı zamanda pulmoner damarların oksijen duyarlılığında bir değişim gerçekleşir (80,82). Başka bir

çalışma, fetal akciğerlere daha az kan dağıtıldığını (%11) bulmuştur, bu da önceki deneysel çalışmalarla daha uyumludur (81).

Özetle; FGK durumunda, fetüs rahim içerisindeki zorlu ortamda hayatta kalmak için fizyolojik fonksiyonlarını değiştirir. Bu adaptif değişiklikler, birkaç organ sisteminin işlev ve yapısının kalıcı olarak değişmesine yol açabilir ve dolayısıyla doğum sonrası yaşamda kronik hastalıklara yatkınlığı artırabildiği düşünülmektedir. İnsan fetüslerinde Doppler ultrasonografi kullanılarak izlenebilen kardiyovasküler sistemin en önemli değişikliği, kan akımının beynin, miyokardın ve adrenal bezlere öncelikli olarak sağlanması ve gastrointestinal bölgenin perfüzyonunun azalmasıdır. Plasenta kökenli FGK durumunda, plasentadaki direnç artar ve fetal kanın oksijenlenmesi bozulur. Fetus, Umblikal venden Ductus venozusa ve oradan da foramen ovaleye geçen kanın oranını artırır ve LCO artar (76).

# 10. GEREÇ VE YÖNTEM

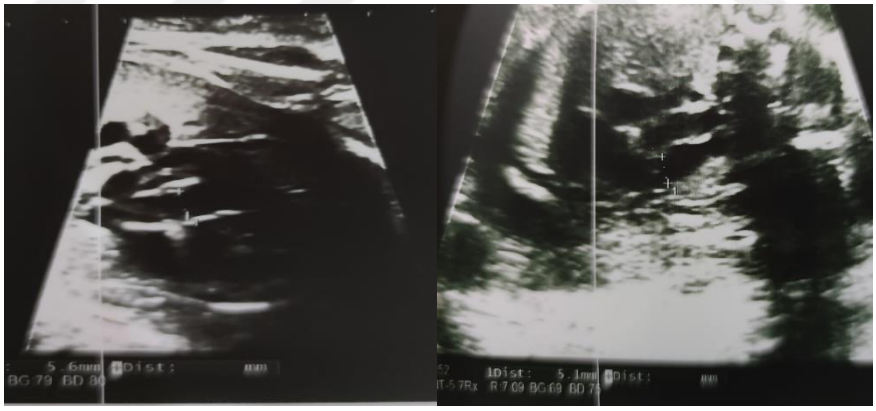
Çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ağustos 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında gebe polikliniğine ve perinatoloji polikliniğine başvuranlar arasından gönüllü olan çalışma ve kontrol grubu için gebeliğinin 2. ve 3. trimesterinde olan toplamda 123 gebe üzerinde (çalışmamız için FGK'nın toplumda görülme oranı % 15 olarak kabul edilerek %80 test gücü ve d=0.5 etki büyüklüğü tek kuyruklu bağımsız örnekler T-Testi analizine göre her bir grupta alınması gereken örnek sayısı 58 olarak belirlenmiştir ve 116 hasta olarak örneklem büyüklüğü belirlenmiştir) prospektif gözlemsel bir çalışma olarak etik kurulda onaylanmasının ardından başlandı. Her gebeden muayene öncesi çalışmaya katılmaları hususunda Helsinki beyannamesine uygun yazılı onam alındı. Olgular numaralandırıldırılarak fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüsler ve kontrol grubu olarak 2 ana grupta toplandı.

FGK tanısı kliniğimizde Delphi Kriterleri'ne göre konuldu. 32. gestasyonel haftadan önce ve sonra tespit edilmesi durumuna ve eşlik eden Doppler bulgularına da bakılarak FGK için erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı ayrımı yapıldı. Erken başlangıçlı FGK tanısı alan olgu grubu içerisinde Umblikal arterde diastolik akım kaybı ve reverse akım izlenenler tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin fetüslerinde bilinen malformasyon, kardiyak anomali, intrauterin enfeksiyon, kromozomal anomali olmamasına dikkat edildi. Çoğul gebelikler, maternal diyabet ve gestasyonel diyabet tanısı alan olgular çalışmanın dışında tutuldu.

Katılımcıların muayene esnasındaki gestasyonel haftaları hastaların son adet tarihleri ve var ise ilk trimester yok iste 2. trimester ultrason bilgileri(ilk 12 haftada baş-popo mesafesi, 17-20 hafta arasında BPD değerlendirmesi) ile doğrulandı.

Gebelik ultrason muayenesi sırasında maternal karakteristikler, yaş, sigara içme alışkanlığı, BMI, kötü obstetrik öykü, eşlik eden kronik hastalıklar, gestasyonel hastalıklar, gravida ve parite dahil olmak üzere, kaydedildi. Doğumda, gebelik yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, Apgar skoru, umbilikal arter pH değeri, yoğun bakım ihtiyacı ve perinatal mortalite kaydedildi. Perinatal mortalite, intrauterin ölüm veya neonatal ölüm(doğumdan sonraki 28 gün içinde) olarak tanımlandı.

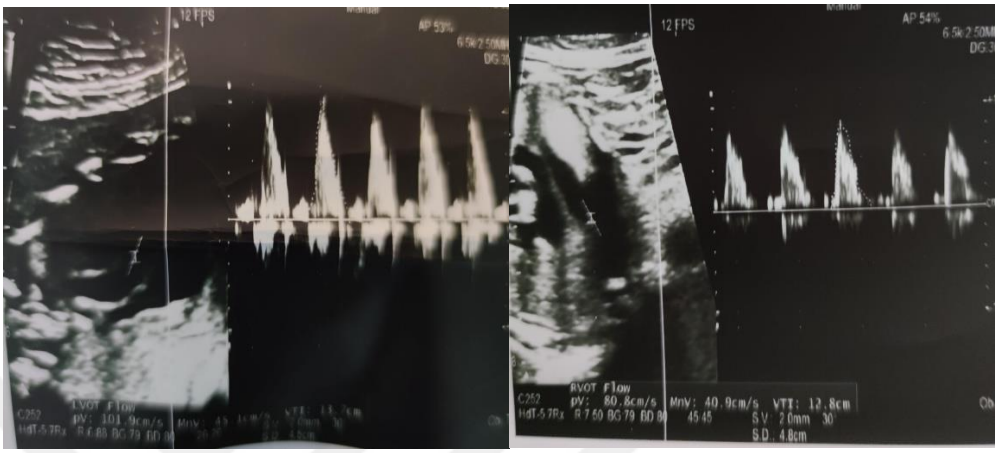
Katılımcılar, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi perinatoloji servis ve polikliniklerinde bulunan Hithachi marka ARIETTA 850 model ultrason cihazı kullanılarak yaklaşık 45 dakikalık bir oturumda muayene edildi. Cihaz, renkli Doppler özelliğine sahip çok frekanslı mekanik transdüser (3.5-mHz abdominal ve 5-mHz vajinal) ile donatılmıştı. Darbeli Doppler için pik temporal yoğunluğu 45 mW/cm2 olarak ayarlandı. Aortanın iç çapı (D) ve pulmoner arter, açık yarı lunatik kapaklar arasında, damar duvarına dik bir açıyla incelenen bir yakınlaştırılmış görüntüde ölçüldü (Şekil 1) Aorta için prosedür, 123 vakadan 83'ünde üç veya daha fazla kez tekrarlandı. Pulmoner arter için ölçüm, 123 vakadan 112'sinde üç veya daha fazla kez tekrarlandı. Çoklu ölçümlerde hesaplanan çapların ortalaması alınarak istatistiksel analizde kullanıldı. Ayrı bir aksiyal insonasyonda, Doppler sample volüm, aort ve pulmoner arterin ostialarına yerleştirildi ve fetal sakinlik sırasında sistolde maksimum hız 2-4 saniye boyunca kaydedildi. İnsonasyon açısı mümkün olduğunca düşük tutulmaya çalışıldı(30 dereceyi geçmeyecek şekilde). Sistolik hız zaman integrali (VTI) ve kalp atış hızı (HR), dört ila altı kalp döngüsünün ortalaması olarak hesaplandı.



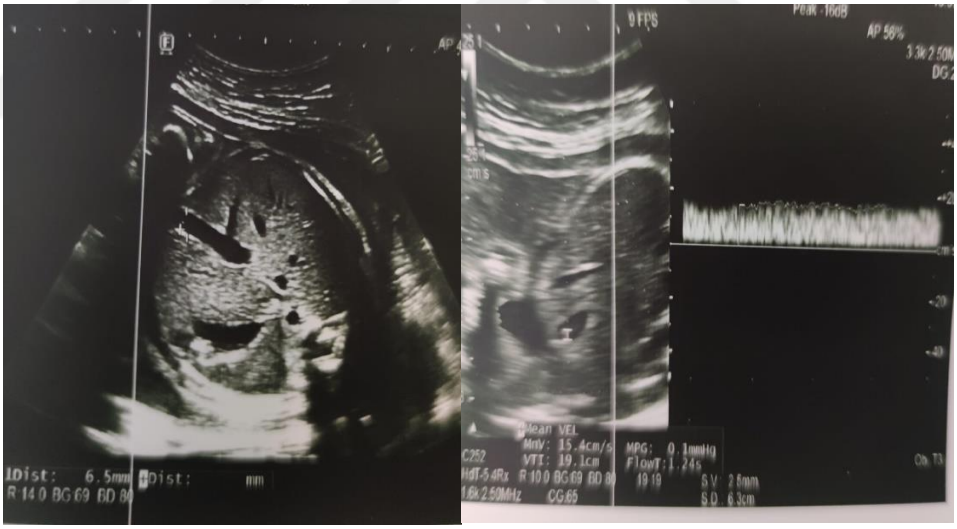
***Şekil 1*** *Aorta ve pulmoner arter için bivalvüler çap ölçümü örnekleri*

Sol ventriküler output (LCO) ve sağ ventriküler output (RCO), formülü literatüre uygun olarak $\pi \cdot (D/2)2 \cdot VTI \cdot HR$ (ml/dk) şeklinde hesaplandı. Kombine kardiyak output (CCO), bunların toplamı olarak hesaplandı. İntra-abdominal umbilikal ven çapı (D) ölçümü için, ilk portal dallarını vermeden önce, damar duvarına dik bir insonasyon açısıyla iki veya daha fazla ölçümün ortalaması alındı. Ağırlıklı ortalama kan hızı (Vwmean), genişletilmiş bir sample volüm ile damarın eksenine paralel ayrı

bir insonasyonda 2-4 saniye boyunca kaydedildi. İnsonasyon açısı, 30 derecenin altında tutuldu. Fetoplasental kan akımı, π · (D/2)2 · Vwmean (ml/dk) olarak hesaplandı ve CCO'nun yüzdesi olarak hesaplandı. Hesaplamalarda π sayısı 3.14 olarak alındı.




***Şekil 2*** *LVOT ve RVOT ölçümü Doppler görüntüsü*




***Şekil 3*** *Umblikal ven çapının batın aksiyel kesitinde ölçümü ve Umblikal venöz akımın Doppler görüntüsü*

Tüm fetüslerde, muayene sırasında BPD, HC, AC, FL, EFW, UA PI, MCA PI, Doppler ölçümleri uygulandı. AC ve/veya EFW'nin gestasyonel haftaya göre 3 persentil altında olması FGK tanı kriteri olarak değerlendirmeye alındı. Ayrıca, umbilikal arter Doppler dalgası serbest döngüde kaydedildi ve diastolik akım kaybı ve reverse akım tanımlamaları yapıldı. Dalga formu değişikliğinin artması, plasentanın

hemodinamik bozulmasının artması olarak değerlendirildi ve UA PI değerlendirmesinin gestasyonel haftaya göre 95 persentil üzerinde olması FGK tanı kriteri olarak değerlendirmeye alındı.

Rastgele hataları sınırlandırmak için önlemler alındı. Tüm ölçümleri her iki grupta da bir kişi yaptı. 123 hastanın 45'inde fetal pozisyonun kalp değerlendirilmesine izin vermediği durumda hasta en az yarım saat sonra yeniden muayene edildi. Sadece 1 hastada 3. defa muayeneye ihtiyaç duyuldu. Olası hataların daha fazla kontrol altına alınabilmesi için, çaplar iki veya daha fazla tekrar ölçümün ortalaması olarak belirlendi. Her iki grup için de olguların rutin gebelik takiplerine ve doğum zamanlamasının belirlenmesine herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Gebeliğinin 2 veya 3. trimesterinde tarafımızca ultrason ile muayene edilen gebelerin doğum şekli(sezaryen veya normal doğum), doğum endikasyonu, eğer varsa intrauterin kayıp ve terminasyon bilgisi, doğum anındaki gestasyonel haftası, bebeğin doğum kilosu, doğumun 1 ve 5. dakikasındaki APGAR skoru, yenidoğanın kan gazı pH ölçümü değeri, yoğun bakım yatışı ve yenidoğan ölümü durumları kaydedildi. Doğumunu hastanemizde gerçekleştiren 103 gebenin bebekleri ile ilgili bilgiler hastanemiz pediatri hekimlerinin değerlendirmeleri ve notlarından oluşan sistem üzerindeki bebeğe ait verilerden elde edildi. Geri kalan 20 hastanın doğumuna ve bebeğine ait veriler hastalarla sözel olarak iletişime geçilerek elde edildi. Bu nedenle 20 dış merkezde doğum yapan 20 bebeğin kan gazı pH ve APGAR değerlerine ulaşılamadı.

# 11. İSTATİKSEL ANALİZ

Veri analizi SPSS (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılacaktır. Bütün veriler ortalama ± standart sapma ve mean (min-max) şeklinde hazırlanacaktır. Bağımsız parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-test, bağımsız non- parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare Testi kullanılacaktır. Bütün hesaplamalarda p değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilecektir.

# 12. BULGULAR

Çalışmaya toplam 123 olgu dahil edilmiş olup, olgular kontrol grubu , FGK olan (kendi içerisinde erken ve geç başlangıçlı FGK) şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu ve FGK olguların demografik verileri ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri aşağıdaki tabloda (Tablo-3) gösterilmiştir.

***Tablo 3.*** *Kontrol grubu ve fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların demografik verileri*

| | **Kontrol grubu (n= 86)** | **FGK (n=37)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Yaş** | 27.98 ± 5.93 | 29.46±6.55 | 0.221 |
| **Gravida** | 2 (1-8) | 2 (1-10) | 0.627 |
| **Parite** | 1 (0-4) | 0 (0-5) | 0.750 |
| **Nulliparite** | 36 (%41.9) | 19 (%51.4) | 0.429 |
| **BMI** | 28.68± 4.33 | 28.70±5.15 | 0.980 |
| **Sigara Kullanımı** | 2 (%2.3) | 4( %10.8) | 0.066 |

Kontrol grubu olgularının (n=86) yaş ortalaması 27.98 ± 5.93, FGK grubu olgularının (n=37) yaş ortalaması 29.46±6.55 şeklinde bulunmuştur. Kontrol grubundaki gravida minimum 1, maksimum 8; FGK grubundaki gravida minimum 1, maksimum 10 şeklindedir. Kontrol grubundaki olguların parite değeri minimum 0, maksimum 4; FGK grubundaki olguların parite değeri minimum 0, maksimum 5 şeklindedir. Kontrol grubundaki olguların 36 tanesi ( %41.9) nullipar olup, FGK grubundaki olguların 19 tanesi (%51.4) nullipardır. Kontrol grubundaki olguların BMI değeri 28.68± 4.33, FGK grubundaki olguların BMI değeri 28.70±5.15 olup 2 grubun BMI değerleri birbirine yakın bulunmuştur. Kontrol grubundaki olguların 2 tanesi (%2.3) sigara kullanmaktadır. FGK grubundaki olguların 4 tanesi (%10.8) sigara kullanmaktadır.

Kontrol grubu ve erken FGK olguların demografik verileri ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri aşağıdaki tabloda (Tablo-4) gösterilmiştir.

***Tablo 4.*** *Kontrol grubu ve erken fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların demografik verileri*

| | **Kontrol grubu (n= 86)** | **Erken FGK (n=24)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Yaş** | 27.98 ± 5.93 | 31.98±6 | **0.006** |
| **Gravida** | 2 (1-8) | 2.5 (1-10) | 0.336 |
| **Parite** | 1 (0-4) | 0 (0-5) | 0.683 |
| **Nulliparite** | 36 (%41.9) | 12 (%50) | 0.495 |
| **BMI** | 28.68± 4.33 | 30.23±4.99 | 0.143 |
| **Sigara Kullanımı** | 2 (%2.3) | 3(%12.5) | 0.068 |

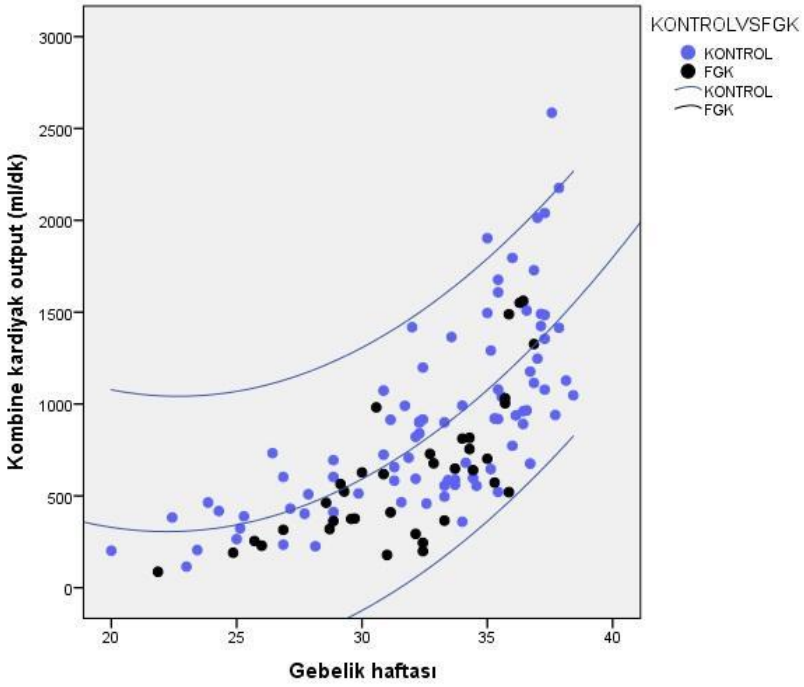
Kontrol grubu olgularının (n=86) yaş ortalaması 27.98 ± 5.93, erken başlangıçlı FGK grubu olgularının (n=24) yaş ortalaması 31.98±6 şeklinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.006). Kontrol grubundaki gravida minimum 1, maksimum 8; erken başlangıçlı FGK grubundaki gravida minimum 1, maksimum 10 şeklindedir. Kontrol grubundaki olguların parite değeri minimum 0, maksimum 4; erken başlangıçlı FGK grubundaki olguların parite değeri minimum 0, maksimum 5 şeklindedir. Kontrol grubundaki olguların 36 tanesi (%41.9) nullipar olup, erken FGK grubundaki olguların 12 tanesi (%50) nullipardır. Kontrol grubundaki olguların BMI değeri 28.68± 4.33, FGK grubundaki olguların BMI değeri 30.23±4.99 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki olguların 2 tanesi (%2.3) sigara kullanmaktadır. Erken başlangıçlı FGK grubundaki olguların 3 tanesi (%12.5) sigara kullanmaktadır. Yaş dışındaki parametreler için bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

***Tablo 5.*** *Kontrol grubu ve fetal gelişim kısıtlılığı olan hastaların klinik verileri*

| | **Kontrol grubu (n= 86)** | **FGK (n=37)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Muayene sırasındaki gebelik haftası** | 32.76±4.38 | 31.68 ± 3.67 | **0.193** |
| **Kombine kardiyak output(ml/dk)** | 920 ± 507.7 | 616.6 ± 389.9 | **0.002** |
| **Sol kardiyak output (ml/dk)** | 383.8 ± 211.5 | 284.6 ± 208.7 | **0.018** |
| **Sağ kardiyak output (ml/dk)** | 536.2 ± 333.9 | 331.9 ± 224.5 | **<0.001** |
| **Umblikal ven akımı (ml/dk)** | 243.4 ±193.2 | 138.9 ± 101 | **<0.001** |
| **Plasental fraksiyon** | 30.74 ± 27.92 | 24.96 ± 14 | **0.235** |
| **Kombine kardiyak output/tahmini fetal ağırlık** | 452.73±160 | 436.26±176 | **0.613** |

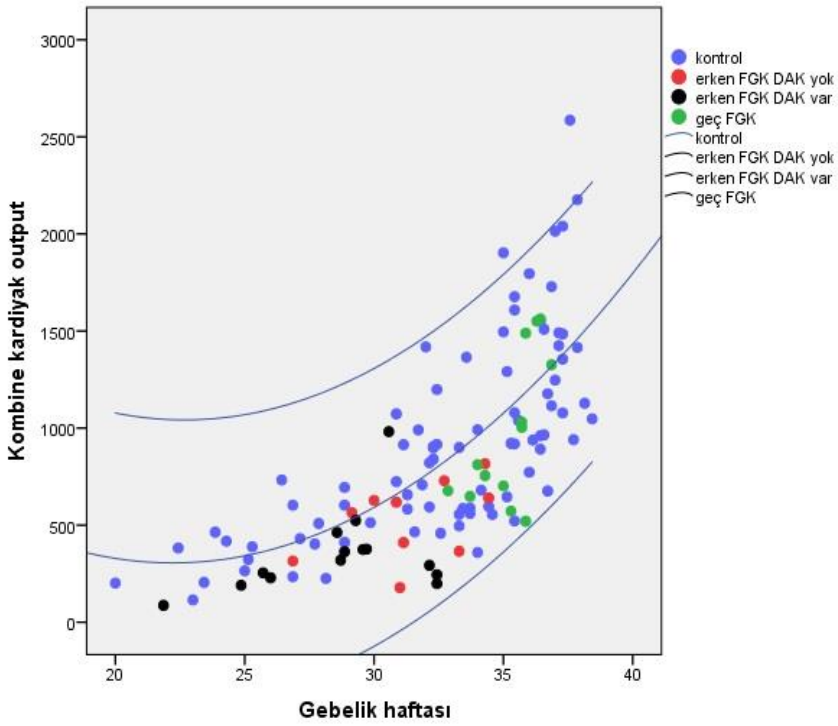
Kontrol grubundaki olguların muayene esnasındaki gestasyonel haftası 32.76±4.38 ve FGK grubundaki olguların muayene sırasındaki gestasyonel haftası 31.68 ± 3.67 olarak bulunmuş olup birbiri arasında anlamlı fark yoktur. Kontrol grubundaki olguların CCO değeri 920 ± 507.7 (ml/dk) , FGK grubundaki olguların CCO değeri 616.6 ± 389.9 (ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı farklılık vardır (p=0.002). Kontrol grubundaki olgularda sol kardiyak output (LCO) değeri 383.8 ± 211.5 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda LCO değeri 284.6 ± 208.7 (ml/dk) olarak hesaplanmış ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (p=0.018). Kontrol ve FGK grubunda LCO gebelik haftasına göre dağılım şekil 6'da gösterilmiştir. Kontrol grubundaki olgularda sağ kardiyak output(RCO) değeri 536.2 ± 333.9 (ml/dk), FGK grubunda RCO değeri 331.9 ± 224.5 (ml/dk) olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001). Kontrol ve FGK grubunda RCO gebelik haftasına göre dağılım şekil 7'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki olgularda umblikal venöz akım değeri 243.4 ±193.2 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda ise 138.9 ± 101(ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). Kontrol grubunda plasental fraksiyon yüzdesi (Umlikal venöz akım/CCO) %30.74 ± 27.92 olarak bulunmuş ve FGK grubundaki olgularda plasental fraksiyon değeri %24.96 ± 14 olarak hesaplanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0.235). Kombine kardiyak output tahmini doğum ağırlığı oranına bakıldığında

kontrol grubunda 452 ml/dk/kg iken FGK grubunda 436 ml/dk/kg bulunmuştur ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.613).



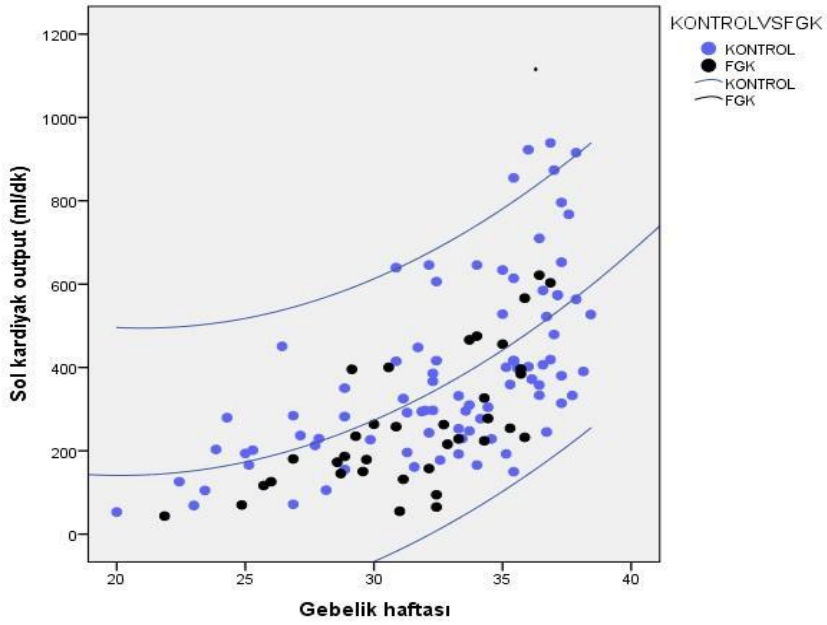

***Şekil 4.*** *Kombine kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım*

Kontrol grubundaki olguların CCO değeri 920 ± 507.7 (ml/dk) , FGK grubundaki olguların CCO değeri 616.6 ± 389.9 (ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasındaki p değeri 0.02'dir. Arada anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).



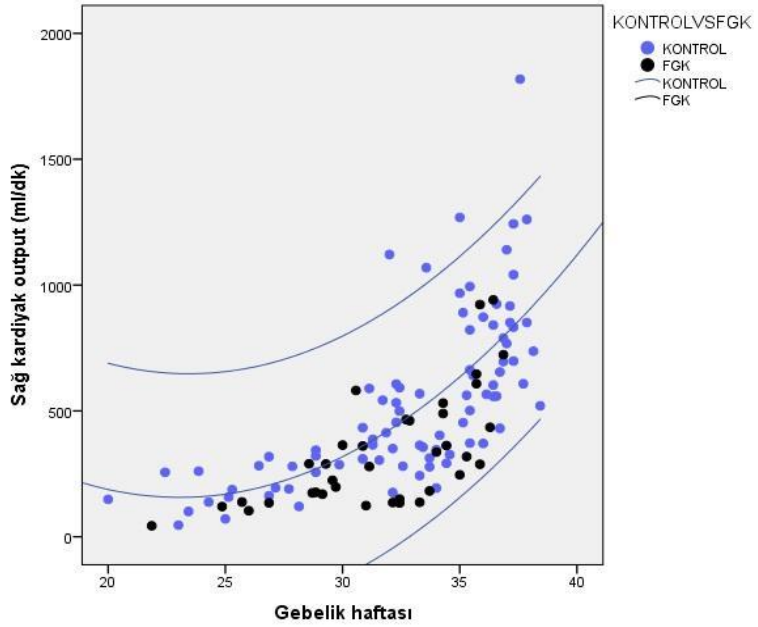

***Şekil 5**. Kombine kardiyak output gebelik haftasına göre geç FGK, erken DAK izlenen ve izlenmeyen gruplar arasındaki dağılımı*

Kontrol grubuna göre yaptığımız veri dağılım trendi eğrilerininde geç başlangıçlı FGK tanısı alan 13 olgunun 9'u (%69), erkenbaşlangıçlı FGK olup DAK izlenmeyen 10 olgunun 8'i (%80) ve DAK izlenen 14 erken başlangıçlı FGK olgusunun 13'ü (%92) ortalama trendini gösteren eğrinin değerin altında kalmıştır. Aralarında istatistikisel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.292) Fakat oranın DAK grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir.



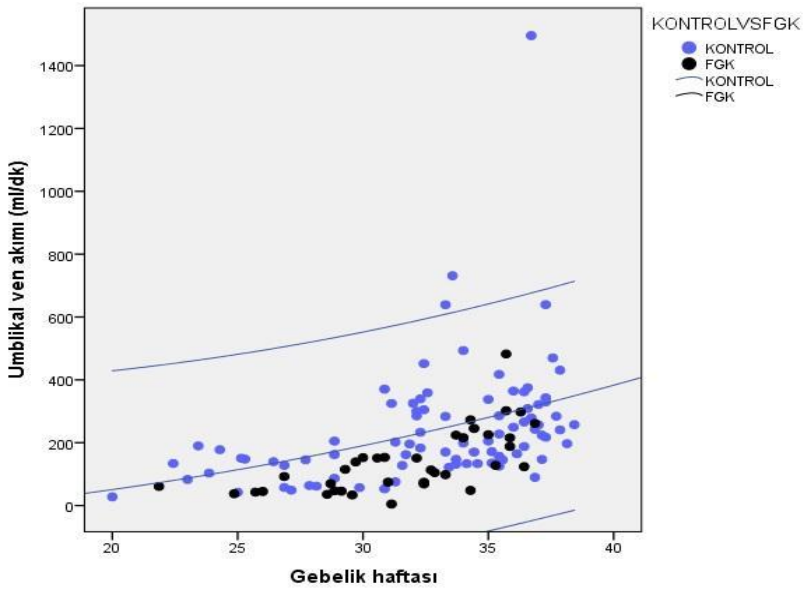

***Şekil 6.*** *Sol kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım*

Kontrol grubundaki olgularda sol kardiyak output(LCO) değeri 383.8 ± 211.5 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda LCO değeri 284.6 ± 208.7 (ml/dk) olarak hesaplanmış ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (p=0.018).



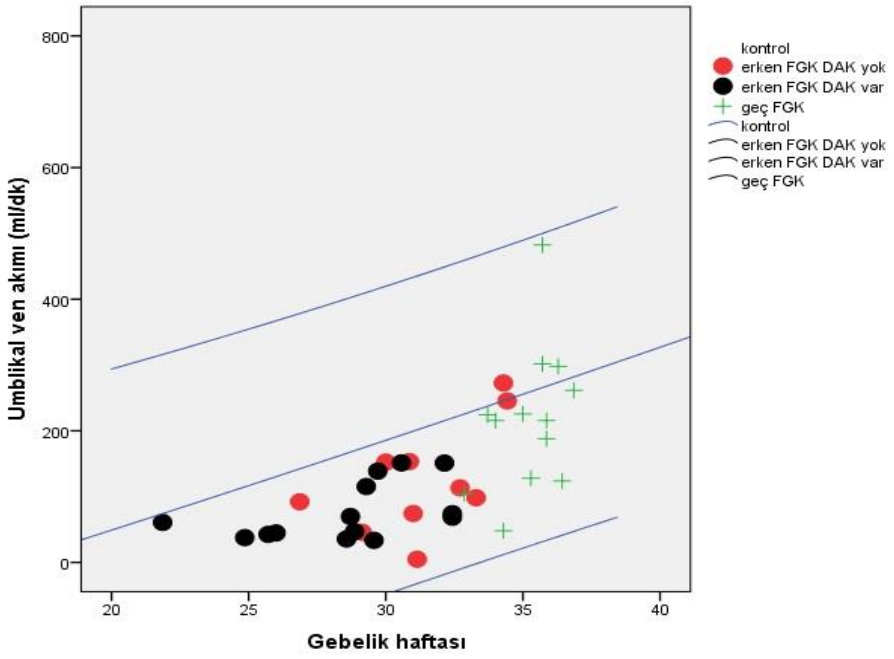

***Şekil 7.*** *Sağ kardiyak output gebelik haftasına göre dağılım*

Kontrol grubundaki olgularda sağ kardiyak output(RCO) değeri 536.2 ± 333.9 (ml/dk), FGK grubunda RCO değeri 331.9 ± 224.5 (ml/dk) olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001).



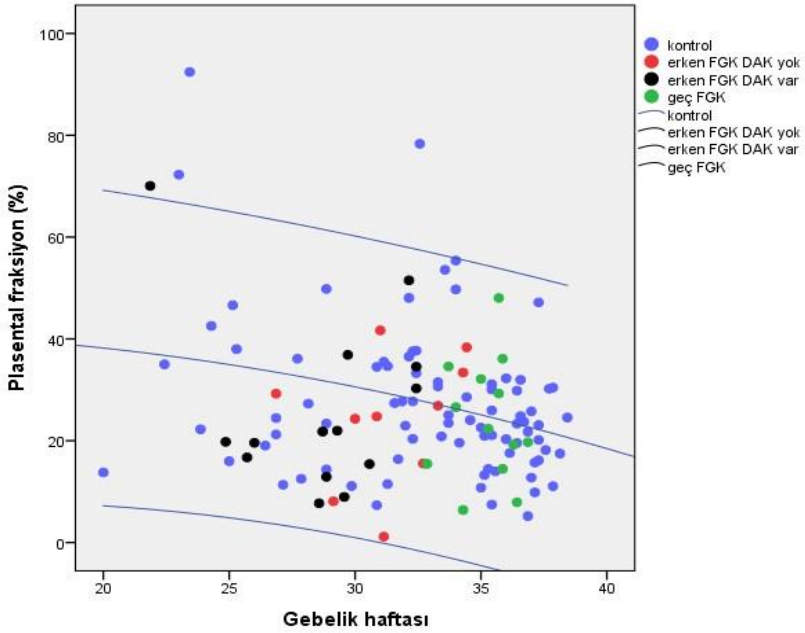

***Şekil 8*** *Umblikal ven akımının gebelik haftasına göre dağılım*

Kontrol grubundaki olgularda umblikal venöz akım değeri 243.4 ±193.2 (ml/dk), FGK grubundaki olgularda ise 138.9 ± 101(ml/dk) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).



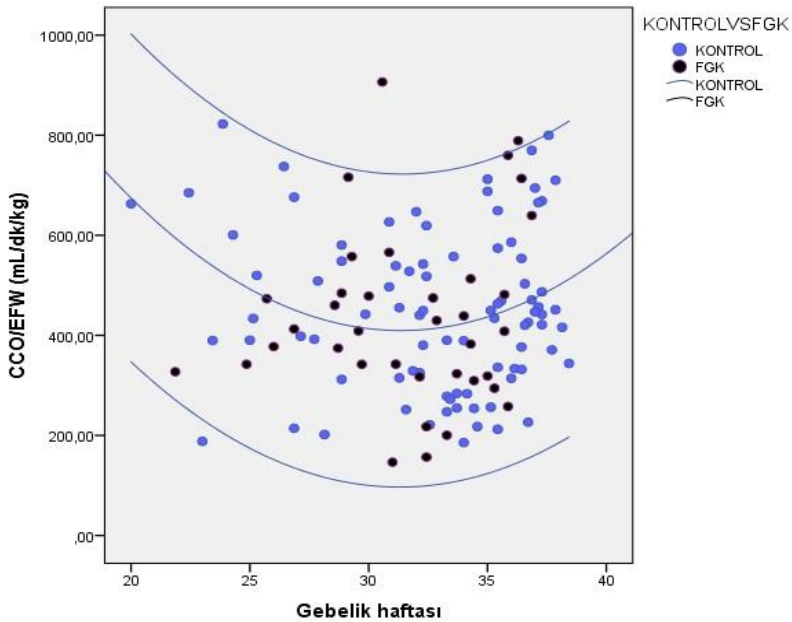

***Şekil 9.*** *Umblikal ven akımının geç başlangıçlı FGK, erken başlangıçlı DAK izlenmeyen ve izlenen FGK grupları arasındaki dağılımı*

FGK tanısı alan grupta (n=37) kendi içerisinde geç başlangıçlı (n=13), erken başlangıçlı diastolik akım kaybı olan(n=14) ve olmayan( n=10) olarak 3 grupta umblikal venöz akım eğrisi incelendiğinde 13 geç başlangıçlı FGK olgusunun 10'u (%76.9), erken FGK olup DAK olmayan10 olgunun 8'i (%80), DAK olan fetüslerin ise tamamının (%100) ortalama trendini gösteren eğrinin altında kaldığı izlenmektedir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.115).



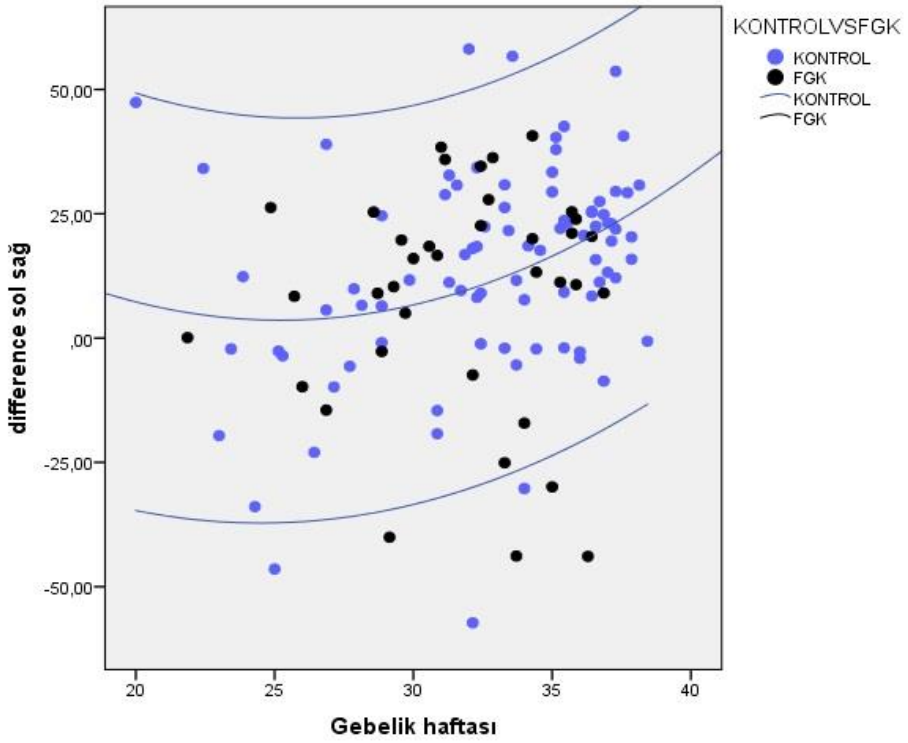

***Şekil 10.*** *Plasental fraksiyon yüzdesinin (Umblikal flow/CCO) gestasyonel haftalara göre dağılımı*

Plasental fraksiyon dağılımında kontrol grubu ve FGK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. DAK bulgusu olan 14 FGK fetüsün 9'u (%64.2) ortalama trendini gösteren eğrinin altındadır.



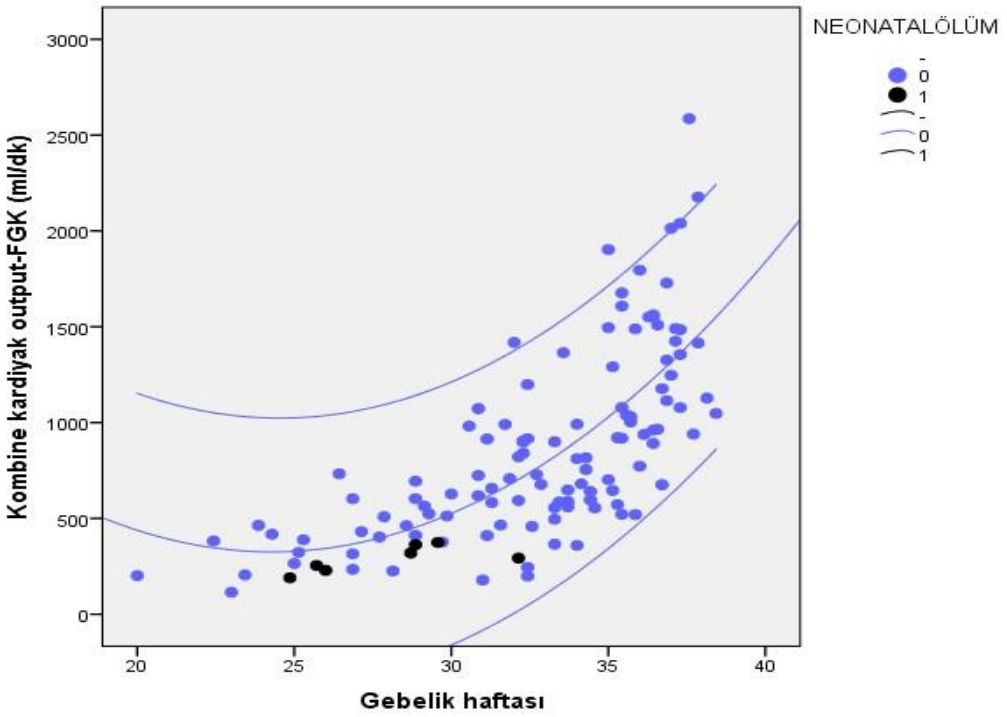

***Şekil 11.*** *Gestasyonel haftaya göre fetal normalize CCO dağılımı*

Kontrol ve FGK olgu grupları arasında normalize CCO (CCO/EFW mL/dk/kg) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0.63)




***Şekil 12.*** *Sağ ve sol kardiyak outputlar arasındaki farkın dağılımı*

Sağ ve sol kardiyak outputlar arasında kontrol ve FGK gruplarında anlamlı bir fark izlenmemiştir.




***Şekil 13.*** *FGK fetüslerde neonatal ölüm gerçekleşen olguların CCO dağılımı*

Kombine kardiyak output değerinin gebelik haftasına göre dağılımına bakıldığında grafikte, 37 FGK vakasından 8'inde neonatal mortalite görülmüştür. 8 neonatal mortalite vakasında da DAK izlenen erken başlangıçlı fetal gelişme geriliği tanısı mevcuttur. Neonatal mortalite izlenen vakaların CCO/EFW değeri 396.80± 63 iken neonatal ölüm izlenmeyenler FGK olgularında bu oran 449.54±195'tir ve arada istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.390).

Tüm olgularımız doğuma kadar takip edilip bebeğin perinatal süreciyle ilgili bilgiler tarafımızca kaydedilmiştir. Kontrol grubundaki 86 olgunun ortalama doğum haftası 37.86 olup ortalama doğum ağırlığı 2973 gr olarak bulunmuştur. Bu gruptaki doğumların 49'u sezaryen ile gerçekleşmiş olup bunlardan 24 tanesi geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü nedeniyle, 15'i fetal distres sezaryen endikasyonu almıştır. Kontrol grubundaki olgularda doğum sonrası çeşitli endikasyonlar nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oluşan 7 bebek olmuştur. Kontrol grubu olgularımızda neonatal ölüm ya da intrauterin ölüm izlenmemiştir. Kontrol grubundaki 86 olgunun 7'sinde eşlik eden preeklampsi, 3'ünde kronik hipertansiyon ve 2'sinde de gestasyonel hipertansiyon tanıları mevcuttu.

FGK olgularımızın 13'ü geç başlangıçlı FGK tanısı almış olup bu grupta ortalama doğum haftası 36.86 ve ortalama doğum ağırlığı 2377 gr olarak bulunmuştur. 13 geç FGK'nın 8'inde doğum sezaryen ile gerçekleşmiş olup bunlardan 5'i fetal distres, 2'si geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü ve 1'i de başarısız indüksiyon nedenli sezaryen endikasyonu almıştır. 2 bebekte doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı olmuştur. Bu grupta neonatal ölüm ya da intrauterin ölüm izlenmemiştir.

FGK olgularımızın 24'ü erken başlangıçlı FGK tanısı almış olup bu hastaların 2'sinde eşlik eden preeklampsi, 1'inde eşlik eden gestasyonel hipertansiyon, 1 olguda da kronik hipertansiyon tanıları mevcuttu. Bu grupta ortalama doğum haftası 31.29 ve ortalama doğum ağırlığı 1279 gr olarak bulunmuştur. 24 erken FGK'nın 22 tanesinde doğum sezaryen ile gerçekleşmiş, 1 terminasyon ve 1 vajinal doğum gerçekleşmiştir. 22 sezaryen doğumun 13'ünde endikasyon fetal distres olarak kaydedilmiştir. Doğum sonrasında 18 bebek için yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı olmuş ve 7 neonatal ölüm gerçekleşmiştir. Bu gruptaki bir olguda 30. gestasyonel haftada intra uterin ölüm gerçekleşmiştir.

# 13. TARTIŞMA

Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışma olup ultrasonografik olarak fetal kardiyak output değerinin önemini ve fetal kardiyak fizyoloji ile fetal gelişim kısıtlılığı ve perinatal sonuçları ile ilişkisini anlamak üzerine tasarlanmıştır. Bilim dünyasında halen patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış bir dilemma olarak önemini koruyan, tanı koyulması ve yönetimi konusunda kesin bir uzlaşmaya varılamamış olan fetal gelişim kısıtlılığı olgularında patofizyolojik mekanizmaların ve bunun bir sonucu olan fetal dolaşım sistemindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız bu inceleme sonucunda fetal kardiyak outputun tanı koyma ve prognozu öngörmedeki değerini daha yakından anlamak için literatürdeki güncel çalışmalarla uyumlu şekilde dikkatlice gerçekleştirilmiştir.

Kiserud ve arkadaşlarının, 32 FGK tanısı almış fetüs ve 181 düşük riskli gebe ile yapmış olduğu prospektif çalışmada; 18 ve 41. gestasyonel hafta arasındaki fetüslerde, kontrol grubunda kilogram başına düşen başına kilogram (CCO/kg) ortalama 400 mL/dk/kg olduğu ve bunun yaklaşık %32'si plasentaya yönlendirildiği görülmüştür. Ancak, 32. haftadan sonra, plasentaya yönlendirilen bu oranın ortalama %21'e düştüğü gözlemlenmiştir. FGK durumunda, CCO/kg değerinin normal gebeliklerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermediği ancak, plasentaya yönlendirilen fraksiyonun FGK vakalarında istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur($P < 0.001$). Bu azalmanın, ciddi plasental sorun yaşanan vakalarda (DAK ve reverse akım gibi) daha belirgin hale geldiği belirtilmiştir ($P < 0.001$) (83).

Bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğü 86 düşük riskli gebe ve 37 FGK tanılı gebe olup, kilogram başına CCO değeri 451mL/dk olarak bulunmuş ve plasental dağılımın kontrol grubunda ortalamasına bakıldığında %30.7'sinin plasentaya yönlendirildiği bulunmuştur. Kiserud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği gibi terme yakın plasentaya yönlendirilen CCO yüzdesinin düştüğü bulgusu bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Çalışmamızdaki 37. Gestasyonel haftadan sonraki gebelerde plasental fraksiyon oranı yani plasentaya yönlendirilen CCO yüzdesi %21.03 olarak hesaplanmıştır.

Kiserud T. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde FGK grubunda RCO, LCO, CCO ve umblikal venöz akımın FGK tanılı grupta kontrol grubuna göre anlamlı

farklılık gösterdiği daha düşük değerlerde bulunmuştur. DAK olan erken başlangıçlı FGK alt grubuna bakıldığında CCO değerinde anlamlı olarak düşüklük dikkati çekmiştir, plasental fraksiyon değerinde düşüklük istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiş olmasına rağmen bizim grafiğimizde de DAK bulgusu gösteren erken başlangıçlı FGK grubunda diğerlerine göre ortalama trendini gösteren eğrinin daha da altında bulunduğu görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda elde edilen verilerin plasental yetmezlik olgularında plasentaya yönlendirilen kan akımının oransal olarak azaldığı ve fetüsün dolaşımsal adaptasyonunda terme yakın durumda olduğu gibi fetal kanın redistribüsyona uğradığı teorisini desteklediği düşünülmektedir. Buna rağmen plasental fraksiyon oranına bakıldığında kontrol grubu ve FGK grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılığın ortaya çıkmamasının olgu gruplarındaki hasta sayılarının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu da çalışmamızın zayıf yönlerinden biri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında fetal kalp kan akımının dağılımında değişim ve plasental kanlanmanın bozulduğu DAK görülen FGK fetüslerde plasentaya yönlendirilen kan akımının kontrol grubu veri dağılım trendi eğrilerinin ortalamasının altında olması fetal kanın redistribüsyonuna uğradığı teorisini desteklemektedir. Bu durumun Kiserud T. ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer şekilde yorumlanabileceği ve büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde bulunan düşük oksijen konsantrasyonu gibi artan bir hassasiyeti yansıttığını düşünmekteyiz, aynı zamanda bu durum erken başlangıçlı FGK grubunda doğum indüksiyonu veya spontan takipler sırasında verilen fetal distres nedenli sezaryen endikasyon oranlarının yüksek olmasının (%54.1) bir sebebi olarak da yorumlanabilir. (24 erken başlangıçlı FGK tanılı olgudan 22'si sezaryen ile doğum yapmış bunların 13'ünde endikasyon fetal distress olarak kaydedilmiştir)

Çalışmamızda elde edilen verilere göre normal fetal CCO, gebeliğin ikinci yarısında önceki çalışmalarda tarif edilen ile benzer bir modele sahiptir(83,84). Mielke ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, damar kesit ölçümü için iç çaplar kullanılmış ve benzer değerler elde edilmiştir. Ölçümleri tekrarlayarak ve tek bir kişi tarafından tüm ölçümlerin yapılmasını sağlayarak hata oranını azalttığımızı düşünmekteyiz. Bu çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Olgularımızın BMI değerinin normalin üst sınırına yakın oluşu, oligohidramnios, bazı fetüslerin pozisyon olarak aort ve pulmoner çıkışların ölçümüne kısıtlı imkan tanıması ve sınırlı zaman nedeniyle tüm ölçümler optimal yapılamamıştır. Bu çalışmamızın kısıtlayıcı ve zayıf yönünü oluşturmaktadır.

Marsal K. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada plasental kökenli FGK olgularında fizyolojik adaptasyon mekanizması olarak, plasentada kan akımına karşı direnç arttığı ve fetal kanın oksijenlenmesi bozulduğu bu nedenle, fetal kanın umblikal venden, duktus venozusa ve foramen ovaleye geçiş oranının arttığı ve bu durumun kardiyak output dağılımını sol ventrikül lehine arttırdığı öne sürülmüştür (76). Bunun tam aksine lietratürle zıt düştüğünü kabul etse de Kiserud T. ve Ark. FGK ve kontrol grubunda yaptıkları kardiyak output incelemelerinde fetal kardiyak outputun kontrol grubu olan düşük riskli gebelerde fizyolojik olarak normal kabul edilen ve literatürdeki daha önce yapılan çalışmalarla da desteklenen sağ kardiyak dominansı vurgulamakta ve FGK olgularında sol değil sağ ventrikül lehine akımın arttığı yönünde elde ettiği verileri savunmaktadır (83). Bizim çalışmamızdaki FGK olgularında, kardiyak outputun sağ veya sol ventrikül lehine değiştiği yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir bilgiye erişilememiştir. Gestasyonel haftalarına göre LCO/RCO oranları arasında kontrol grubu ve FGK grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürdeki veriler çeliskili olsa da bu durumun bizimki de dahil olmak üzere yapılan çalışmalardaki örneklem boyutunun sayıca az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Ayrıca Tay J. ve Ark. yürüttükleri prospektif bir çalışma ile preeklampsi ve FGK'nın birbirinden ayrı ve beraber görüldüğü durumlarda fetal kardiyak output ve plasental vasküler direnci kıyaslamışlardır. Çalışmaya göre preeklampsinin tek başına görüldüğü durumda plasental vasküler direncin düşük fakat kardiyak outputun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, FGK'nın tek başına olduğu durumda ise tam aksine vasküler direncin yüksek ve kardiyak outputun daha düşük olduğunu ancak her iki patolojinin beraberliği söz konusu olduğundan kardiyak outputun sadece FGK grubuna göre daha düşük ve vasküler direncin sadece preeklampsi grubuna göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (85). Yine bu çalışmada da örneklem büyüklüğü bizimkine yakın olsa da (14 preeklampsi, 16 FGK, 15 FGK ile beraberlik gösteren preeklampsi olgusu ve 64 kontrol grubu) biz çalışmamızda kontrol grubunda ve FGK

grubunda yer alan olgulara eşlik eden az sayıda preeklampsi durumunu (FGK'da 2, kontrol grubunda 7 olgu) gözardı ederek istatistiksel çalışmamızı yürüttük. Bu noktada daha önce yapılmış olan bu çalışmayı destekleyen yeterli sayıda çalışma olmaması ve örneklem büyüklüğünün bizim çalışmamıza yakın olması da göz önünde bulundurulursa yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim olgularımız arasında preeklampsi ile kardiyak output arasındaki ilişki incelenmemiştir. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarda Tay J. ve arkadaşlarının verilerini destekleyecek veriler elde edilmesi durumunda dahil edilmiş olan preeklampsi olgularıları verilerimizin değerlendirmesinde hatalı sonuçlara elde edilmesine yol açmış olabilir. Preeklampsi ve anormal plasentasyon arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda bu durum çalışmamızın zayıf yönlerinden biri olarak da değerlendirilebilir. Preeklampsi ve erken başlangıçlı gelişme geriliği iç içe geçmiş klinik durumlar olduğundan tam bir sonuca varılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızı tasarlarken fetal kardiyak output ve plasental fraksiyonu FGK patofizyolojisinin fetal dolaşım sistemi ile olan ilişkisi üzerine etkisi göz önünde bulundurularak kurulmuştur. Perinatal sonuçların literatürle uyumlu olarak FGK grubunda beklediğimiz üzere daha olumsuz dağıldığını görmüş olsak da (FGK grubunda 20 olguda yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı, 1 IUMF, 1 maternal endikasyon nedenli terminasyon, 7 neonatal ölüm) bu sonuçlarla fetal kardiyak output ve plasental fraksiyon ile arasında bir ilişki varlığını öngörecek bulgular elde edilememiştir. Fakat FGK grubundaki kardiyak adaptif değişikliklerin çoğunu literatürle uyumlu olarak elde etmiş bulunmaktayız. Literatürde daha önce yapılmış çalışmalarda perinatal sonuçların kardiyak output ile beraber değerlendirildiği bir veri bulunamamıştır. Çalışmamız bu anlamda literatüre katkı sağlayarak arada anlamlı sayılabilecek bir ilişki olmadığı konusunda bir yorum getirmiştir.

FGK'yı takiben kardiyovasküler anormallikleri gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, Cohen ve arkadaşları tarafından yapılmış derleme çalışmasında bu araştırma alanında birçok çelişkili bulgunun rapor edildiğini vurgulanmaktadır. Çelişkili sonuçların, yöntem çeşitliliği ve çalışma popülasyonlarındaki heterojenlik nedeniyle açıklanabileceği düşünülse de; ilk olarak, preterm ve term doğan FGK bebekler arasında yapılan çalışmaları birbirinden ayırmanın önemi vurgulanmıştır,

çünkü prematüritenin kendi başına kardiyovasküler kontrolü ve fonksiyonu etkilediği bilinmektedir. Bununla birlikte, bu farklı popülasyonlar içinde bile, FGK'yı takiben kardiyak fonksiyonla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mevcut literatürde FGK tanımlanmasında konsensus bulunmayışının tutarsızlıklara katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, mevcut literatür, FGK'nın altta yatan nedenleri arasında ayrım yapmamaktadır. Uteroplasetal yetmezliğin etiyolojisi çok çeşitli olduğundan (sigara içme, esansiyel hipertansiyon, preeklampsi ve diyabet gibi); nedeni, başlangıç zamanı ve hastalığın şiddetinin feto-plasental hemodinamikleri etkileyerek farklı kardiyovasküler fenotiplere neden olabileceği düşünülmektedir (86).

Pediatri hekimleri için de yönetim ve anlayış açısından zorlayıcı bir konu olan FGK hakkında bu makale üzerinden edindiğimiz bakış açısına göre belki de FGK için bizim de kullandığımız sınıflamamız, tanı ve yönetim kriterlerimiz yeterli değildir. Yakın gelecekte, altta yatan vasküler mekanizmanın ve bu duruma fetüsün verdiği yanıtın tam olarak anlamlandırılabilmesi için bireyselleştirilmiş ve FGK'ya neden olan etyolojiye yönelik gelişebilecek farklı adaptif değişiklikler açısından farklı izlem ve tedavi prosedürleri geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar ile de görmekteyiz ki FGK tanımlaması yapılan aynı gestasyonel haftadaki, benzer bulgulara sahip fetüslerin perinatal sonuçları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu durumu tek bir ya da birkaç parametre ile sınırlandırmak yerine fetüs için de bireyselleştirilmiş maternal ve çevresel etkenlerin göz önünde bulundurulduğu daha detaylı değerlendirmenin FGK konusundaki anlayışı geliştireceğini ve gelecekteki tedavi modalitelerinin bunun üzerine kurulacağını öngörmekteyiz.

Literatürde FGK'nın mortalite ve morbiditeyi artırdığı konusunda kesin bir görüş birliği olsa da FGK'da meydana gelen kardiyak adaptif değişiklikler hem bir sebep hem de komplikatif süreci başlatan bir diğer patofizyolojik faktör olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle bu değişikliklerin daha detaylı incelenmesi ve anlamlandırılması için yapılan çalışmaların; ilerleyen tıp ve teknoloji alanındaki gelişmeler ve yeni çalışmalar ışığında kazanılacak farklı bakış açıları sayesinde belki FGK'nın altında yatan mekanizmanın tam olarak anlaşılması ve günümüzde mevcut olmayan olası önleyici tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için fayda sağlayacağına inanmaktayız

# 13.SONUÇ

Çalışmamızda kombine kardiyak output (CCO), sağ ve sol kardiyak output ve umblikal venöz akım değerlerinin gebelik haftasına göre kıyaslandığında FGK ve kontrol grubu arasında FGK grubunda bu değerlerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Plasental fraksiyonun yüzdelik dağılımında FGK ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

FGK grubunda özellikle erken başlangıçlı FGK tanısı almış olgularda beklenildiği gibi literatürle uyumlu olarak daha düşük doğum ağırlığı ve prematürite, mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür. CCO değerinin gebelik haftasına göre dağılımına bakıldığında, FGK olgularında neonatal ölümle sonuçlananların kontrol grubu veri dağılım trendi eğrilerinin ortalamasının altında kaldığı görülmüştür. Neonatal ölümlerin hepsi erken başlangıçlı gelişme geriliği olan olgularda görülmüştür. Erken doğumun ve gelişme geriliğinin kendisinin neonatal ölümlerin ana sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Mevcut çalışma ile neonatal ölümler ve kardiyak ölçümler arasında bir ilişki kurulamamıştır. Perinatal mortalite ile ilişkili sonuçlar literatürle uyumlu olarak FGK grubunda daha olumsuz izlenmiş fakat kardiyak output ve plasental fraksiyon değerleri ile ilişkilendirilememiştir. CCO ve plasental fraksiyon değerlendirmesinin FGK olgularında takip ve tedavi sürecinde belirleyici bir rolü olduğu bu çalışmaya göre öngörülmemektedir.

# 14. KAYNAKLAR


1. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86–98.
2. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstetrics & Gynecology. 2002 Mar;99(3):490–6.
3. Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. BJOG. 1994 Jan 19;101(1):29–34.
4. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstetrics & Gynecology. 2019 Feb;133(2):e151–5.
5. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967 Aug;71(2):159–63.
6. Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. Int J Pediatr Endocrinol. 2012 Dec 15;2012(1):12.
7. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015 Oct;46(4):398–404.
8. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2016 Sep;48(3):333–9.
9. Jaddoe VW V., de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EAP, Gaillard R. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. BMJ. 2014 Jan 23;348(jan23 1):g14–g14.
10. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014 Jan;43(1):34–40.
11. Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. J Perinat Med. 2010 Jan 1;38(3).
12. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013 Apr;208(4):290.e1-290.e6.
13. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2):S869–79.
14. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. J Perinat Med. 2011 Jan 1;39(6).
15. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green C, Sibbons P. Maternal medicine: Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. BJOG. 2006 May 27;113(5):580–9.
16. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Aug;2(8):569–81.
17. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. Hypertens Pregnancy. 2019 Jan 2;38(1):32–40.
18. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction. Obstetrics & Gynecology. 2007 Feb;109(2, Part 1):253–61.

19. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2001 Dec 12;18(6):564–70.
20. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2002 Feb 12;19(2):140–6.
21. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2001 Dec 12;18(6):571–7.
22. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, Cardiotocography, and Biophysical Profile Changes in Growth-Restricted Fetuses. Obstetrics & Gynecology. 2005 Dec;106(6):1240–5.
23. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2014 Dec;211(6):669.e1-669.e10.
24. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2):S818–28.
25. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable Birth. Obstetrics & Gynecology. 2014 May;123(5):1083–96.
26. Kiserud T. Re: Umbilical vein flow and perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. M. Parra-Saavedra, F. Crovetto, S. Triunfo, S. Savchev, G. Parra, M. Sanz, E. Gratacos and F. Figueras. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 189–195. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2013 Aug 26;42(2):130–130.
27. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. Placenta. 2013 Dec;34(12):1136–41.
28. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010 Apr 24;35(4):456–61.
29. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler Ratio and Adverse Perinatal Outcomes in Intrauterine Growth Restriction. Journal of Ultrasound in Medicine. 2005 Sep;24(9):1223–8.
30. GRAMELLINI D, FOLLI MC, RABONI S, VADORA E, MERIALDI A. Cerebral-Umbilical Doppler Ratio As a Predictor of Adverse Perinatal Outcome. Obstetrics & Gynecology. 1992 Mar;79(3):416–20.
31. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. Am J Obstet Gynecol. 1994 Jan;170(1):206–14.
32. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Jan;38:48–58.
33. McCowan LME, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jan;182(1):81–6.
34. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). BMJ. 2010 Dec 21;341(dec21 1):c7087–c7087.
35. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 Jul 15;2010(1).
36. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Jun 13;2017(6).

37. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of Perinatal Death in Early-Onset Intrauterine Growth Restriction according to Gestational Age and Cardiovascular Doppler Indices: A Multicenter Study. Fetal Diagn Ther. 2012;32(1–2):116–22.
38. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. BJOG. 2003 Jan 22;110(1):27–32.
39. Hershkovitz R, Kingdom JCP, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2000 Mar 23;15(3):209–12.
40. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal Po2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. Ultrasound Med Biol. 1995;21(7):861–70.
41. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacós E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jul;203(1):42.e1-42.e6.
42. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal Brain Doppler to Predict Cesarean Delivery for Nonreassuring Fetal Status in Term Small-for-Gestational-Age Fetuses. Obstetrics & Gynecology. 2011 Mar;117(3):618–26.
43. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery—correlation with short-term outcome. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2005 Jun 23;25(6):573–9.
44. Evertson LR, Gauthier RJ, Schifrin BS, Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing. Am J Obstet Gynecol. 1979 Jan;133(1):29–33.
45. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. In: Henderson S, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
46. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):264.e1-264.e4.
47. Alfirevic Z, Neilson J. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. In: Alfirevic Z, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
48. Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1999 Nov;181(5):1102–7.
49. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2003 Oct 2;22(4):351–7.
50. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2008 Jan 21;31(1):41–7.
51. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. Am J Obstet Gynecol. 2005 Feb;192(2):497–503.
52. Hugh O, Williams M, Turner S, Gardosi J. Reduction of stillbirths in England from 2008 to 2017 according to uptake of the Growth Assessment Protocol: 10-year population-based cohort study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021 Mar;57(3):401–8.
53. Mari G, Hanif F, Treadwell MC, Kruger M. Gestational Age at Delivery and Doppler Waveforms in Very Preterm Intrauterine Growth-Restricted Fetuses as Predictors of Perinatal Mortality. Journal of Ultrasound in Medicine. 2007 May;26(5):555–9.

54. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. The Lancet. 2015 May;385(9983):2162–72.
55. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2007 Feb;196(2):147.e1-147.e8.
56. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2020 Oct;223(4):B2–17.
57. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003 Jan 20;
58. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003 Jan 20;
59. Laurin J, Persson P. The effect of bedrest in hospital on fetal outcome in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation. Acta Obstet Gynecol Scand. 1987 Jan 11;66(5):407–11.
60. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Betamimetics for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001 Oct 23;
61. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1996 Oct 21;
62. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020 Aug;56(2):298–312.
63. Gozar L, Marginean C, Toganel R, Muntean I. The role of echocardiography in fetal tachyarrhythmia diagnosis. A burden for the pediatric cardiologist and a review of the literature. Med Ultrason. 2017 Apr 22;19(2):232.
64. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. Semin Fetal Neonatal Med. 2015 Aug;20(4):210–6.
65. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. Prenat Diagn. 2004 Dec 30;24(13):1049–59.
66. Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1993 May;49(3):161–8.
67. Sheppard BL, Bonnar J. THE ULTRASTRUCTURE OF THE ARTERIAL SUPPLY OF THE HUMAN PLACENTA IN PREGNANCY COMPLICATED BY FETAL GROWTH RETARDATION. BJOG. 1976 Dec 23;83(12):948–59.
68. SALAFIA C, PEZZULLO J, MINIOR V, DIVON M. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. Obstetrics & Gynecology. 1997 Nov;90(5):830–6.
69. Sebire NJ, Talbert D. 'Cor placentale': placental intervillus/intravillus blood flow mismatch is the pathophysiological mechanism in severe intrauterine growth restriction due to uteroplacental disease. Med Hypotheses. 2001 Sep;57(3):354–7.
70. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):996–1001.
71. Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli SA, Valdes-Cruz LM, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. Circulation. 1986 Jan;73(1):41–6.
72. Severi FM, Rizzo G, Bocchi C, D'Antona D, Verzuri MS, Arduini D. Intrauterine Growth Retardation and Fetal Cardiac Function. Fetal Diagn Ther. 2000;15(1):8–19.
73. Mäkikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and Biochemical Markers of Human Fetal Cardiac Dysfunction in Placental Insufficiency. Circulation. 2002 Apr 30;105(17):2058–63.

74. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the Pulmonary Circulation in the Distribution of Human Fetal Cardiac Output During the Second Half of Pregnancy. Circulation. 1996 Sep;94(5):1068–73.
75. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. Circulation. 2001 Mar 27;103(12):1662–8.
76. Maršál K. Physiological adaptation of the growth-restricted fetus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 May;49:37–52.
77. Bekedam DJ, Visser GHA, Mulder EJH, Poelmann-Weesjes G. Heart rate variation and movement incidence in growth-retarded fetuses: The significance of antenatal late heart rate decelerations. Am J Obstet Gynecol. 1987 Jul;157(1):126–33.
78. Amorim-Costa C, de Campos DA, Bernardes J. Cardiotocographic parameters in small-for-gestational-age fetuses: How do they vary from normal at different gestational ages? A study of 11687 fetuses from 25 to 40 weeks of pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017 Mar 6;43(3):476–85.
79. Fukushima A, Nakai K, Kanasugi T, Terata M, Sugiyama T. Assessment of Fetal Autonomic Nervous System Activity by Fetal Magnetocardiography: Comparison of Normal Pregnancy and Intrauterine Growth Restriction. J Pregnancy. 2011;2011:1–6.
80. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the Pulmonary Circulation in the Distribution of Human Fetal Cardiac Output During the Second Half of Pregnancy. Circulation. 1996 Sep;94(5):1068–73.
81. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. Circulation. 2001 Mar 27;103(12):1662–8.
82. Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the Human Fetal Pulmonary Circulation to Maternal Hyperoxygenation Increases During the Second Half of Pregnancy. Circulation. 1998 Jan 27;97(3):257–62.
83. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2006 Aug 6;28(2):126–36.
84. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. Circulation. 2001 Mar 27;103(12):1662–8.
85. Tay J, Foo L, Masini G, Bennett PR, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2018 May;218(5):517.e1-517.e12.
86. Cohen E, Wong FY, Horne RSC, Yiallourou SR. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. Pediatr Res. 2016 Jun 11;79(6):821–30.