T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI SAPTANAN GEBELİKLERDE OLUMSUZ SONUÇLARI ÖNGÖREN TAHMİN MODELİ

Dr. Tuğba HÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ – 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI SAPTANAN GEBELİKLERDE OLUMSUZ SONUÇLARI ÖNGÖREN TAHMİN MODELİ

Dr. Tuğba HÜNER

Tez Danışmanı:
Dr. Öğretim Üyesi Emre SERTEL

Yardımcı Tez Danışmanı:
Op. Dr. Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ ÖZÖNDER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ – 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Normal Fetal Büyüme 4
2.2. Epidemiyoloji 5
2.3. Patofizyoloji 6
2.4. Etyoloji 7
2.5. Tanı 9
2.6. Sınıflandırma 12
2.7. Yönetim 13
2.8. Doğum zamanlaması 14
2.9.Prematürite 15
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 17
3.1. Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü 17
3.2. Verilerin Toplanması ve Ölçümler 17
3.3. İstatistiksel Yöntem 20
4.BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 43
6.SONUÇ 62
7.KAYNAKLAR 63

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden beri uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve desteğini esirgemeyen, insanlığıyla da kendine hayran bırakan, örnek aldığım çok sevdiğim çok kıymetli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Arzu Yavuz'a,

Her konuda desteği ve yardımlarıyla her daim yanımızda olan Dr. Öğrt. Üyesi Emre Sertel 'e, mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerini bize aktaran Prof.Dr. İlker İnan Arıkan'a,

Asistanlık sürecimde ve tezimi hazırlarken, her zorlandığımda engin bilgisi, sonsuz sabrı ve iyi kalpliliğiyle yardımıma koşan çok sevdiğim ablam Op.Dr. Gökçe Naz Küçükbaş Özönder'e,

Kocaeli'yi benim için bir yuva yapan, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olup tüm ailesiyle beni sarıp sarmalayan, canım dostlarım Esra Sakarsu ve Ekin Sakarsu'ya,

Üzerimde emekleri çok büyük olan kıdemlilerim Bahadır Demirli, Refika Güvenilir Yıldız, Oktay Şahin, Esra Karaali 'ye

Hayran kaldığımız cerrahi bilgi ve becerisini büyük bir sabırla bize aktaran, her daim ağabeyliğini hissettiğim, örnek aldığım Op.Dr. Alparslan Pulur'a,

Bilgi, beceri ve deneyimlerini bize aktaran ve çok emek veren Op.Dr. İtibar Eminli ve Op.Dr. Nazan Karadeniz olmak üzere tüm uzman ağabey ve ablalarıma,

Birlikte sevgi ve saygı içinde, ekip ruhuyla huzur içinde çalışabildiğim hepsini çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeği kelimelerle anlatılamayacak kadar büyük olan, her daim destekçim annem Nuran Cura'ya

Sevgi, saygı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen, sabrıyla tüm zorluklarda gülen yüzüyle yanımda olan Mehmet Aytaç'a

Beraber çalıştığım tüm hemşire, ebe, personel, sekreter arkadaşlarımıza,

Teşekkürü borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC Abdominal çevre
ACOG Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
ASH Amniyotik sıvı hacmi
BPD Biparietal çap
BFP Biyofizik profil
BKE Beyin koruyucu etki
VKİ Vücut kitle indeksi
CPR Serebroplasental oranı
CRL Baş-popo mesafesi
CS Sezaryen
CST Kontraksiyon stres test
DDA Düşük Doğum Ağırlığı
DV Duktus venozus
EO-FBK Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı
FBK Fetal büyüme kısıtlılığı
FL Femur uzunluğu
IVF İn vitro fertilizasyon
İVH İntraventriküler hemoraji
HC Baş çevresi
MCA Orta serebral arter
mBFP Modifiye biyofizik profil
NEK Nekrotizan enterokolit
NICHD Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NRP Neonatal resüsitasyon programı
NSD Normal spontan doğum
NST Non Stres Test
PI Pulsatilite indeksi
PIGF Plasental büyüme faktörü
RDS Respiratuar distres sendrom
RI Rezistans İndeksi
SGA Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SMFM Maternal-Fetal Tıp Derneği
S/D Pik Sistolik Akım/End Diastolik Akım
TFA Tahmini fetal ağırlık
TTN Yenidoğanın geçici taşipnesi
UA Umbilikal arter
UAD Umbilikal arter doppler
UtA Uterin arter
YDYBÜ Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmada yer alan FBK'li gebelerin obstetrik özellikleri 21
Tablo 2: Çalışmada yer alan FBKlı gebelerin karakteristik özellikleri..... 22
Tablo 3: Çalışmada yer alan FBKlı gebelerin klinik ve obstetrik özellikleri 23
Tablo 4: FBK tanısıyla doğan yenidoğanların klinik özellikleri..... 25
Tablo 5: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Olguların Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması..... 27
Tablo 6: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Grupların Obstetrik Öykü ve Gebelik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması 28
Tablo 7: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Gruplarda Maternal ve Fetal Risk Faktörlerinin Dağılımı..... 29
Tablo 8: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Gruplarda Doğum Şekli, Doppler ve Obstetrik Bulguların Karşılaştırılması 31
Tablo 9: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Olgularda Neonatal Morbidite Dağılımı32
Tablo 10: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Olgularda Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması..... 34
Tablo 11: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Gruplarda Maternal, Obstetrik ve Fetal Özelliklerin Karşılaştırılması 35
Tablo 12: FBK tanısı almış olguların YDYBÜ ihtiyacı ile ilişkili olarak maternal, obstetrik, Doppler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması..... 36
Tablo 13: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Gruplarda Neonatal Morbidite Dağılımı..... 39
Tablo 14: YBÜ ihtiyacını etkileyen risk faktörleri için modelleme 40
Tablo 15: NEK,BPD,RDS,IVH gibi ciddi neonatal hastalıkları etkileyen risk faktörleri için modelleme 41
Tablo 16: TTN 'yi etkileyen risk faktörleri için modelleme..... 42

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada, fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) tanısı almış gebeliklerde olumsuz yenidoğan sonuçları öngörebilecek klinik, laboratuvar ve ultrasonografi parametrelerini değerlendirmek ve bu değişkenler ile olumsuz yenidoğan sonuçlarına dair tahmin modelleri oluşturmak amaçlanmıştır. Böylece, yüksek riskli olguların tespitiyle klinik yönetimi iyileştirmek hedeflenmiştir.

Yöntemler:

Nisan 2023 – Eylül 2024 tarihleri arasında tek üçüncü basamak merkezde takip edilen 250 tekil FBK olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Maternofetal özellikler, ultrasonografi ve Doppler bulguları, fetal biyometrik ölçümler, doğum ve neonatal sonuçlar analiz edilerek; FBK'lı fetüsler, neonatal ölüm ve yenidoğan yoğunbakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacına göre karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan parametrelerle 3 modelleme yapılmıştır.

Bulgular:

Çalışmamızda FBK tanısı alan olguların %53.6'sında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişirken, neonatal ölüm oranı %4'tür. Neonatal mortalite açısından en belirgin risk faktörleri konjenital anomaliler, genetik bozukluklar, umbilikal arter Dopplerinde anormallik saptanması ve FBK'nın erken başlangıçlı olmasıdır. YDYBÜ gereksinimi ile en fazla ilişkili bulunan değişkenler ise düşük doğum ağırlığı, sezaryen doğum ve düşük 5. dakika Apgar skorudur. Erken başlangıçlı FBK grubunda morbidite ve mortalite oranlarının geç başlangıçlı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde vaka azlığından dolayı (n=10) neonatal ölüm modellemesi kurulmamış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerle YDYBÜ tahmin modeli ve FBK'lı yenidoğanlarda sık gözlenen iki grup morbiditenin (kompozit olarak nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, respiratuar distres sendromu ve intraventriküler hemoraji ile tek başına yenidoğanın geçici takipnesi) iki ayrı modeli oluşturulmuştur. Modellerin açıklayıcılıkları sırasıyla %38.7, %35 ve %23.6'dır.

Sonuç:

FBK saptanan gebeliklerde, olumsuz perinatal sonuçların öngörülmesine katkı sağlayan çeşitli klinik, laboratuvar ve ultrasonografik parametreler tanımlanmıştır. Ancak elde edilen modellerin sınırlı açıklayıcılığı, bu olguların modellenmesi için ek çoklu değişkenli, bütüncül yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda geliştirilecek risk sınıflama sistemleri ve bireyselleştirilmiş takip stratejileri, FBK'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli katkı sağlayabilir. Çalışmamız, bu alanda daha kapsamlı ve entegre tahmin modellerine duyulan ihtiyacı ortaya koymakta ve özgün verilerle desteklenen bir klinik değerlendirme yaklaşımı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler:

fetal büyüme kısıtlılığı, neonatal mortalite, neonatal mortalite, tahmin modeli, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı

ABSTRACT

Objective:

This study aimed to evaluate clinical, laboratory, and ultrasonographic parameters that may predict adverse neonatal outcomes in pregnancies diagnosed with fetal growth restriction (FGR), and to develop predictive models based on these variables. The ultimate goal was to improve clinical management by identifying high-risk cases more effectively.

Methods:

A total of 250 singleton pregnancies diagnosed with FGR and followed at a tertiary care center between April 2023 and September 2024 were retrospectively analyzed. Maternal-fetal characteristics, ultrasonographic and Doppler findings, fetal biometric measurements, delivery and neonatal outcomes were compared, particularly focusing on neonatal death and the need for neonatal intensive care unit (NICU) admission. Three predictive models were developed using the parameters found to be statistically significant.

Results:

In our study, 53.6% of fetuses diagnosed with FGR required NICU admission, and the neonatal mortality rate was 4%. The most significant risk factors for neonatal mortality were congenital anomalies, genetic disorders, abnormal umbilical artery Doppler findings, and early-onset FGR. Variables most strongly associated with NICU requirement were low birth weight, cesarean delivery, and low 5-minute Apgar score. Morbidity and mortality rates were significantly higher in the early-onset FGR group compared to the late-onset group. Due to the limited number of neonatal death cases (n=10), a predictive model for mortality could not be constructed. However, multivariate logistic regression was used to develop predictive models for NICU requirement and for two common neonatal morbidity groups: (1) a composite of necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, and intraventricular hemorrhage, and (2) transient tachypnea of the newborn (TTN) alone. The explanatory power (Nagelkerke R^2) of these models was 38.7%, 35%, and 23.6%, respectively.

Conclusion:

In pregnancies complicated by FGR, various clinical, laboratory, and ultrasonographic parameters have been identified that contribute to predicting adverse perinatal outcomes. However, the limited explanatory power of the developed models highlights the need for more comprehensive, multivariable, and integrative approaches in modeling these cases. Risk classification systems and individualized follow-up strategies developed in this context may play a critical role in reducing FGR-related morbidity and mortality. Our study underscores the need for more robust and integrated prediction models and offers a clinically relevant approach supported by original data.

Keywords:

fetal growth restriction, neonatal mortality, predictive model, neonatal intensive care unit requirement

1.GİRİŞ

Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) gebeliklerin %10 'unda görülen, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerindendir (1). Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK), genel olarak gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlık (TFA) veya abdominal çevrenin (AC) nomograma göre 10 persentil altında olması olarak tanımlanır. Şiddetli FBK, gebelik yaşına göre TFA veya AC'nin 3 persentil altında olmasıdır; fetal umblikal arter Doppler (UAD) anormalliklerinin varlığı da FBK'nın şiddetli olduğunu gösterir (1-3).

Fetal büyüme kısıtlılığının doğum öncesi tespiti, gebeliği güvenli bir şekilde mümkün olduğu kadar uzun süre devam ettirmek amacıyla olumsuz sonuç veya ölü doğum riskini azaltacak şekilde fetal iyiliğin klinik gözetiminin başlatılmasını sağlar.

Fetal büyüme; uteroplasental fonksiyon, maternal hastalık, maternal kardiyovasküler fonksiyon veya kalp hastalığı, anne beslenmesi, rakım, sigara ve uyuşturucu kullanımı, enfeksiyon, anöploidi ve bazı genetik hastalıklar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da, çoğunda nihayetinde yetersiz uteroplasental perfüzyon ve nutrisyon ortaya çıkar (2,3). Doğum öncesi bakım ve yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemeler, son yıllarda yenidoğan ölümlerinde azalmaya neden olsa bile ölü doğum oranlarını ciddi anlamda değiştirmemiştir (4-6). FBK erken doğuma ve intrapartum asfiksiye neden olarak; ölü doğumların yaklaşık %30 unu oluşturur (8). Preterm ölü doğumların %53'ü ve term ölü doğumların ise %26'sı büyüme kısıtlılığı olan fetüslerdir (9). FBK olan fetüsler perinatal dönemde çeşitli komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bunlar hipoglisemi, hipokalsemi, bozulmuş hücresel bağışıklık, asfiksi, apne, hipoksik-iskemik ensefalopati, gastrointestinal kanama, polisitemi, hiperviskozite, ayrıca prematüriteye bağlı komplikasyonlardır (nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüriteye bağlı retinopati ve intraventriküler kanama gibi). Bu nedenle FBK'lı yenidoğanın sekelli kalma riskinin yanında hastanede kalış süresi daha uzun ve yatış masrafları daha yüksektir (7,10,11,12).

Fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde olumsuz sonuç görülme sıklığı %1 ile %58 arasında bildirilmiştir (13-17). Hangi FBK'lı fetüslerin olumsuz sonuca yatkın

olduğunun önden bilinebilmesi hem olumsuz sonuçlar açısından tedbir alınmasını (tersiyer merkeze sevk, doğum zamanlaması, yenidoğan yeri ayarlanması gibi) sağlayacak ve yenidoğan mortalite ve morbiditesini azaltarak yenidoğanın sağkalımını ve yaşam kalitesini artırabilecektir.

Antepartum dönemde fetal iyilik halini değerlendirmeye yönelik testler, fetüsün yavaş ilerleyen hipoksi sürecine verdiği yanıtların belirlenmesine dayanır. Bu yanıtlar, başlangıçta adaptif mekanizmalarla sürerken, zamanla dekompansasyon belirtilerine dönüşebilir. Bu değişikliklerin doğru ve zamanında tespiti, intrauterin kayıpların ve hipoksemiye bağlı nörolojik hasarların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu amaçla kullanılan başlıca testler arasında fetal hareket sayımı, non-stres test (NST), kontraksiyon stres testi (CST), biyofizik profil (BFP) ve modifiye biyofizik profil (mBFP) yer alır. Ayrıca, amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi ve UAD velosimetrisi de fetal iyilik halinin takibinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir.

Fetal büyüme kısıtlılığında fetal bozulmanın Doppler, BFP ve NST belirtileri büyük ölçüde birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Bu, fetüsün birden fazla modalite ile izlenmesinin nedenidir (18). Gözlemsel veriler, FBK'yı tespit etmek ve izlemek için bir protokolün benimsenmesinin ölü doğumları azaltabileceğini göstermektedir (19).

Fetal büyüme kısıtlılığını tespit etmek için doğum öncesi ultrasonun tanısal performansı sınırlı olduğundan, FBK'yi teşhis etmek için eşik, yanlış pozitif tanıları sınırlandırırken mümkün olduğunca çok sayıda gerçek pozitif vakayı tespit etmek için duyarlılık ve özgüllüğü yeterince dengelemelidir. Yüksek duyarlılık, olumsuz sonuç ve ölü doğum riski taşıyan daha büyük orandaki fetüslerin izlenmesini ve endike olduğunda erken doğurtulmasını sağlasa da, normal olarak büyüyen fetüsler için artan gözetim, maliyet ve muhtemelen gereksiz müdahaleye de yol açabilir (20).

Bu araştırmanın amacı, maternal ve fetal özellikler ile FBK'ya ait parametrelerden yararlanılarak olumsuz sonuçlarla ilişkili değişkenler belirlendikten sonra, bir tahmin modeli oluşturulması ve hangi FBK'lı gebeliklerin olumsuz sonuçlanacağını önden belirlemeye çalışmak ve bu modelle olumsuz sonuçlanan FBK'lı gebelik sayısını azaltmaya çalışmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Gebelik tarihinin doğrulanması, embriyo transferi veya rahim içi inseminasyon gibi yardımcı üreme teknikleri olmadığında, adet geçmişinin incelenmesi ve ultrason biyometrisine dayanır. İdeal olarak, gebelik yaşı birinci trimesterde baş-popo uzunluğuna (CRL) göre belirlenir, ancak 22+0 gebelik haftasından önce fetal biyometri (örneğin, biparyetal çap, femur uzunluğu) de kabul edilebilir.

Ultrason, fetal boyutu değerlendirmek için standart yöntemdir. TFA, biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), AC ve femur uzunluğu (FL) ölçümlerini içeren bir formül kullanılarak hesaplanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan TFA nomogramı, tek bir kurumda yapılan gözlemlere dayalı olarak geliştirilen Hadlock formülüne dayanmaktadır (21). Ultrasonografi, TFA''daki zaman içindeki değişimi değerlendirmek için genellikle her üç haftada bir yapılır (1,22).

Hesaplanan TFA, gebelik yaşına göre persentil belirlemek için referans bir büyüme standardı ile karşılaştırılır (23). Fetal ve doğum ağırlığına dayalı standartları karşılaştıran bir çalışma, hiçbirinin yenidoğan hastalık ve ölüm oranlarını tam olarak öngöremediği sonucuna varmıştır (23).

Fetal büyüme kısıtlılığı, patolojik bir faktöre (örneğin, plasental yetmezlik, anöploidi, enfeksiyon, genetik sendrom) bağlı olarak TFA veya AC ‘nin gebelik yaşına göre %10’un altında olmasıyla tanımlanır (22).

Ağır FBK, gebelik yaşına göre TFA veya AC’nin %3’ün altında olması olarak tanımlanır. Bu kategorideki fetüsler, doğum haftasından bağımsız olarak perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır. UAD anomalilerinin varlığı, FBK’nın ağır olduğunu düşündürür, çünkü bu anomaliler (örneğin, pulsatilite indeksinin %95’in üzerinde olması, end diyastolik akımın olmaması veya ters akım) artmış olumsuz perinatal sonuç riski ile ilişkilidir (1).

Erken başlangıçlı FBK (EO-FBK), konjenital anomaliler olmaksızın 32. gebelik haftasından önce tespit edilen FBK olarak tanımlanır (2). EO-FBK, tüm FBK vakalarının yaklaşık %20–30'unu oluşturur. Bu durum, genellikle plasental fonksiyon bozukluğu ve erken fetal bozulma ile ilişkilendirilir. EO-FBK vakaları, preeklampsi ve perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk taşır (24).

Geç başlangıçlı FBK (LO-FBK), konjenital anomaliler olmaksızın 32. gebelik haftasından sonra tespit edilen FBK'dir (2). LO-FBK, FBK olgularının %70–80'ini oluşturur (24).EO-FBK'ye göre daha yaygındır, perinatal morbidite ve mortalite riskleri daha düşük olsa da, nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilebilir (25).

SGA (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı), doğum ağırlığının gebelik yaşına göre %10'un altında olması olarak tanımlanır (22). Bu tanım, konstitüsyonel olarak küçük olup ek morbidite riski taşımayan yenidoğanlar ile büyüme geriliği nedeniyle küçük olanlar arasında ayrım yapmaz. Önemli bir nokta olarak, gebelik sırasında FBK olarak sınıflandırılan tüm fetüsler doğumda SGA olmayabileceği gibi, doğumda SGA olarak sınıflandırılan tüm yenidoğanlar da gebelik sırasında FBK olarak tanımlanmayabilir.

Doğum sonrası dönemde, yenidoğanda büyüme geriliği tanımı doğum ağırlığı ve diğer büyüme geriliği bulgularına dayanır (25). Bir uzlaşı tanımına göre yenidoğanda büyüme kısıtlılığı doğum ağırlığının %3'ün altında olması (Bu kriter ağır FBK'yi tanımlar) veya belirtilen kriterlerden en az üçünün bulunması; nomograma göre doğum ağırlığının %10'luk dilimin altında olması, baş çevresinin %10'luk dilimin altında olması , boyun %10'luk dilimin altında olması , prenatal dönemde fetal büyüme geriliği tanısı almış olması, FBK ile güçlü şekilde ilişkili bir prenatal durum öyküsü (örneğin; maternal hipertansiyon, preeklampsi, konjenital enfeksiyon) ile konulur. Bu tanım, doğum ağırlığı %10'un altında olan tüm yenidoğanların büyüme geriliği yaşamadığını ve doğum ağırlığı %10'un üzerinde olan bazı yenidoğanların da büyüme geriliği gösterebileceğini kabul etmektedir (25).

2.1. Normal Fetal Büyüme

Normal fetal hücresel gelişim, üç aşamalı bir süreç olarak tanımlanır. İlk aşama olan hücresel hiperplazi fazı, gebeliğin ilk 16 haftasında gerçekleşir ve bu dönemde hücre sayısında artış ön plandadır. İkinci aşama, hücre çoğalması ile birlikte hücre büyümesinin (hiperplazi ve hipertrofi) birlikte görüldüğü evredir ve bu süreç orta gebelik dönemini kapsar. Üçüncü ve son aşama ise, 32. gebelik haftasından itibaren başlayan hücresel hipertrofi fazıdır; bu dönemde hücre sayısından ziyade hücre hacminde büyüme belirgindir (26,27)

Fetüsün substrat gereksinimi gebeliğin ilk yarısında düşüktür; ancak ilerleyen haftalarda fetal kilo alımı hızlanır. Haftalık ağırlık artışı, 32–34. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşarak yaklaşık 230–285 gram olur. Bu dönemden sonra büyüme hızı azalır, 41–42. haftalarda ise durma noktasına gelir ve kilo kaybı başlayabilir. Fetal yağ dokusunun yaklaşık %80'i 28. haftadan sonra birikir ve bu depolar doğum sonrası yaşam için enerji kaynağı oluşturur (28).

Gebelik boyunca uteroplasental arterlerde, gebeliğe özgü çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. İnvaziv trofoblastlar, düz kas tabakasını ve endoteli yeniden şekillendirerek elastikiyet kaybına ve geniş, kontraktil olmayan damar yapılarının oluşumuna yol açar. Bu süreç, spiral arterlerde maternal kan akım direncinin azalmasını ve uteroplasental perfüzyonun artmasını sağlayarak fetüse yeterli kan akışının ulaşmasına yardımcı olur. Plasental yetmezliğin histopatolojik temeli endotel kaynaklı olup, vazospazmlar ve mikroanjiyopati gibi dolaşım bozukluklarıyla ilişkilidir (29,30).

2.2. Epidemiyoloji

Fetal büyüme kısıtlılığının bildirilen prevalans oranları; incelenen popülasyon, kullanılan tanım, kullanılan doğum ağırlığı referansları ve intrauterin büyüme eğrilerine göre farklılık göstermektedir.

Kaynakların bol olduğu ülkelerde, term bebeklerin yaklaşık %8-10'u SGA olarak doğarken, kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde bu oran yaklaşık %20'dir (10,31,32).

Fetal büyüme kısıtlılığının görülme sıklığı ortalama olarak %10 civarındadır; ancak bu oran, çalışmanın yapıldığı topluluk, bölgenin coğrafi özellikleri, deniz seviyesinden yükseklik gibi çevresel faktörler ve kullanılan büyüme eğrilerine göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, her toplumun kendi özelliklerini yansıtan büyüme eğrilerinin kullanılması daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar.(33-35)

Doğum ağırlığı üzerinde maternal genetik faktörlerin, paternal genetik etkilerden daha belirleyici olduğu bilinmektedir. Gebenin kendi doğum ağırlığı ile önceki gebeliklerinde FBK öyküsünün bulunması, olumsuz gebelik geçmişiyle birlikte değerlendirildiğinde, sonraki gebeliklerde FBK gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca,

ileri yaşta gebelik ve maternal kronik hastalıkların varlığı, bu duruma yatkınlığı daha da artıran önemli faktörler arasında yer alır (36).

Gelişme geriliği, konjenital anomalili fetüslerin yaklaşık %20-25'inde ve ölü doğum vakalarının %20'sinde görülmektedir. Altta yatan nedenler ve prematüre doğumların etkisiyle fetal ölüm oranlarında artış meydana gelir. Perinatal dönemde, FBK tanısı alan bebeklerde ölüm riski normal büyüme gösteren bebeklere kıyasla dört ila sekiz kat daha fazladır. Yaşayan bebeklerin ise yaklaşık yarısında çeşitli derecelerde sağlık sorunları izlenmektedir. Ayrıca, FBK'li erkek fetüslerde toplam ölüm oranı, kız fetüslere göre daha yüksektir (37).

2.3. Patofizyoloji

Fetal büyüme kısıtlılığı gelişiminde rol oynayan pek çok içsel (intrinsik) ve dışsal (ekstrinsik) etken bulunmaktadır. Vasküler endotel yapısını ve uteroplasental kan dolaşımını etkileyen her türlü sağlık sorunu, fetüse besin ve oksijen iletimini olumsuz yönde etkileyerek büyüme sürecinde aksamalara yol açabilir.

Gebelik boyunca uteroplasental arterlerde fizyolojik olarak birtakım yapısal değişiklikler meydana gelir. İnvaziv trofoblast hücreleri, damar duvarındaki düz kas, endotel ve media tabakalarında dönüşüme yol açarak elastikiyetin azalmasına ve geniş, kasılma özelliği olmayan damar yapılarına neden olur. Bu dönüşüm, vazomotor kontrolün kaybıyla birlikte spiral arterlerin direncini azaltarak uteroplasental kan akışını artırır ve fetüse yeterli oksijen ve besin ulaşımını sağlar. Plasental yetersizlik durumlarında ise, bu fizyolojik süreçlerde bozulmalar görülür; genellikle endotel kaynaklı olan bu bozulmalara vazospazm ve mikroanjiyopati gibi damarsal patolojiler eşlik eder (29,30).

Uterin arterlerdeki fizyolojik akım değişikliklerinin değerlendirilmesi, yüksek riskli gebeliklerde uteroplasental yetmezlik ve buna bağlı komplikasyonları öngörmede etkili bir tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Saptanan akım bozuklukları; FBK, oligohidroamniyoz, preeklampsi, erken doğum, ablasyo plasenta, acil sezaryen ve olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilidir. Gebeliğin 10–14. haftaları arasında artmış Doppler indekslerinin, tek başına veya maternal öyküyle birlikte değerlendirildiğinde, FBK ve ilişkili gebelik komplikasyonlarını tahmin etmede değerli olduğu gösterilmiştir (37).

2.4. Etyoloji

Fetal büyüme kısıtlılığı, çok boyutlu bir etyolojiye sahiptir ve genellikle maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörlerin tek başına ya da birlikte etkili olmasıyla ortaya çıkar. Maternal nedenler arasında preeklampsi, kronik hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalıklar, malnutrisyon, sigara ve alkol kullanımı gibi durumlar yer alır. Fetal etkenler; kromozomal anomaliler (trizomi 13, 18, 21), genetik sendromlar, yapısal malformasyonlar ve konjenital enfeksiyonlardır. Plasental nedenler arasında plasental infarktüs, abrupsiyo plasenta, velamentöz kord insersiyonu gibi dolaşımı bozan yapısal anomaliler öne çıkar. Ayrıca çevresel faktörlerden yüksek rakımda yaşamak, hava kirliliği, toksin maruziyeti, radyasyon ve düşük sosyoekonomik düzey nedenler arasında sayılabilir. Bu etkenler fetüsün besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasını engelleyerek intrauterin büyümenin geri kalmasına neden olmaktadır (38).

Maternal faktörlerde; preeklampsi, kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, kronik böbrek ve akciğer hastalıkları gibi maternal hastalıklar uteroplasental kan akımını bozarak fetüse yeterli oksijen ve besin ulaşımını engeller. Ayrıca, ağır anemi, sigara ve alkol kullanımı, yetersiz beslenme, gebelik öncesi düşük kilo, ileri anne yaşı ve kısa doğum aralıkları da FBK riskini artıran maternal risk faktörleri arasında yer alır. Bu durumlar, uteroplasental perfüzyonu azaltarak fetal büyümenin sınırlanmasına neden olur. Önceden FBK öyküsü olan annelerde riskin tekrarlama olasılığı da daha yüksektir (38).

Maternal hipertansiyon, FBK ile ilişkili olumsuz perinatal sonuçlar açısından en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) tarafından hipertansif gebeler üzerinde yürütülen bir çalışmada, özellikle 34. gebelik haftasından önce başlayan şiddetli preeklampsinin, 22–23. haftalarda bile büyüme kısıtlamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, hafif preeklampsi ve kronik hipertansiyonun bu erken dönemdeki büyüme kısıtlamasıyla anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur (39,40). Bazı antiepileptik ilaçlar, kemoterapötik ajanlar ve varfarin gibi ilaçlara maruz kalmak da fetal büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilir (22).

Plasental faktörler, FBK'nin gelişiminde merkezi bir rol oynar ve sıklıkla uteroplasental dolaşımın bozulmasıyla ilişkilidir. Plasental yetersizlik, FBK için en yaygın risk faktörüdür. Spiral arterlerin gebelikte geçirmesi gereken fizyolojik dönüşümün yetersiz olması, plasental perfüzyonun azalmasına ve buna bağlı olarak fetüse oksijen ve besin taşınmasında yetersizliklere yol açar (38). Plasental infarktüsler, villöz stromal fibrozis, koryoamnionit, plasental mozaiklik, ablasyo plasenta ve velamentöz kord insersiyonu gibi yapısal ya da histolojik anomaliler, büyüme kısıtlamasına zemin hazırlayan başlıca nedenlerdendir (41,42). Ayrıca, plasental mezenkimal displazi gibi nadir durumlar da FBK ile ilişkilendirilmiştir. Plasental patolojiler hem simetrik hem de asimetrik FBK ile ilişkili olabilir ve tekrarlayan vakalarda altta yatan plasental nedenlerin araştırılması önemlidir (42).

Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı, plasental villuslarda gelişen kronik iskemik durum, plasental büyüme faktörü (PlGF) salınımını olumsuz etkiler. Bu durum, sinsityal düğümler aracılığıyla aşırı miktarda çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) salınımını tetikler. Sonuç olarak, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların biyobelirteci olarak kabul edilen sFlt-1/PlGF oranında belirgin bir artış meydana gelir (43-47).

Fetal faktörler, FBK'nin gelişiminde önemli bir etyolojik grup olup, özellikle genetik bozukluklar ve konjenital enfeksiyonlar ön plandadır. Trizomi 13, 18 ve 21 gibi kromozomal anormallikler ile Russell-Silver, Prader-Willi ve Smith-Lemli-Opitz sendromları gibi genetik sendromlar, genellikle simetrik büyüme kısıtlaması ile ilişkilidir ve FBK'nin erken gebelik haftalarında ortaya çıkmasına neden olabilir (38,48). Ayrıca konjenital enfeksiyonlar özellikle sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella ve sifiliz fetüste hem sistemik etkiler hem de büyüme geriliği oluşturabilir (38,49). Yapısal anomaliler (örneğin, kalp, böbrek veya santral sinir sistemi malformasyonları) de fetüsün gelişimini doğrudan etkileyerek büyüme geriliğine yol açabilir (38). Çoğul gebelikler de fetal düzeyde besin ve oksijen paylaşımının yetersizliği nedeniyle FBK riskini artıran bir durumdur (49).

Çevresel faktörler, FBK'nin gelişiminde etkili olan dışsal etmenler arasında yer alır ve özellikle fetüse ulaşan oksijen ve besin miktarını dolaylı olarak etkileyerek fetal büyümeyi sınırlar (38). Sigara kullanımı, karbonmonoksit ve nikotin içerir ve uteroplasental vazokonstriksiyona yol açarak fetüsün oksijenlenmesini bozar ve bu

durum doğum ağırlığında belirgin azalmayla sonuçlanabilir (38,50). Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı da fetal gelişimi olumsuz yönde etkiler. Yetersiz beslenme, özellikle protein ve mikronutrient eksiklikleri, maternal-fetal besin iletimini azaltarak FBK riskini artırır. Ayrıca, yüksek rakımda yaşamak, fetal hipoksiye yol açar ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir (38). Hava kirliliği, ağır metal maruziyeti ve iyonize radyasyon gibi çevresel toksinler de plasental fonksiyonları bozarak büyüme kısıtlamasına neden olabilir (51).

2.5. Tanı

Ultrason, fetal büyüklüğün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve genel kabul görmüş bir yöntemdir. Ancak, bu yöntemin sınırlılıkları mevcuttur; rutin tarama yapılan olguların yaklaşık %30'unda FBK gözden kaçabilmekte ve vakaların yaklaşık %50'sinde yanlış pozitif sonuçlar görülebilmektedir (52).

Araştırmacılar, TFA hesaplayabilmek için otuzdan fazla farklı formül geliştirmiştir. Bu formüller arasında en yaygın olarak kullanılanlar, Shepard'ın modifiye edilmiş Warsof yöntemi ve Hadlock formülüdür (52,53).

Fetal büyüme kısıtlılığı durumunda, AC genellikle beklenenden daha küçük ölçülür. Bu durum, özellikle abdominal yağ dokusunun azalması, glikojen depolarının tükenmesi ve karaciğer hacmindeki küçülme ile ilişkilidir. Literatürdeki birçok çalışma, karın çevresinin tek başına FBK'nin en hassas biyometrik göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. AC persentil değeri, doğum sonrası doğum ağırlığı persentili ya da ponderal indeks gibi kriterlerle karşılaştırıldığında, FBK'nin ultrasonografik tanısında yüksek duyarlılık ve güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Onuncu persentil eşik olarak alındığında, AC'nin duyarlılığı TFA'ya göre daha yüksek bulunmuştur (%98'e karşılık %85); ancak pozitif prediktif değeri biraz daha düşüktür (%36'ya karşılık %51). Bu duyarlılık, 1 ila 2 haftalık aralıklarla yapılan seri AC ölçümleriyle daha da artırılabilir (54).

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısında TFA esas alınan parametrelerden biri olduğu için, fetal biyometrik ölçümlerin doğru ve standartlara uygun şekilde alınması büyük önem taşır. Bu amaçla en yaygın kullanılan yöntem, BPD, HC, AC ve FL içeren Hadlock formülüne dayalı nomogramlardır (54,55). Buna karşın, yalnızca bir veya iki biyometrik veri ile hesaplama yapan yöntemlerin doğruluk oranı daha düşüktür.

Örneğin, sadece HC ve AC ölçümlerine dayanan INTERGROWTH-21st yöntemi ile karşılaştırıldığında, Hadlock formülü doğum ağırlığı yüzdeliklerini belirlemede daha etkin bir performans sergilemektedir (55).

Konjenital anomalisi olmayan fetüslerde FBK tanımlamak amacıyla geliştirilen Delphi kriterleri, uzman görüş birliğiyle oluşturulmuş standart bir yaklaşım sunar. Bu kriterlere göre; TFA veya AC değerinin 3 persentilin altında olması durumunda, fetüs doğrudan FBK olarak sınıflandırılır. Eğer TFA veya AC ölçümleri 3 ile 10 persentil arasında ise, tanının konulabilmesi için ek bulgular aranır. Bunlar arasında büyüme eğrisinde sapma, UAD'de anormallik, orta serebral arter (MCA) Doppler'de beyin koruyucu etki (kompensatuar vazodilatasyon) ve TFA'da 2 haftalık arayla yapılan ölçümlerde beklenen büyümenin gerçekleşmemesi gibi parametreler yer alır (2).

Amerikan kaynaklı Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM)- Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) yaklaşımına göre FBK, TFA veya AC ölçümünün gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması ile tanımlanır. Bu tanı kriteri, gebelik haftasına bakılmaksızın geçerlidir ve Doppler bulgularını zorunlu kılmaz (1,3).

Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği (ISUOG) ise FBK'yi erken (<32. hafta) ve geç (≥32. hafta) başlangıçlı olarak ikiye ayırır. Erken dönemde FBK tanısı için TFA veya AC <3. persentil ya da UA'de diyastol sonu akım kaybı yeterlidir. Alternatif olarak, TFA veya AC <10. persentil olup UtA veya UA PI >95. persentilde olması durumunda da tanı konabilir. Geç başlangıçlı FBK'de ise TFA veya AC <3. persentil olması ya da üç kriterden en az ikisinin (TFA/AC <10. persentil, büyüme eğrisinde iki çeyrek düşüş, CPR <5. persentil veya UA PI >95. persentil) varlığı gerekir (1,3)

Maternal-Fetal Tıp Derneği kriterleri pratikte daha kolay uygulanabilirken, ISUOG'un yaklaşımı daha ayrıntılı ve Doppler bulgularına dayalıdır.

Tanıya yardımcı olan önemli göstergelerden biri de Doppler ultrasonografi bulgularıdır. Maternal ve fetal damarlardaki kan akış hızlarının ölçümü, uteroplasental kan akışı ve fetal adaptasyon ile ilgili bilgi verir. Pulsatil indeks (PI) vasküler rezistans ile doğrusal ilişkiliyken, Rezistans İndeksi (RI) ve Pik Sistolik Akım/End Diastolik Akım (S/D) parabolik ilişkilidir. PI güncel pratikte en sık kullanılan indekstir (56-58).

Umblikal Arter, fetal Doppler değerlendirmelerinde kullanılan temel damarlardan biridir ve fetoplasental dolaşım sisteminin vasküler direnç düzeyini yansıtır. En yüksek akım direnci, göbek kordonunun fetüse giriş yaptığı bölgede gözlenir. Normal büyüme gösteren fetüslerde, UA'daki akım hızı dalga formları, belirgin diyastolik akış içeren yüksek hızlı bir patern sergiler. Ancak, FBK bulunan fetüslerde bu diyastolik akım giderek azalır, ileri evrelerde tamamen kaybolabilir ve şiddetli olgularda akım yönü tersine dönebilir. Bu değişiklikler, artan plasental direnç ve bozulmuş fetoplasental perfüzyonun önemli göstergeleri arasında yer alır (59). Tek UA olan olgularda, arter çapı daha geniş olduğundan daha düşük dirençli akım saptanır (60). Şüpheli FBK yönetimi dışında normal büyümüş fetüsler için UAD değerlendirmesini destekleyecek güçlü bir kanıt yoktur (61). UAD bulgularında patoloji saptanan fetüsler, normal Doppler akım örüntüsü gösterenlere kıyasla daha yüksek oranda fetal hipoksemi, asidemi ve artmış perinatal morbidite ile mortalite riski taşımaktadır. (62).

Orta serebral arter Doppler, büyüme kısıtlaması ile komplike olan gebeliklerin değerlendirilmesi için tamamlayıcı bir izlem yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, fetüste sistemik dolaşımın periferik dokulardan merkezi sinir sistemine yönlendirilmesiyle oluşan beyin koruyucu hemodinamik adaptasyonu temel alır (63-67). Beyin koruyucu etki (BKE) yoksa, MCA PI / UA PI oranı 5 persentil üstünde ve serebroplasental oran (CPR) >1,0 olarak değerlendirilir. BKE varsa, MCA PI / UA PI oranı 5 persentil ve altında ve CPR <1,0 olarak saptanır.

Duktus venozus (DV), fetal yaşamda umbilikal venin intraabdominal bölümü ile vena kava inferior arasında diyaframın altında bağlantı sağlar. Bu damarda "a" dalgasının kaybolması ya da ters yönde izlenmesi, genellikle FBK bulunan fetüslerde geç dönemde ortaya çıkan bir bulgudur. Bu değişiklikler, fetal kardiyovasküler dengenin bozulduğuna işaret ederken, yaklaşmakta olan metabolik asidoz ve intrauterin ölüm riskini gösterebilecek sinyallerden biridir (67,68).

Uterin arterlerin (UtA); 11-14 hafta ultrasonografisi sırasında elde edilen ortalama PI MoM değerinin 1,5 MoM üzerinde olması uteroplasental yetersizliği öngörür (69). 22-24. haftalarda yüksek direnç indeksleri ve/veya kalıcı uterin arter çentikleri, plasentanın maternal kompartmanında kan akışının azaldığını gösterir. Preeklampsi gelişimi, FBK ve perinatal ölüm ile ilişkilendirilir (70).

FBK'de hemodinamik değişiklikler genellikle umbilikal venöz akımda azalma ile başlar ve bu, fetal karaciğer boyutunda küçülmeye, abdominal çevrede gerilemeye yol açar. Plasental vasküler direnç artışı, UAD indekslerinde yükselmeye ve diyastolik akımın azalmasına neden olur. Fetal kompansatuvar yanıt olarak aort direnci artar, bu da kanın beyin ve kalbe yönlendirilmesini sağlar. MCA Doppler indeksinde azalma ve diyastolik akımda artış gözlenir; bu durum BKE olarak tanımlanır. Hipoksinin erken evresinde, serebral vazodilatasyona bağlı olarak MCA pik sistolik hız artarken, PI azalır. Ancak hipoksi ilerleyip fetal dekompansasyon geliştiğinde, bu adaptif yanıt bozulur ve MCA'daki vazodilatasyon yerini vazokonstriksiyona bırakarak PI'nin yeniden yükselmesine neden olabilir. Kardiyak fonksiyonların bozulmasıyla duktus venozus ve umbilikal venöz sistemde pulsatil akım belirginleşir; son aşamada triküspid yetersizliği ve aort arkında ters akım gibi preterminal bulgular gelişebilir (66,71,72).

2.6. Sınıflandırma

Fetal büyüme kısıtlılığı, ortaya çıktığı gebelik haftasına göre ikiye ayrılır: EO-FBK ve LO-FBK. EO-FBK, genellikle 32. gebelik haftasından önce tanı alan olguları kapsar ve çoğunlukla ciddi plasental yetmezlik ile ilişkilidir. Bu form genellikle simetrik büyüme kısıtlaması ile seyreder; HC ve AC gibi ölçümler birlikte geriler. Erken dönemde başlayan bu tablo; kromozomal anomaliler, konjenital enfeksiyonlar ve şiddetli uteroplasental dolaşım bozuklukları gibi nedenlerle ilişkilendirilir. UAD incelemesinde artmış direnç, diastol sonu akımın kaybı ya da tersine dönmesi gibi ileri derecede dolaşım bozukluğu bulguları sıktır. Bu nedenle erken başlangıçlı vakalar, perinatal mortalite ve prematürite komplikasyonları açısından yüksek risk taşır ve yoğun antenatal izlem gerektirir (49,67). LO-FBK ise 32. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar ve çoğunlukla asimetrik büyüme bozukluğu ile karakterizedir. Bu durumda, beyin büyümesi korunurken karın çevresinde azalma gözlenir. Bu fizyolojik yanıt, fetüsün sınırlı oksijen ve besin kaynaklarını öncelikle hayati organlara yönlendirmesiyle açıklanır. LO-FBK daha hafif seyredebilse dahi, tanınması daha güçtür çünkü ölçümler sıklıkla normal alt sınırlar içerisinde kalabilir. Bu nedenle seri ölçümlerle büyüme hızının takibi ve uteroplasental dolaşımı değerlendiren Doppler bulguları büyük önem taşır (3,73,74). Bu iki alt tipin doğru biçimde ayırt edilmesi;

izlem sıklığının planlanması, doğum zamanlaması ve perinatal sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik bir rol oynar.

Tahmini fetal ağırlığın 3 persentil altında olması, Doppler bulguları anormal olsun ya da olmasın, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkilidir (74,75,76,77,78). Yapılan çalışmalarda, doğum kilosu 3 persentilin altında olan bebeklerde intrauterin fetal ölüm riskinin; 3–5 persentil aralığında doğanlara kıyasla yaklaşık 3 kat, 5–10 persentil arasında doğanlara göre 4 kat ve 10 persentil ve üstünde doğanlara göre ise 7 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79).

Fetal büyüme kısıtlılığı, AC ile HC oranına göre asimetrik veya simetrik olarak sınıflandırılabilir. Geçmişte bu ayrımın, altta yatan nedenin belirlenmesi ve hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebileceği düşünülmekteydi. Simetrik tip, genellikle kromozomal bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar veya fetal yapısal anomalilerle ilişkilendirilirken; asimetrik tip çoğunlukla uteroplasental dolaşım bozuklukları ve buna bağlı gelişen besin ve oksijen yetersizliğini düşündürür (80). Bu ayrım günümüzde yönetimde kullanılmamaktadır. Başlangıç zamanı ve TFA/AC persentili, Doppler bulguları ve biyofizik profile dayalı yönetim yapılmaktadır.

2.7. Yönetim

Fetal büyüme kısıtlılığı olgularında, TFA ve UAD bulgularına göre izlem sıklığı değişiklik göstermektedir. TFA değeri %3 ile %10 arasında olan ve UAD'si normal olan olgularda, başlangıçta her 1–2 haftada bir UAD yapılması önerilir; eğer bulgular stabil seyrediyorsa bu aralık 2–4 haftaya çıkarılabilir. Ayrıca, bu gruptaki olgular haftada 1 kez NST ile değerlendirilir ve 3–4 haftada bir TFA ölçümü yapılır. TFA 3 persentil altında olan ancak UAD normal olarak değerlendirilen olgularda ise daha sık izlem gerekir. Bu durumda haftada 1 kez UAD ve NST yapılmalı, TFA ise 2 haftada bir ölçülmelidir.

Eğer UA PI 95 persentilin üzerindeyse, haftalık UAD izlemi ve haftada 1–2 kez NST önerilir. Bu grupta da TFA ölçümü 2 haftada bir yapılmalıdır. Daha ileri düzeyde bozulma olan, diyastol sonu akımın kaybolduğu olgularda ise hastaneye yatış düşünülmelidir. Bu durumda UAD haftada 2–3 kez yapılmalı, akciğer matürasyonu için antenatal kortikosteroid tedavisi planlanmalı ve ayaktan izlenecekse haftada 2 kez NST ile değerlendirme yapılmalıdır. TFA takibi yine 2 haftada bir

gerçekleştirilmelidir. En ciddi durumda, revers akım olan olgularda hastaneye yatış zorunludur. Bu olgularda kortikosteroid ile akciğer matürasyonu desteklenmeli, NST takibi günde 1–2 kez yapılmalı ve TFA her 2 haftada bir izlenmelidir (1).

2.8. Doğum zamanlaması

Fetal büyüme kısıtlılığında doğum zamanlaması, TFA, UAD bulguları ve gebelik haftasına göre belirlenir. TFA %3–10 arasında ve UAD normal ise doğum, 38+0 ile 39+0 haftalar arasında planlanabilir. TFA'nın 3 persentil altında veya UA PI 95 persentil üstünde olan olgularda ise doğum 37. haftada düşünülmelidir. Diyastol sonu akım kaybı varsa 33–34. haftalarda, akım tersine dönmüşse 30–32. haftalarda doğum planlanır. DV'de ters "a" dalgası varlığında ise doğum 30. gebelik haftasında gündeme gelir. Oligohidramniyoz veya maternal komorbidite eşlik ediyorsa, doğum 34–37+6 haftaları arasında gerçekleştirilmelidir (81).

Biyofizik profil, fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv bir testtir ve fetal hipoksiye karşı gelişen adaptif yanıtları değerlendirmeye yöneliktir. Test; fetal solunum hareketleri, fetal hareketler, fetal tonus, amniyotik sıvı indeksi ve NST olmak üzere beş parametre üzerinden her biri 0 veya 2 puanla değerlendirilerek toplam 10 puan üzerinden skorlanır. BFP skoru 8–10 arasında olan fetuslarda normal, 6 puan sınırda, 4 puan ve altı ise fetal distrese işaret eder niteliktedir. FBK tanısı almış olgularda düşük BFP skorları, intrauterin hipoksinin bir göstergesi olabilir ve bu durum perinatal morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. SMFM ve ACOG rehberlerine göre, düşük BFP skorları doğum zamanlaması kararlarında dikkate alınması gereken klinik parametrelerden biridir (4).

Nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat tedavisi gebelik haftası 32'nin altında olan ve maternal böbrek fonksiyonları normal seyreden olgularda, doğumun 24 saat içerisinde gerçekleşmesi bekleniyorsa, önerilmektedir. Bu amaçla, 20 dakika içinde intravenöz yolla 4,5–6 gramlık yükleme dozu verildikten sonra, saatte 1 gram olacak şekilde idame dozu uygulanır. Bu protokolün, özellikle serebral palsi ve kaba motor fonksiyon bozukluklarının hem görülme sıklığını hem de şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (82-85). Bu gebelerde klinik izlem 1–2 saatlik aralıklarla yapılmalıdır. Tedavinin sürdürülmesi için patellar refleksin alınabilir olması (refleksin

kaybı hipermagnezeminin erken bir belirtisidir), solunum hızının dakikada 12'nin üzerinde seyretmesi ve dört saatlik sürede idrar çıkışının 100 mL'den fazla olması gereklidir. İlk kürden sonra doğum gerçekleşmeyen gebelerde, genellikle tekrar kür uygulanmamaktadır.

Fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amacıyla antenatal kortikosteroid tedavisi 34. gebelik haftasının altında olup doğumu 2–7 gün içerisinde gerçekleşmesi beklenen gebelere, önerilmektedir. Bu amaçla, 24 saat arayla iki doz 12 mg intramüsküler betametazon ya da dört doz şeklinde uygulanan 6 mg deksametazon tedavisinin, yenidoğanda respiratuvar distres sendromu (RDS) insidansını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (86-88). Tedaviden sonra 2. ila 3. günlerde, doğumu gerektirecek düzeyde olmasa da NST'de variabilite azalması, geçici fetal kalp hızı değişiklikleri ve BFP skorunda dalgalanmalar görülebilir. Genellikle tedaviden 4–7 gün sonra bu bulguların normale döndüğü bildirilmiştir (89).

2.9.Prematürite

Yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında, risk düzeyleri de belirginleşir. Ekstrem düşük doğum ağırlıklı bebekler 999 gramın altında, çok düşük doğum ağırlıklı olanlar 1000–1499 gram, düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler ise 1500–2499 gram arasında doğanlardır. Bu gruplar prematürite ve FBK açısından değerlendirilmelidir. Normal doğum ağırlığı 2500–4000 gram olarak kabul edilir ve bu bebeklerde uygun prenatal bakım sağlandıysa komplikasyon riski daha düşüktür. Bu sınıflandırma, yenidoğanın ihtiyaç duyacağı bakımın planlanmasında klinik açıdan önem taşır.

Gebelik haftasına göre çeşitli alt gruplara ayrılarak sınıflandırılır. Periviable dönem, gebeliğin 22+0 ile 25+6 haftaları arasındaki süreci kapsar ve yaşamla bağdaşan en erken sınır olarak kabul edilir. Aşırı preterm doğumlar, 27+6 haftadan önce gerçekleşen doğumları ifade ederken, erken preterm bebekler 28+0 ile 31+6 hafta aralığında doğanları kapsar. Orta preterm doğumlar, 32+0 ile 33+6 hafta, geç preterm doğumlar ise 34+0 ile 36+6 hafta arasında gerçekleşir. Erken term olarak adlandırılan dönem 37+0 ile 38+6 hafta, tam zamanında (full term) doğumlar ise 39+0 ile 40+6 hafta arasında gerçekleşen doğumları ifade eder.

APGAR Skoru, yenidoğanın doğumdan sonraki birinci ve beşinci dakikalarda genel durumunu değerlendirmek için kullanılan pratik ve hızlı bir puanlama sistemidir. Beş ayrı parametre üzerinden değerlendirilir; cilt rengi (appearance), kalp hızı (pulse), refleks yanıtı (grimace), kas tonusu (activity) ve solunum (respiration). Her bir parametre 0 ile 2 puan arasında değerlendirilir ve toplam skor 0 ile 10 arasında değişir. Yedi-on puan normal kabul edilirken, 0-6 puan müdahale gerektirir. Cilt rengi değerlendirmesinde, tüm vücudu soluk ya da mor olan bebek 0 puan alırken, vücut pembe ancak ekstremiteleri mor olan bebek 1 puan, tüm vücudu pembe olan bebek ise 2 puan alır. Kalp hızı hiç yoksa 0 puan, dakikada 100'ün altındaysa 1 puan, 100 ve üzerindeyse 2 puan verilir. Refleks yanıtı yoksa 0 puan, yalnızca yüz buruşturma varsa 1 puan, öksürme, hapşırma ya da kuvvetli ağlama gibi aktif yanıt varsa 2 puan ile değerlendirilir. Kas tonusu tamamen gevşekse 0 puan, ekstremitelerde hafif fleksiyon varsa 1 puan, aktif ve spontan hareket varsa 2 puan verilir. Solunum yoksa 0 puan, yavaş ve düzensiz ise ya da cılız bir ağlama varsa 1 puan, düzenli solunum ve güçlü ağlama varsa 2 puanla değerlendirilir. Bu skor, yenidoğanın ilk müdahale ihtiyacını belirlemede yol gösterici olup, düşük puanlar daha yoğun tıbbi destek gerektirebileceğini gösterir (90,91).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir araştırma olarak planlandı. Çalışmaya dair tez onayı ve SBÜ Kocaeli Şehir Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Başkanlığı Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır (Tarih :10.10.2024 Etik Kurul Dosya No: 2024-121).

Çalışmaya, 1 Nisan 2023- 30 Eylül 2024 tarihleri arasında, Kocaeli Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran, FBK tanısı ile takip edilen ve doğumu hastanede gerçekleşen fetal büyüme kısıtlılıklı tekil gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin ultrasonografik incelemeleri, takibi ve FBK tanısı perinatoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Ultrasonografi muayeneleri Voluson E6, GE ultrasonografi cihazı ve C 4-8 MHz konveks prob (General Electric Healthcare, Chicago, IL, ABD) ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların epikriz ve laboratuvar verilerine arşivden ve elektronik veri kayıt sistemi Keydata Programı (KEYDATA Bilgi İşlem Teknoloji Sistemleri, Ankara/Türkiye) üzerinden ulaşılmıştır.

Fetal büyüme kısıtlılığı olgularının özellikleri ve yenidoğan sonuçları ile ilgili verilerin önce Excel, ardından SPSS 22.0 programlarına girilmiştir. İstatistik ve doğru veri analizi için biyoistatistik uzmanı ile çalışılmış, çıkan istatistik sonuçları mevcut literatür bulguları eşliğinde incelenmiş ve yazılmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması ve Ölçümler

Gebelere ait veriler hastane sisteminden; geçmiş, ameliyat notları ve epikrizleri incelenerek kaydedilmiştir. Hastane veri sisteminden değişkenlerin kayıt altına alındığı bir excel dosyası kullanılarak, FBK tanılı gebeliklerin maternal ve gebelik yaşı, vücut kitle indeksi, gravida, parite, abort sayısı, maternal mevcut hastalık, sigara/alkol/madde kullanımı, fetüsün tanı anındaki AC ve TFA persentilleri, fetal

ultrason Doppler bulguları, FBK tanı haftası, doğum şekli, doğum haftası, antenatal steroid uygulaması, magnezyum uygulaması, amniyotik sıvı indeks kategorisi, yenidoğanın 1. ve 5. dakika APGAR skorlaması, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı ve süresi, neonatal resüsitasyon ihtiyacı, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji (IVH), respiratuar distres sendromu (RDS) gibi yenidoğan komplikasyonlarının gelişip gelişmediği kaydedilmiştir.

Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmış ve gebeliğin erken haftalarında (7-13 hafta 6 gün) yapılan baş-popo mesafesi (CRL) ölçümüne göre teyit edilmiştir. FBK tanısı, SMFM ve ACOG'un kriterlerine uygun olarak konulmuştur (1,22). Buna göre; gebelik haftası 32 haftanın altında olan olgularda, AC veya TFA değerinin <%3 olması ya da UA'da end-diyastolik akım kaybı bulunması dahil edilme kriteri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca AC veya TFA <%10 olup UA veya UtA PI > %95 olması durumunda da çalışma kapsamına alınmıştır. 32 hafta ve üzerindeki gebeliklerde ise, AC veya TFA <%3 olanlar doğrudan çalışmaya dahil edilirken; AC veya TFA <%10, büyüme eğrisinde iki persentil aralığından fazla sapma göstermesi, CPR <%5 ya da UA PI > %95 gibi üç kriterden en az ikisini karşılayan olgular da değerlendirmeye alınmıştır.

Önceki ultrason ölçümleriyle gebelik haftası doğrulanan ve FBK tanısı bulunan gebeler, ileri değerlendirme ve müşahede amacıyla kliniğimize yatırılmıştır. Perinatoloji uzmanı tarafından değerlendirme yapılıp tanı konulan olgular, gebelik haftasına göre EO-FBK veya LO-FBK olarak sınıflandırılmıştır. FBK ile benzer patofizyolojik süreçleri paylaşan preeklampsi yönünden risk değerlendirmesi amacıyla hemogram, biyokimya ve tam idrar tetkikleri istenmiş olup hastaneye yatış sürecinde, olası hipertansif durumların izlenmesi amacıyla düzenli kan basıncı takibi gerçekleştirilmiştir.

Yatış sürecinde klinik olarak izlem gerekliliği ortadan kalkan gebeler taburcu edilerek ayaktan takibe alınmıştır. Bu süreçte hastalara günlük fetal hareket izlemi önerilmiş olup; ayrıca haftada bir veya iki kez ultrasonografi ile fetal iyilik hali ve Doppler ölçümleri değerlendirilmiştir. İki-üç haftada bir biyometrik ölçümler alınmıştır. Her vizitte gebelik haftasına göre NST ve BFP ya da sadece BFP ile tansiyon izlemi de düzenli aralıklarla sürdürülmüştür.

Ultrasonografide ASH'si (Amniyotik sıvı hacmi) en derin tek cepte 20 mm altında olan gebeler oligohidramniyoz, toplam ASH'si 240 mm ve üzeri olan gebeler polihidramnyoz; aradaki hasta grubu yeterli ASH olarak değerlendirilmiştir, dört kadranda serbest mayi olmayan gebelikler anhidramniyoz olarak değerlendirilmiştir (92).

Takip sürecinde UA, MCA, DV Doppler akımları değerlendirilmiştir. MCA PI ile UA PI oranı kullanılarak CPR sonucu 5 persentilin üzerinde olması olağan CPR kabul edilmiştir. CPR nomogramına https://fetalmedicine.org/research/Doppler adresinden ulaşılmıştır. Patolojik Doppler bulguları arasında; UA'da artmış direnç (PI > %95), diyastol sonu akım kaybı veya ters akım, CPR'nin <%5 olması ile beyin koruyucu etkinin başlaması, DV'de "a" dalgasının kaybı veya ters akım anormallikleri dikkate alınmıştır.

Doğumu 24 saat içinde planlanan ve 32. gebelik haftasının altında olan hastalara 20 dakikada intravenöz 6 gram yükleme ve ardından 1 gram/saat idame dozundan en az 12 saat verilmek üzere magnezyum sülfat tedavisi, fetal nöroproteksiyon amaçlı verilmşitir. Doğumu 1 hafta içerisinde planlanan 34 gebelik haftasının altındaki gebelere fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak ve NEK, bronkopulmoner displazi ve İVH riskini düşürmek amacıyla intramüsküler 12 mg betametazon 24 saat ara ile 2 doz uygulanmıştır.

Hastaların doğum zamanlaması FBK'nin şiddeti, fetal iyilik hali ve Doppler akımlarının bozulmasına göre karar verilmiştir. Anhidramniyoz ve şiddetli oligohidramniyoz görülmesi, BFP de 6/10 ve daha düşük puan verilmesi, Doppler akımlarının kötüleşmesi gibi durumlarda ve şiddetli preeklampsi, HELLP sendromu, akut ablasyo plasenta gibi maternal durumlarda acil doğum kararı verilmiştir.

SMFM'nin FBK klinik rehberine göre UAD'de ters akım saptanan olgularda doğum 30–32. gebelik haftasında, diyastolik akımın kaybolduğu durumlarda ise 33–34. haftada önerilmektedir. Diyastolik akımın azaldığı fakat kaybolmadığı olgularda (PI > %95) doğum 37. haftada planlanmaktadır. Şiddetli FBK varlığında (TFA < %3) ve Doppler normal olsa dahi yine 37. haftada doğum tercih edilmektedir. TFA %3–9 aralığında olup Doppler bulguları normal olan olgularda doğum 38–39. gebelik haftasında önerilmektedir (1). Çalışmamızda da doğum zamanlaması, SMFM rehberinde belirtilen bu kriterler doğrultusunda planlanmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri R ve JASP paket programlarında yapılmıştır. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin bağımsız 2 grup arası karşılaştırmalarında Pearson, Yates, Fisher ve Fisher-Freeman-Halton ki-kare testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkiler Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları ile yorumlanmıştır. Bağımlı gruplar arasındaki değişimler Friedman ve Wilcoxon testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu araştırma, FBK tanısı ile takip edilen ve doğumu gerçekleştirilen 250 gebe ve fetüsünün retrospektif incelenmesiyle tamamlanmıştır.

Olguların %88.8'inin obstetrik öyküsünde özellik bulunmazken, %11.2'sinde en az bir obstetrik öykü mevcuttur; en sık karşılaşılan öyküler arasında ex fetüs, FBK, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyon yer almaktadır. Gönüllülerin gravida sayılarının en çok 1 ve 2 olduğu saptanmıştır. Parite dağılımında olguların %45.2'si primipar olarak belirlenmiştir. Abortus öyküsü olmayanların oranı %78.0 iken, bir abortus öyküsü olanlar %13.2'dir (Tablo 1).

Parametre	Kategori	N	%
Obstetrik Öykü	**Yok**	222	88.8
	Var	28	11.2
Gravida (n)	**1**	100	40
	2	66	26.4
	3	35	14.0
	4	23	9.2
	5+	26	10.4
	0	113	45.2
Parite (n)	**1**	69	27.6
	2	44	17.6
	3	14	5.6
	4	7	2.8
	5	3	1.2
	0	118	47.2
Yaşayan (n)	**1**	69	27.6
	2	44	17.6
	3	12	4.8
	4	4	1.6
	5	3	1.2
	0	195	78.0
Abort (n)	**1**	33	13.2
	2	15	6.0
	3	3	1.2
	4	2	0.8
	5	2	0.8

Tablo 1: Çalışmada yer alan FBK'li gebelerin obstetrik özellikleri

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı

Maternal özellikler açısından olguların %14.8'i sigara kullanmaktayken, %38'inde ek maternal hastalık mevcuttur.Gebelerin %15.6'sında preeklampsi gelişmiştir. Gebeliklerin %98'i spontan, %2'si IVF (İn vitro fertilizasyon) ile elde edilmiştir. Plasental yerleşim en sık posterior ve anterior olarak kaydedilmiş, fundal yerleşim daha nadir görülmüştür. Konjenital anomalili olguların oranı %11.6 olup, prenatal genetik test yapılmayanların oranı yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen FBK olgularının 14'üne prenatal genetik tanı testi uygulanmış olup, bunların 4'ünde (%28.6) patolojik sonuç saptanmıştır. Patolojik olguların üçünde trizomi 21,

birinde ise Turner sendromu tespit edilmiştir. Bu dört olgunun üçü EO-FBK, biri ise LO-FBK grubunda yer almaktaydı. Ayrıca bu dört patolojik olgunun ikisinde major konjenital anomaliler (kardiyak, gastrointestinal ve iskelet sistemi) eşlik etmekteydi. (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmada yer alan FBKlı gebelerin karakteristik özellikleri

Parametre	Kategori	N	%
Sigara	**Yok**	213	85.2
	Var	37	14.8
Maternal hastalık	**Yok**	155	62.0
	Var	95	38.0
Preeklapmsi gelişmesi	**Yok**	211	84.4
	Var	39	15.6
Üreme tekniği	**Spontan**	245	98.0
	IVF	5	2.0
Plasenta görünüm	**Yan duvar**	23	9.2
	Anterior	96	38.4
	Posterior	118	47.2
	Fundus	9	3.6
	Dekolman	4	1.6
Konjenital anomali	**Yok**	221	88.4
	Var	29	11.6
Prenatal genetik tarama	**Tahlil yok**	236	94.4
	Negatif	10	4.0
	Pozitif	4	1.6

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı

Olguların %33.2'si EO-FBK, %66.8'i LO-FBK olarak sınıflandırılmıştır. UA PI %70.8 oranında olağan aralıkta bulunmuş, %18.0'ında 95 persentil ve üzerinde saptanmıştır. Doppler bulgularında %6.4 oranında end-diyastolik akım kaybı, %4.8 oranında ise revers akım tespit edilmiştir. DV'de derin a dalgası, ters a dalgası ve BKE yalnızca %2.4 oranında görülmüştür. Antenatal steroid uygulaması %26.0 oranında gerçekleştirilmiş, magnezyum uygulaması ise %10.8 oranında saptanmıştır. AFI dağılımında %84'ü yeterli, %12'si oligohidramniyoz, %2'si polihidramniyoz ve %2.0'si anhidramniyoz olarak belirlenmiştir (Tablo 3)

Tam idrar tahlilinde (TIT) protein düzeyi ölçümüne göre dağılım incelendiğinde, %68.8'inde proteinüri negatifken, %18.8'inde 1 pozitif, %5.6'sında 2

pozitif ve %6.8'inde 3 pozitif değerleri kaydedilmiştir. 24 saatlik idrarda 300 mg/gün ve üzerinde proteinürisi olan 54 (%21.6) hasta vardır (Tablo 3).

Doğum ağırlıkları, olguların %8'inde 1000 gr altında, %12.4'ünde 1000–1499 gr arasında, %56.8'inde 1500–2499 gr arasında ve %22.8'inde 2500 gr ve üstünde saptanmıştır. Doğum şekli incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunun sezaryen ile, daha az bir kısmının ise normal spontan doğum ile sonuçlandığı görülmüştür (Tablo 3).

Yenidoğanların cinsiyet dağılımı %40 kız ve %60 oranda erkektir. Gebelik haftasına göre incelendiğinde, doğumların %51.2'si term, %25.2'si geç preterm (34-36+6 hafta), %8.8'i orta preterm (32-33+6 hafta), %11.2'si oldukça preterm (28-31+6 hafta) ve %3.6'sı ekstrem preterm (<28 hafta) olarak kaydedilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmada yer alan FBKlı gebelerin klinik ve obstetrik özellikleri

Parametre	Kategori	N	%
FBK başlama zamanı	**EO FBK**	83	33.2
	LO FBK	167	66.8
Umblikal arter PI persentili	**<95**	177	70.8
	>95	45	18.0
	End diastolik akım kaybı	16	6.4
	Revers akım	12	4.8
DV a dalgası	**Yok**	244	97.6
	Var	6	2.4
Beyin koruyucu etki	**Yok**	244	97.6
	Var	6	2.4
Antenatal steroid uygulaması	**Yapılmamış**	185	74.0
	Yapılmış	65	26.0
34.gebelik haftası öncesi antenatal steroid uygulaması	**Hayır**	246	98.4
	Evet	4	1.6
Magnezyum (mg/dl)	**0**	223	89.2
	1	27	10.8
TİT'te protein miktarı (mg/dl)	**0**	172	68.8
	1	47	18.8
	2	14	5.6
	3	17	6.8
24 saatlik idrarda protein miktarı (mg/gün)	**<300**	196	78.4
	>300	54	21.6
AFI (mm)	**Yeterli**	210	84.0
	Oligohidramniyoz	30	12.0
	Polihidramniyoz	5	2.0
	Anhidramniyoz	5	2.0
Doğum Ağırlığı	**<999gr**	20	8.0
	1000-1499gr	31	12.4
	1500-2499gr	142	56.8
	2500gr +	57	22.8
Doğum şekli	**NSD**	47	18.8
	C/S	203	81.2
Cinsiyet	**Kız**	100	40.0
	Erkek	150	60.0
Doğum zamanlaması	**Term**	128	51.2
	Geç preterm	63	25.2
	Orta preterm	22	8.8
	Oldukça preterm	28	11.2
	Ekstrem preterm	9	3.6
Preterm doğum (hafta)	**37+**	129	51.6
	<37	121	48.4

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, EO-FBK: Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı, LO-FBK: Geç başlangıçlı büyüme kısıtlılığı, DV: Duktus Venozus, TIT: Tam idrar tahlili, AFI: Amniyotik sıvı indeksi, DDA: Düşük doğum ağırlığı, NSD: Normal spontan doğum, C/S: Sezaryen doğum, PI: Pulsatilite İndeksi

Neonatal sonuçlar incelendiğinde, yenidoğanların %53.6'sının YDYBÜ'ye ihtiyaç duyduğu, neonatal ölüm oranının %4.0 olduğu saptanmıştır. NRP ihtiyacı %5.2 oranında bulunmuş, YDYBÜ'ye alınan yenidoğanlarda en sık görülen yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) ve sepsis gözlenmiştir.

Tablo 4: FBK tanısıyla doğan yenidoğanların klinik özellikleri

Parametre	Kategori	n	%
YD YBÜ ihtiyacı	**Hayır**	116	46.4
	Evet	134	53.6
Neonatal ölüm	**Hayır**	240	96.0
	Evet	10	4.0
NRP gereksinimi	**Hayır**	237	94.8
	Evet	13	5.2
NEK+BPD+RDS+ IVH	**Hayır**	215	86.0
	Evet	35	14.0
TTN	**Hayır**	172	68.8
	Evet	78	31.2
Yenidoğan sarılığı	**Hayır**	246	98.4
	Evet	4	1.6
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	**Hayır**	249	99.6
	Evet	1	0.4
Kardiyak Hastalıklar	**Hayır**	230	92.0
	Evet	20	8.0
Sepsis	**Hayır**	211	84.4
	Evet	39	15.6
Diğer klinik bulgular	**Hayır**	232	92.8
	Evet	18	7.2

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, YD: Yenidoğan, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, NRP: Neonatal resüsitasyon programı, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, RDS: Respiratuar distres sendromu, IVH: İntraventriküler hemoraji, TTN: Yenidoğanın geçici taşipnesi, Diğer klinik bulgular: Sosyal endikasyon, konjenital pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, inmemiş testis, beslenme bozukluğu, serebral enfarktus, gastroözefagial reflü, polisitemi, bağırsak atrezisi, asfiksi

Çalışmada neonatal ölüm görülen (n=10) ve görülmeyen (n=240) olgular karşılaştırıldığında; anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. FBK tanı günü, neonatal ölüm görülen grupta daha erken saptanmıştır (ortalama 187.9 gün), bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), AST, ALT ve kreatinin (Cre) düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Maksimum sistolik ve diyastolik kan basıncı, neonatal ölüm grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. AC persentil açısından neonatal ölüm görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı fark yoktur, ancak TFA persentil değeri, neonatal ölüm grubunda anlamlı şekilde daha düşüktür. APGAR 1. dakika ve 5. dakika skorları, neonatal ölüm görülen grupta anlamlı olarak daha düşüktür (Tablo 5).

Tablo 5: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Olguların Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Parametre	Neonatal Ölüm		
	Hayır, (n=240)	**Evet, (n=10)**	**P**
Yaş (yıl)	27.58 ± 5.74 26.5 (16 - 41)	29.50 ± 5.62 28.0 (22 - 38)	0.282[a]
VKİ (kg/m^2)	27.35 ± 4.40 26.5 (18.1 – 46.1)	27.69 ± 1.80 27.5 (25.3 – 30.8)	0.256[a]
FBK Tanı Günü	230.8 ± 26.7 238 (146 - 272)	187.9 ± 25.5 191 (141 - 224)	**<0.001[a]**
Hb (g/dl)	11.43 ± 1.35 11.45 (6.0 – 15.1)	11.52 ± 1.58 11.75 (9.5 – 14.0)	0.885[a]
PLT (10^3/uL)	244.7 ± 94.8 236.0 (74 - 1288)	231.7 ± 114.1 185.5 (140 - 488)	0.169[a]
AST (U/L)	14.9 ± 16.9 11 (1 - 197)	18.8 ± 24.5 10.5 (7 - 88)	0.973[a]
ALT (U/L)	19.9 ± 17.8 16 (3 - 218)	21.0 ± 14.3 16.0 (11 - 61)	0.585[a]
Cre (mg/dl)	0.50 ± 0.13 0.5 (0.04 – 0.90)	0.57 ± 0.18 0.52 (0.30 – 0.97)	0.326[a]
En yüksek sistolik basınç (mmHg)	131.2 ± 14.7 126 (110 - 172)	148 ± 25.7 149.5 (120 - 190)	**0.023[a]**
En yüksek diastolik basınç (mmHg)	83.7 ± 9.5 80 (58 - 113)	93.5 ± 14.0 90 (80 - 110)	**0.033[a]**
AC Persentil	3.30 ± 2.91 2 (1 - 16)	3.90 ± 5.86 1 (1 - 18)	0.333[a]
TFA Persentil	6.51 ± 5.82 5 (1 - 34)	2.30 ± 2.50 1 (1 - 9)	**0.006[a]**
APGAR 1. Dakika Skoru	8 (0 – 9)	2.5 (0 – 9)	**<0.001[a]**
APGAR 5. Dakika Skoru	9 (0 - 10)	3 (0 - 10)	**<0.001[a]**

[a]*Mann Whitney U test*

VKİ: Vücut kitle indeksi, FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Cre: Kreatinin, AC: Abdominal çevre, TFA: Tahmini fetal ağırlık

Tablo 6: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Grupların Obstetrik Öykü ve Gebelik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Parametre	Neonatal Ölüm		
	Hayır, (n=240)	Evet, (n=10)	P
Gravida (n)	2.0 (0 – 9)	2.0 (1 – 4)	0.332[a]
Parite (n)	1.0 (0 – 5)	1.0 (0 – 2)	0.458[a]
Yaşayan (n)	1.0 (0 – 5)	1.0 (0 – 2)	0.336[a]
Abortus (n)	0 (0 – 5)	0 (0 – 2)	0.574[a]

[a]*Mann Whitney U test*

Neonatal ölüm görülen grupta obstetrik öykü varlığı, ölüm olmayan gruba göre daha sık görülmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Neonatal ölüm görülen olgularda sigara kullanım sıklığı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Maternal hastalık varlığı da bu grupta daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Üreme tekniklerine göre neonatal ölüm oranında anlamlı fark yoktur (spontan %100, IVF %0). Plasenta yerleşiminde gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Neonatal ölümle sonuçlanan FBK gebeliklerinin %40'ında konjenital anomali saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ek olarak, genetik anomali saptanma oranı neonatal ölüm izlenen FBK vakalarında anlamlı derecede yüksektir (Tablo 7).

Tablo 7: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Gruplarda Maternal ve Fetal Risk Faktörlerinin Dağılımı

Parametre	Kategori	Neonatal Ölüm		P
		Hayır, (n=240)	Evet, (n=10)	
Obstetrik Öykü	**Yok**	215 (%89.6)	7 (%70.0)	0.088[a]
	Var	25 (%10.4)	3 (%30.0)	
Sigara	**Yok**	205 (%85.4)	8 (%80.0)	0.985[a]
	Var	35 (%14.6)	2 (%20.0)	
Maternal hastalık	**Yok**	151 (%62.9)	4 (%40.0)	0.186[b]
	Var	89 (%37.1)	6 (%60.0)	
Üreme teknik	**Spontan**	235 (%97.9)	10 (%100)	1.000[b]
	IVF	5 (%2.1)	0 (%0)	
Plasenta görünüm	**Yan duvar**	23 (%9.6)	0 (%0)	
	Anterior	94 (%39.2)	2 (%20.0)	
	Posterior	112 (%46.7)	6 (%60.0)	N/A
	Fundus	8 (%3.3)	1 (%10.0)	
	Dekolman	3 (%1.3)	1 (%10.0)	
Konjenital anomali	**Yok**	215 (%89.6)	6 (%60.0)	**0.019[b]**
	Var	25 (%10.4)	4 (%40.0)	
Prenatal genetik test	**Yok**	229 (%95.4)	7 (%70.0)	**0.003[c]**
	Negatif	9 (%3.8)	1 (%10.0)	
	Pozitif	2 (%0.8)	2 (%20.0)	

[a]Yates Ki-kare testi; [b]Fisher Ki-kare testi; [c]Fisher-Freeman-Halton Ki-kare testi

Çalışmada neonatal ölüm görülen grubun tamamı EO-FBK iken, neonatal ölüm görülmeyen grubun büyük kısmı LO-FBK olarak saptanmıştır. UA PI persentil açısından anlamlı fark bulunmuştur; neonatal ölüm olmayanlarda olağan UA PI saptanma oranı daha yüksek iken, neonatal ölüm izlenen grupta bu oran %40'tır. DV derin a dalgası-ters a dalgası ve BKE açısından neonatal ölüm olan ve olmayan FBK grupları arasında anlamlı fark yoktur. Antenatal steroid uygulaması ve magnezyum sülfat kullanımı, neonatal ölüm gerçekleşen olgularda yaşamını sürdürenlere göre anlamlı derecede daha yüksek oranda uygulanmıştır. AFI açısından anlamlı fark vardır, neonatal ölüm görülen grupta anhidramniyoz oranı yüksek bulunmuştur.

Doğum ağırlığı kategorileri incelendiğinde, ekstrem DDA oranlarında anlamlı farklılık vardır. Doğum şekli açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur. Gebelik haftası açısından anlamlı fark vardır; Ekstrem preterm doğum oranı, neonatal ölüm görülen grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Preterm doğum açısından da anlamlı fark saptanmış olup, neonatal ölüm görülen gruptaki tüm olguların 37. gebelik haftasından önce doğduğu görülmüştür. (Tablo 8).

Tablo 8: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Gruplarda Doğum Şekli, Doppler ve Obstetrik Bulguların Karşılaştırılması

Parametre	Kategori	Neonatal Ölüm		P
		Hayır, (n=240)	Evet, (n=10)	
FBK başlama zamanı	**EO FBK**	73 (%30.4)	10 (%100)	**<0.001[a]**
	LO FBK	167 (%69.6)	0 (%0)	
Umblikal arter PI persantil	**<95**	173 (%72.1)	4 (%40.0)	**0.008[b]**
	>95	42 (%17.5)	3 (%30.0)	
	End dias. akım kaybı	16 (%6.7)	0 (%0)	
	Revers akım	9 (%3.8)	3 (%30.0)	
DV a dalgası	**Yok**	235 (%97.9)	9 (%90.0)	0.219[a]
	Var	5 (%2.1)	1 (%10.0)	
Beyin koruyucu etki	**Yok**	235 (%97.9)	9 (%90.0)	0.219[a]
	Var	5 (%2.1)	1 (%10.0)	
Antenatal streoid	**Yapılmamış**	181 (%75.4)	4 (%40.0)	**0.022[a]**
	Yapılmış	59 (%24.6)	6 (%60.0)	
<34hafta gebeliklerde yapılan antenatal steroid	**Hayır**	236 (%89.3)	10 (%100)	1.000[a]
	Evet	4 (%1.7)	0 (%0)	
Magnezyum (mg/dl)	**0**	217 (%90.4)	6 (%60.0)	**0.015[a]**
	1	23 (%9.6)	4 (%40.0)	
TIT'te protein miktarı (mg/dl)	**Negatif**	166 (%69.2)	6 (%60)	0.347[b]
	1+	45 (%18.8)	2 (%20)	
	2+	14 (%5.8)	0 (%0)	
	3+	15 (%6.3)	2 (%20)	
24 saatlik idrarda protein miktarı (mg/gün)	**<300**	190 (%79.2)	6 (%60.0)	0.230[a]
	>300	50 (%20.8)	4 (%40.0)	
AFI (mm)	**Yeterli**	203 (%84.6)	7 (%70)	**0.036[b]**
	Oligohidramniyoz	29 (%12.1)	1 (%10)	
	Polihidramniyoz	5 (%2.1)	0 (%0)	
	Anhidramniyoz	3 (%1.3)	2 (%20)	
Doğum ağırlığı (gr)	**<999gr**	14 (%5.8)	6 (%60)	**<0.001[b]**
	1000-1499gr	29 (%12.1)	2 (%20)	
	1500-2499gr	140 (%58.3)	2 (%20)	
	2500gr +	57 (%23.8)	0 (%0)	
Doğum şekli	**NSD**	47 (%19.6)	0 (%0)	0.216[a]
	C/S	193 (%80.4)	10 (%100)	
Cinsiyet	**Kız**	94 (%39.2)	6 (%60.0)	0.205[a]
	Erkek	146 (%60.8)	4 (%40.0)	
Doğum zamanı	**Term**	128 (%53.3)	0 (%0)	**<0.001[b]**
	Geç preterm	62 (%25.8)	1 (%10)	
	Orta preterm	21 (%8.8)	1 (%10)	
	Oldukça preterm	25 (%10.4)	3 (%30)	
	Ekstrem preterm	4 (%1.7)	5 (%50)	
Preterm doğum (hafta)	**37 hafta ve üzeri**	129 (%53.8)	0 (%0)	**0.001[a]**
	37 hafta altı	111 (%46.2)	10 (%100)	

[a]Fisher Ki-kare testi; [b]Fisher-Freeman-Halton Ki-kare testi

EO-FBK: Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı, LO-FBK: Geç başlangıçlı büyüme kısıtlılığı, DV: Duktus Venozus, TIT: Tam idrar tahlili, AFI: Amniyotik sıvı indeksi, NSD: Normal spontan doğum, C/S: Sezaryen doğum

Neonatal ölüm görülenlerle görülmeyen grup arasında YDYBÜ ihtiyacı bakımından anlamlı fark yoktur. Neonatal resüsitasyon programı (NRP) gereksinimi neonatal ölüm görülen grupta istatistiksel olarak daha fazladır. Nekrotizan enterekolit (NEK), bronkopulmoner displazi, respiratuvar distres sendromu (RDS) ve intraventriküler hemoraji (IVH) varlığı, neonatal ölüm grubunda %40, ölüm olmayanlarda %12.9; anlamlı fark mevcuttur. TTN açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Mekonyum aspirasyon sendromu, kardiyak hastalıklar, sepsis ve diğer hastalıkların (sosyal endikasyon, konjenital pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, inmemiş testis, beslenme bozukluğu, serebral enfarktüs, gastroözefagial reflü, polisitemi, bağırsak atrezisi, asfiksi) varlığı açısından neonatal ölüm olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Neonatal ölüm görülenlerde NRP gereksinimi ile kompozit olarak değerlendirilen nekrotizan enterekolit, bronkopulmoner displazi, respiratuar distres sendromu ve intraventriküler hemoraji görülme oranı daha fazladır. (Tablo 9)

Tablo 9: Neonatal Ölüm Olan ve Olmayan Olgularda Neonatal Morbidite Dağılımı

Parametre	Kategori	Hayır, (n=240)	Evet, (n=10)	P
YD YBÜ ihtiyaç	**Hayır**	111 (%46.3)	5 (%50.0)	1.000[a]
	Evet	129 (%53.8)	5 (%50.0)	
NRP gereksinimi	**Hayır**	233 (%97.1)	4 (%40.0)	**<0.001[a]**
	Evet	7 (%2.9)	6 (%60.0)	
NEK+BPD+RDS+IVH	**Hayır**	209 (%87.1)	6 (%60)	**0.037[a]**
	Evet	31 (%12.9)	4 (%40)	
TTN	**Hayır**	163 (%67.9)	9 (%90)	0.179[a]
	Evet	77 (%32.1)	1 (%10)	
Yenidoğan Sarılığı	**Hayır**	236 (%98.3)	10 (%100)	1.000[a]
	Evet	4 (%1.7)	0 (%0)	
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	**Hayır**	239 (%99.6)	10 (%100)	1.000[a]
	Evet	1 (%0.4)	0 (%0)	
Kardiyak Hastalıklar	**Hayır**	222 (%92.5)	8 (%80)	0.186[a]
	Evet	18 (%7.5)	2 (%20)	
Sepsis	**Hayır**	204 (%85)	7 (%70)	0.192[a]
	Evet	36 (%15)	3 (%30)	
Diğer klinik bulgular	**Hayır**	222 (%92.5)	10 (%100)	1.000[a]
	Evet	18 (%7.5)	0 (%0)	

[a]*Fisher Ki-kare testi*

YD: Yenidoğan, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, NRP: Neonatal resüsitasyon programı, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, RDS: Respiratuar distres sendromu, IVH: İntraventriküler hemoraji, TTN: Yenidoğanın geçici taşipnesi, Diğer klinik bulgular: Sosyal endikasyon, konjenital pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, inmemiş testis, beslenme bozukluğu, serebral enfarktus, gastroözefagial reflü, polisitemi, bağırsak atrezisi, asfiksi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan FBK'li yenidoğanlarla olmayanların kıyaslaması yapılmıştır. Bu gruplar arasında maternal yaş ve VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. YDYBÜ ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasında FBK tanı günü bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. YDYBÜ ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasında Hb, PLT, AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. YDYBÜ ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasında Cre değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. YDYBÜ ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasında sistolik ve diyastolik en yüksek değerlerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. YDYBÜ ihtiyacı olanlarda en yüksek sistolik ve diyastolik değerler anlamlı derecede daha yüksektir. YDYBÜ ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasında AC ve TFA persentil değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Bakıldığında, YDYBÜ ihtiyacı olanlarda her iki persentil değeri de anlamlı derecede daha düşüktür. APGAR skorları incelendiğinde, YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında 1. ve 5. dakika medyan APGAR skorları benzer bulunmuştur (APGAR 1: 8; APGAR 5: 9). Ancak minimum değerler açısından dikkat çeken bir fark mevcuttur. YDYBÜ grubunda 5. dakika APGAR skoru en düşük 2 olarak kaydedilmişken, YDYBÜ olmayan grupta bu skor 0 olarak belirlenmiştir. YDYBÜ grubundaki bazı olgularda düşük APGAR skorlarının izlenmiş olması, bu yenidoğanların doğum sonrası daha kötü klinik başlangıca sahip olduğunu ve yoğun bakım desteğine daha fazla ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, YDYBÜ ihtiyacı olmayan gruptaki 0 değerinin istisnai bir durum olduğu ve genel dağılımı yansıtmadığı değerlendirilmiştir. Ancak bu parametreler için istatistiksel analiz yapılmamıştır. (Tablo 10).

Tablo 10: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Olgularda Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	YD YBÜ İhtiyacı		
	Hayır, (n=116)	**Evet, (n=134)**	**P**
Yaş (yıl)	27.09 ± 5.81 26.0 (18 - 41)	28.14 ± 5.65 27.0 (16 - 41)	0.104[a]
VKİ (kg/m^2)	27.51 ± 4.55 27.0 (18.1 – 46.1)	27.24 ± 4.14 26.5 (20.1 – 42.0)	0.463[a]
FBK Tanısı Alınan Gebelik Günü (gün)	235.9 ± 27.0 244 (142 - 269)	223.2 ± 27.5 228 (150 - 272)	**<0.001[a]**
Hb (g/dl)	11.32 ± 1.28 11.3 (6 -14)	11.53 ± 1.42 11.7 (7.2 – 15.1)	0.190[a]
PLT (10^3/uL)	255.2 ± 117.6 239.5 (111 - 1288)	234.7 ± 69.9 227.5 (74 - 470)	0.176[a]
AST (U/L)	13.3 ± 9.8 10.5 (1 - 88)	16.6 ± 21.6 12.0 (4 - 197)	0.143[a]
ALT (U/L)	18.6 ± 11.2 16.0 (3 - 79)	21.1 ± 20.8 16.5 (6 - 218)	0.271[a]
Cre (mg/dl)	0.48 ± 0.12 0.48 (0.2 – 0.97)	0.53 ± 0.14 0.52 (0.04 – 0.90)	**<0.001[a]**
En yüksek maternal sistolik basınç (mmHg)	126.5 ± 12.6 120 (110 - 190)	136.6 ± 164. 133.5 (110 - 180)	**<0.001[a]**
En yüksek maternal diastolik basınç (mmHg)	81.7 ± 8.7 80 (58 - 112)	86.2 ± 10.3 84 (70 - 113)	**<0.001[a]**
AC Persentil	4.12 ± 3.40 3 (1 - 18)	2.62 ± 2.57 1 (1 - 16)	**<0.001[a]**
TFA Persentil	8.40 ± 6.56 6.9 (1 - 34)	4.54 ± 4.29 3 (1 - 24)	**<0.001[a]**
APGAR 1. Dakika Skoru	8 (0 – 9)	8 (0 – 9)	**N/A**
APGAR 5. Dakika Skoru	9 (0 - 10)	9 (2 - 10)	**N/A**

[a]*Mann Whitney U test*

VKİ: Vücut kitle indeksi, FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Cre: Kreatinin, AC: Abdominal çevre, TFA: Tahmini fetal ağırlık

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan (n=134) ve olmayan (n=116) olgular karşılaştırıldığında; obstetrik öykü varlığı, YDYBÜ ihtiyacı olan grupta daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sigara kullanımı açısından YDYBÜ ihtiyacı olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal hastalık varlığı YDYBÜ ihtiyacı olan grupta anlamlı derecede daha fazladır. Üreme tekniği ve plasenta yerleşimi bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Konjenital anomali ve genetik tahlil sonuçları açısından da YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan olgular arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (Tablo11).

Tablo 11: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Gruplarda Maternal, Obstetrik ve Fetal Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametre	Kategori	YD YBÜ İhtiyacı		P
		Hayır, (n=116)	Evet, (n=134)	
Obstetrik Öykü	**Yok**	108 (%93.1)	114 (%85.1)	0.071[a]
	Var	8 (%6.9)	20 (%14.9)	
Sigara	**Yok**	100 (%86.2)	113 (%84.3)	0.811[a]
	Var	16 (%13.8)	21 (%15.7)	
Maternal hastalık	**Yok**	85 (%73.3)	70 (%52.2)	**0.001[b]**
	Var	31 (%26.7)	64 (%47.8)	
Üreme tekniği	**Spontan**	115 (%99.1)	130 (%97.0)	0.377[c]
	IVF	1 (%0.9)	4 (%3.0)	
Plasenta yerleşimi	**Yan duvar**	12 (%10.3)	11 (%8.2)	0.862[d]
	Anterior	45 (%38.8)	52 (%38.1)	
	Posterior	53 (%45.7)	65 (%48.5)	
	Fundus	5 (%4.3)	4 (%3.0)	
	Dekolman	1 (%0.9)	3 (%2.2)	
Konjenital anomali	**Yok**	104 (%89.7)	117 (%87.3)	0.705[a]
	Var	12 (%10.3)	17 (%12.7)	
Prenatal genetik test	**Tahlil yok**	108 (%93.1)	128 (%95.5)	0.684[d]
	Negatif	6 (%5.2)	4 (%3.0)	
	Pozitif	2 (%1.7)	2 (%1.5)	

[a]Yates Ki-kare testi; [b]Pearson Ki-kare testi; [c]Fisher Ki-kare testi; [d]Fisher-Freeman-Halton Ki-kare testi

YD YBÜ: Yenidoğan yoğunbakım ünitesi

Başlangıç tipi (EO/LO FBK); YDYBÜ ihtiyacı olan grupta EO-FBK oranı, olmayan gruba göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. UA PI persentilin olağan sınırlar içinde yer alma oranı, YDYBÜ ihtiyacı olan grupta olmayanlara göre daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Patolojik end-diyastolik akım kaybı, YDYBÜ'ye ihtiyaç duyan grupta yüksek oranda izlenmiş; DV'da derin a dalgası-ters a dalgası bulguları YDYBÜ ihtiyacı olan grupta izlenmiş olup, ihtiyaç duymayan grupta ise saptanmamıştır; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.BKE, YDYBÜ ihtiyacı olanlarda %4.5 oranında izlenmiş olup,yoğun bakım ihtiyacı duymayan grupta görülmemiştir.YDYBÜ ihtiyacı olan grupta antenatal steroid ve magnezyum sülfat uygulamaları anlamlı düzeyde daha sık gerçekleştirilmiş olup, her iki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TİT'de protein pozitifliği saptanan gebelerin, özellikle 2 ve 3 pozitif düzeylerinde, yenidoğanlarının YDYBÜ ihtiyacı olan grupta daha fazla yer aldığı görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 24 saatlik idrarda proteinüri saptanan gebelerin yenidoğanlarının YDYBÜ'ye alınma oranı, proteinüri olmayanlara göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. AFI incelendiğinde, YDYBÜ'ye ihtiyaç duyan grupta oligohidramniyoz oranı %16.4, olmayanlarda %6.9; fark sınırda anlamlıdır. DDA kategorileri; <1499 gr oranı YDYBÜ ihtiyacı olanlarda belirgin yüksek; fark anlamlıdır. Doğum şekli, YDYBÜ ihtiyacı olanlarda sezaryen oranı %91.0, olmayanlarda %69.8 olup; fark anlamlıdır. Kız bebek oranı YDYBÜ ihtiyacı olanlarda daha fazladır. Gebelik haftası, YDYBÜ ihtiyacı olanlarda oldukça ve ekstrem preterm oranları yüksek; fark anlamlıdır. Preterm doğum (<37 hafta), YDYBÜ grubunda %70.1, olmayanlarda %23.3; fark anlamlıdır (Tablo 12)

Tablo 12: FBK tanısı almış olguların YDYBÜ ihtiyacı ile ilişkili olarak maternal, obstetrik, Doppler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Kategori	YD YBÜ İhtiyacı		P
		Hayır, (n=116)	Evet, (n=134)	
FBK başlama zamanı	**EO FBK**	27 (%23.3)	56 (%41.8)	**0.002**[a]
	LO FBK	89 (%76.7)	78 (%58.2)	
Umblikal arter PI persentil	**<95**	99 (%85.3)	78 (%58.2)	**<0.001**[b]
	>95	16 (%13.8)	29 (%21.6)	
	End dias. akım kaybı	1 (%0.9)	15 (%11.2)	
	Revers akım	0 (%0)	12 (%9.0)	
DV a dalgası	**Yok**	116 (%100)	128 (%95.5)	**0.032**[c]
	Var	0 (%0)	6 (%4.5)	
Beyin koruyucu etki	**Yok**	116 (%100)	128 (%95.5)	**0.032**[c]
	Var	0 (%0)	6 (%4.5)	
Antenatal streoid	**Yapılmamış**	107 (%92.2)	78 (%58.2)	**<0.001**[d]
	Yapılmış	9 (%7.8)	56 (%41.8)	
<34 hafta gebeliklerde yapılan antenatal steroid	**Hayır**	115 (%99.1)	131 (%97.8)	0.626[c]
	Evet	1 (%0.9)	3 (%2.2)	
Magnezyum (mg/dl)	**0**	114 (%98.3)	109 (%81.3)	**<0.001**[d]
	1	2 (%1.7)	25 (%18.7)	
TIT'te protein miktarı (mg/dl)	**0**	91 (%78.4)	81 (%60.4)	**<0.001**[b]
	1	22 (%19.0)	25 (%18.7)	
	2	1 (%0.9)	13 (%9.7)	
	3	2 (%1.7)	15 (%11.2)	
24 İdrarda protein miktarı (mg/gün)	**<300**	107 (%92')	89 (%66.4)	**<0.001**[d]
	>300	9 (%7.8)	45 (%33.6)	
AFI (mm)	**Yeterli**	105 (%90.5)	105 (%78.4)	0.052[b]
	Oligohidramniyoz	8 (%6.9)	22 (%16.4)	
	Polihidramniyoz	1 (%0.9)	4 (%3.0)	
	Anhidramniyoz	2 (%1.7)	3 (%2.2)	
Doğum ağırlığı (g)	**999 ve altı**	4 (%3.4)	16 (%11.9)	**<0.001**[b]
	1000-1499	2 (%1.7)	29 (%21.6)	
	1500-2499	68 (%58.6)	74 (%55.2)	
	2500 ve üstü	42 (%36.2)	15 (%11.2)	
Doğum şekli	**NSD**	35 (%30.2)	12 (%9.0)	**<0.001**[d]
	C/S	81 (%69.8)	122 (%91.0)	
Cinsiyet	**Kız**	38 (%32.8)	62 (%46.3)	**0.030**[a]
	Erkek	78 (%67.2)	72 (%53.7)	
Doğum zamanı	**Term**	88 (%75.9)	40 (%29.9)	**<0.001**[b]
	Geç preterm	22 (%19.0)	41 (%30.6)	
	Orta preterm	0 (%0)	22 (%16.4)	
	Oldukça preterm	3 (%2.6)	25 (%18.7)	
	Ekstrem preterm	3 (%2.6)	6 (%4.5)	
Preterm doğum (hafta)	**37+**	89 (%76.7)	40 (%29.9)	**<0.001**[a]
	<37	27 (%23.3)	94 (%70.1)	

[a]*Pearson Ki-kare testi;* [b]*Fisher-Freeman-Halton Ki-kare testi;* [c]*Fisher Ki-kare testi;*

[d]*Yates Ki-kare testi*

FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, EO-FBK: Erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı, LO-FBK: Geç başlangıçlı büyüme kısıtlılığı, DV: Duktus Venozus, TIT: Tam idrar tahlili, AFI: Amniyotik sıvı indeksi, DDA: Düşük doğum ağırlığı, NSD: Normal spontan doğum, C/S: Sezaryen doğum

Tablo 13'te YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan olgular, neonatal hastalık grupları açısından karşılaştırılmıştır. NRP gereksinimi, YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan gruplarda yaklaşık %5.2 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH, YDYBÜ grubunda %26.1 oranında görülürken, YDYBÜ ihtiyacı olmayan grupta hiç görülmemiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TTN YDYBÜ ihtiyacı olanlarda %58.2 oranında görülürken, YDYBÜ ihtiyacı olmayan grupta yine hiç görülmemiştir; bu da anlamlı bir fark göstermiştir. Yenidoğan sarılığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur; YDYBÜ grubunda %3.0 görülmüştür, YDYBÜ olmayan grupta hiç görülmemiştir. Mekonyum aspirasyon sendromu açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Kardiyak hastalıklar YDYBÜ ihtiyacı olanlarda %14.9 oranında görülmüş, YDYBÜ ihtiyacı olmayan grupta hiç rastlanmamıştır; bu fark anlamlı bulunmuştur. Sepsis YDYBÜ grubunda %29.1 oranında saptanırken, YDYBÜ olmayan grupta hiç görülmemiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer hastalıklar (sosyal endikasyon, konjenital pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, inmemiş testis, beslenme bozukluğu, serebral enfarktüs, gastroözefagial reflü, polisitemi, bağırsak atrezisi, asfiksi) YDYBÜ ihtiyacı olanlarda %13.4 oranında görülmüş, YDYBÜ ihtiyacı olmayan grupta hiç gözlenmemiştir; bu fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo 13: YDYBÜ İhtiyacı Olan ve Olmayan Gruplarda Neonatal Morbidite Dağılımı

Parametre	Kategori	YD YBÜ İhtiyacı		P
		Hayır, (n=116)	Evet, (n=134)	
NRP gereksinimi	**Hayır**	110 (%94.8)	127 (%94.8)	1.000[a]
	Evet	6 (%5.2)	7 (%5.2)	
NEK+BPD+RDS+IVH	**Hayır**	116 (%100)	99 (%73.9)	**<0.001[a]**
	Evet	0 (%0)	35 (%26.1)	
TTN	**Hayır**	116 (%100)	56 (%41.8)	**<0.001[a]**
	Evet	0 (%0)	78 (%58.2)	
Yenidoğan Sarılığı	**Hayır**	116 (%100)	130 (%97.0)	0.126[b]
	Evet	0 (%0)	4 (%3.0)	
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	**Hayır**	116 (%100)	133 (%99.3)	1.000[b]
	Evet	0 (%0)	1 (%0.7)	
Kardiyak Hastalıklar	**Hayır**	116 (%100)	114 (%85.1)	**<0.001[a]**
	Evet	0 (%0)	20 (%14.9)	
Sepsis	**Hayır**	116 (%100)	95 (%70.9)	**<0.001[a]**
	Evet	0 (%0)	39 (%29.1)	
Diğer klinik bulgular	**Hayır**	116 (%100)	116 (%86.6)	**<0.001[a]**
	Evet	0 (%0)	18 (%13.4)	

[a]Yates Ki-kare testi; [b]Fisher Ki-kare testi

YD: Yenidoğan, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, NRP: Neonatal resüsitasyon programı, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, RDS: Respiratuar distres sendromu, IVH: İntraventriküler hemoraji, TTN: Yenidoğanın geçici taşipnesi, Diğer klinik bulgular: Sosyal endikasyon, konjenital pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, inmemiş testis, beslenme bozukluğu, serebral enfarktus, gastroözefagial reflü, polisitemi, bağırsak atrezisi, asfiksi

Öngörü amaçlı modellemelerde kullanılan her faktörün bağımsız belirleyiciler olduğu doğrulandıktan sonra, 3 öngörü modeli çalışılmıştır. Bunların ilki YDYBÜ ihtiyacını öngören model, ikincisi NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH gibi ciddi neonatal hastalıkların gelişmesini öngören model, üçüncüsü ise TTN gelişmesini öngören modelidir. Çalışmada hedefler arasında yer alan neonatal ölüm modeli ise neonatal ölüm görülen vakaların sayısının 10 olması nedeniyle teknik olarak gerçekleştirilememiştir.

Fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanların YDYBÜ ihtiyacını öngörmede anlamlı bulunan değişkenler arasında doğum şekli, AC persentili ve doğum ağırlığı yer almıştır. Diğer değişkenler (cinsiyet, maternal hastalık ve diğerleri) modelden çıkarılmıştır. Doğum şekli sezaryen olan olgularda YDYBÜ ihtiyacı, normal doğuma göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0.028). Sezaryen doğum, YDYBÜ ihtiyacı riskini 2.445 kat artırmaktadır. AC persentilindeki her 1 birimlik artış, YDYBÜ ihtiyacını yaklaşık 1.143 kat azaltıcı (koruyucu) etki göstermiştir. Bu bulgu, daha yüksek abdominal çevrenin daha iyi perinatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Doğum ağırlığında her 1 gramlık artış, YDYBÜ riskini çok hafif düzeyde azaltmakta olup (1.143 kat koruyucu etki), bu etki istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Modelin genel olarak YDYBÜ ihtiyacını açıklama oranı %38.7 olarak bulunmuştur.

Tablo 14: YBÜ ihtiyacını etkileyen risk faktörleri için modelleme

							%95 Güven Aralığı	
Parametre	**B**	**Std. Hata**	**Wald**	**Sd**	**P**	**Exp (B)**	**Alt Sınır**	**Üst Sınır**
AC Persentil	-0,093	0,054	2,945	1	0,086	0,912	0,820	1,013
Doğum ağırlık (gr)	-0,003	0,000	44,075	1	0,000	0,997	0,996	0,998
Doğum şekli	0,896	0,410	4,790	1	0,029	2,451	1,098	5,468
APGAR 5. Dakika Skoru	0,578	0,133	18,954	1	0,000	1,783	1,374	2,313
Sabit	1,475	0,997	2,190	1	0,139	4,370		

#Lojistik regresyon

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, AC: Abdominal çevre, Std: standart

Fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH gibi kompozit neonatal hastalıkları öngören modellemede; en anlamlı risk faktörleri yaş, TFA persentil, doğum ağırlığı ve APGAR 5. dakika skoru olarak belirlenmiştir. Maternal yaş her 1 birim arttığında hastalık riski 1.078 kat artmaktadır. TFA persentilindeki her 1 birimlik artış, hastalık riski üzerinde 1 / 0.846 = 1.182 kat koruyucu etkiye sahiptir, yani düşük TFA persentil daha fazla risk taşımaktadır. Doğum ağırlığındaki her 1 birimlik artış hastalık riski üzerinde 1 / 0.998 = 1.001 kat koruyucu etkiye sahiptir, ancak etkisi çok düşüktür. APGAR 5. dakika skorundaki her 1 birimlik artış, neonatal hastalık 1 riskini 1.441 kat artırmaktadır. Modelin genel açıklama oranı %35.0 olarak bulunmuştur.

Tablo 15: NEK, BPD, RDS, IVH gibi ciddi neonatal hastalıkları etkileyen risk faktörleri için modelleme

							%95 Güven Aralığı	
Parametre	**B**	**Std. Hata**	**Wald**	**Sd**	**P**	**Exp (B)**	**Alt Sınır**	**Sınır**
Yaş	0,075	0,037	4,075	1	0,044	1,078	1,002	,160
TFA Persentil	-0,167	0,078	4,614	1	0,032	0,846	0,726	,985
Doğum ağırlık (gr)	-0,002	0,000	13,776	1	0,000	0,998	0,997	,999
APGAR 5. Dakika Skoru	0,365	0,173	4,434	1	0,035	1,441	1,026	,023
Sabit	-2,676	1,559	2,948	1	0,086	0,069		

#Lojistik regresyon

NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, RDS: Respiratuar distres sendromu, IVH: İntraventriküler hemoraji, TFA: Tahmini fetal ağırlık

Fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda TTN riskini öngören modellemede maternal yaş, doğum zamanı (gün), doğum ağırlığı ve APGAR 5. dakika skoru modele alınmıştır. Bu modelde, maternal yaş her bir yıl arttığında TTN riski

üzerinde 1 / 0.945 = 1.058 kat koruyucu etki göstermektedir, yani daha genç annelerde risk daha yüksektir. Doğum zamanı (gün) arttığında, risk 1.047 kat artmaktadır, yani doğumun gecikmesi riski artırmaktadır. Doğum ağırlığında her 1 birimlik artış, risk üzerinde 1 / 0.997 = 1.003 kat koruyucu etki sağlamaktadır, ancak bu etki oldukça sınırlıdır. APGAR 5. dakika skoru modelde anlamlı bulunmamıştır. Modelin genel açıklama oranı %23.6 olarak belirlenmiştir.

Tablo 16: TTN 'yi etkileyen risk faktörleri için modelleme

							%95 Güven Aralığı	
Parametre	**B**	**Std. Hata**	**Wald**	**sd**	**P**	**Exp (B)**	**Alt Sınır**	**Üst Sınır**
Yaş	-0,057	0,029	3,978	1	0,046	0,945	0,893	-0,057
Doğum zamanı (gün)	0,046	0,017	7,180	1	0,007	1,047	1,012	0,046
Doğum ağırlık (gr)	-0,003	0,001	23,638	1	0,000	0,997	0,995	-0,003
APGAR 5. Dakika Skoru	0,224	0,120	3,490	1	0,062	1,251	0,989	0,224
Sabit	-6,037	3,182	3,598	1	0,058	0,002		-6,037

#Lojistik regresyon

TTN: Yenidoğanın geçici taşipnesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, yenidoğanın olumsuz sonuçlarıyla ilişkili değişkenlerin belirlenmesi ile, FBK tanısı almış gebeliklerin hangisinin olumsuz sonuçlanabileceğini öngörecek bir tahmin modeli oluşturmak, neonatal mortalite ve YDYBÜ ihtiyacını etkileyen, yenidoğan morbiditesine neden olan klinik ve obstetrik faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmaya, belirlenen kriterlere uyan toplam 250 gönüllü gebe dahil edilmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen bulgularla, FBK'li olgularda perinatal sonuçları öngörmede etkili olabilecek çeşitli risk faktörlerini ortaya koymak hedeflenmiştir.

Çalışmamızda yer alan olguların büyük çoğunluğunda obstetrik öyküsünün olmaması ve abortus oranlarının düşük olması çalışmaya alınan gebelerin düşük riskli popülasyondan oluştuğunu göstermektedir. Inácio ve ark.'nın 2019'da yaptığı çalışmada, benzer şekilde EO-FBK ve LO-FBK gruplarındaki olguların çoğunluğunu obstetrik öyküsü olmayan düşük pariteye sahip gebeler oluştuğu bildirilmiştir (17). ACOG tarafından yayımlanan 2021 tarihli Practice Bulletin No. 227'ye göre de, FBK riski taşıyan gebeliklerde obstetrik öykü önemli bir parametre olmakla birlikte, düşük parite ve spontan gebeliklerde de FBK gelişebileceği vurgulanmaktadır (74). Bu durum, FBK'nin multifaktöriyel etiyolojisini ve tarama yöntemlerinin tüm gebelik populasyonlarına yaygınlaştırılmasının önemini ortaya koymaktadır. Öte yandan, Zhang ve arkadaşlarının 2023 tarihli çok merkezli retrospektif analizinde, gebelik sonuçlarının özellikle primigravid gebelerde FBK'ye bağlı etkilenmenin daha belirgin olduğu belirtilmiştir; bu çalışmada da primigravid gebeler çoğunluktadır. Çalışmamızda literatürün aksine obstetrik öykü bulunmayan gebelerde neonatal yoğun bakım oranları daha yüksek saptanmıştır (93).

Olguların %14.8'inin sigara kullanıyor olması, FBK gelişiminde çevresel ve davranışsal faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir. ACOG'un 2021 tarihli Practice Bulletin No. 227'sinde, sigara kullanımının FBK için modifiye edilebilir en önemli risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (74). Çalışmamızda ek maternal hastalık %38 oranında tespit edilmiştir. Figueras ve Gratacós'un 2014 tarihli "Fetal büyüme geriliğinin tanı ve sınıflandırmasına dair güncelleme ve evre temelli bir

yönetim protokolü önerisi" çalışmasında da FBK olgularında maternal hastalıkların, özellikle hipertansif bozuklukların belirgin bir eşlikçi olduğu bildirilmiştir (73).

Gebeliklerin %98'inin spontan yolla elde edilmiş olması, çalışmanın IVF'e bağlı komplikasyonlardan bağımsız bir FBK profili ortaya koyduğunu göstermektedir. Ancak IVF ile oluşan gebeliklerde FBK riskinin artabileceği yönünde veriler de mevcuttur. Danimarka Ulusal Kayıt Araştırması ve ona dayanan meta-analizlerde tekil IVF gebeliklerinde FBK ve prematüre doğum riskinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (14).

Çalışmadaki FBK'lı fetüslerin plasental yerleşimi açısından en sık posterior (%47.2) ve anterior (%38.4) lokalizasyon saptanması, bu yerleşimlerin uterin kan akımı üzerindeki etkilerine dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalar anterior plasentanın uterin arter direncini artırabileceğini öne sürerken, bu bulgunun FBK gelişimi üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır (94).

Konjenital anomalili olguların oranı %11.6 olup, bu oran literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. Özellikle FBK ile birlikte konjenital anomalilerin varlığı neonatal morbidite ve mortalite riskini anlamlı düzeyde artırmaktadır (17). Ancak prenatal genetik test yaptırmayan gönüllülerin yüksek oranda (%94) olması, FBK ile ilişkili olası genetik bozuklukların çalışmamızda yeterince gösterilememesine neden olmuş, bu alanda bilgi edinilmesini kısıtlamıştır. Çalışmamızda prenatal genetik tanı testi yapılan 14 olgunun 4'ünde (%28.6) patolojik sonuç saptanması, FBK olgularında kromozomal anomali prevalansının dikkate değer düzeyde olabileceğini göstermektedir. Trizomi 21 ve Turner sendromu gibi anöploidiler, literatürde de FBK ile en sık ilişkilendirilen kromozomal bozukluklar arasında yer almaktadır [73,88]. Anomali saptanan dört olgunun üçünde EO-FBK bulunması, erken başlangıçlı FBK'nin genetik patolojilerle daha sık ilişkilendirildiğini destekler niteliktedir. Buna karşın, çalışmamızda tüm EO-FBK ve konjenital anomalili gebelere genetik test önerilmesine rağmen yalnızca sınırlı sayıda hasta bu testi yaptırmıştır. Bu durum, genetik analizlerin yaygınlaştırılması gerekliliğini ve EO-FBK olgularında kromozomal anomali taramasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, olguların %33.2'si EO-FBK, %66.8'i ise LO-FBK olarak sınıflandırılmıştır. Bu oran, literatürde EO-FBK'nin daha nadir ve genellikle LO-FBK'nin baskın olduğu yönündeki bulgularla örtüşmektedir. Inácio ve ark.'nın 2019

tarihli çalışmasında LO-FBK oranı %64.8 olarak bildirilmiştir, bu da çalışmamızdaki dağılımla benzerlik göstermektedir (17). TRUFFLE çalışması, EO-FBK olgularında perinatal morbidite ve mortalitenin belirgin olarak daha yüksek olduğunu, bu olgularda Doppler izleminin kritik öneme sahip olduğunu vurgulanmıştır [39]. Çalışmamızda yer alan fetüslerin çoğunun (%71) UA PI değeri 95 persentil altındadır, normal Doppler akımlı FBK'lıların çoğunlukta olduğu; ancak gebelerin %18'inde UA PI'ın 95 persentil ve üstü saptandığı, Doppler parametresi açısından riskli grubun azınlıkta olduğu gözlenmiştir. ACOG'un 2021 tarihli 227 nolu klinik bültenine göre, UAD'de 95 persentil üzeri PI değerleri fetal hipoksi ile ilişkili olup, EO-FBK tanısı alan olgularda yönetimi yönlendiren en önemli parametrelerden biridir (74,95). Çalışma grubunda end-diyastolik akım kaybı %6.4, revers akım %4.8 oranında saptanmıştır ve bu bulgular, literatürde bildirilen EO-FBK'de %5–10 arasında değişen UAD bozukluğu oranıyla örtüşmektedir (73, 74). DV'de derin a dalgası, a dalgası kaybı veya ters a dalgası ile BKE ise yalnızca %2.4 oranında görülmüştür, bu parametreler ciddi EO-FBK ile ilişkilidir ve çalışmadaki bu fetüsler iyatrojenik preterm doğumla sonuçlanmıştır (66, 67).

Çalışmada antenatal steroid uygulama oranı %26 olup bu yüzde, çalışmadaki FBK'li gebeliklerin gestasyonel yaşı ve EO-FBK oranıyla tutarlıdır. McGoldrick ve ark. tarafından yapılan 2020 tarihli Cochrane meta-analizinde, 34. haftadan önce yapılan steroid uygulamasının neonatal RDS, IVH ve NEK gibi komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir [86]. ACOG'un 2017 tarihli Komite Görüşü No. 713'e göre ise, 24–34. gebelik haftalarında preterm doğum riski olan olgularda antenatal kortikosteroid yapılması önerilmektedir (87). Çalışmamızda antenatal steroid uygulaması buna göre planlanmış olduğundan, steroid uygulanan gebelerin oranı çalışmadaki EO-FBK oranıyla tutarlıdır.

Magnezyum sülfat uygulaması çalışmamızda %10.8 oranında gerçekleşmiştir. Bu oran, 32 hafta öncesi preterm doğum ve EO-FBK insidansı ile orantılıdır. NICHD'nin 2008 tarihli çalışmasına göre, preterm doğum öncesi magnezyum sülfat uygulaması, serebral palsi insidansını anlamlı düzeyde azaltmaktadır (83). Ayrıca PREMAG çalışması da benzer şekilde <33 hafta doğan bebeklerde magnezyumun nöroprotektif etkilerini ortaya koymuştur (85).

Çalışmamızda magnezyum uygulaması buna göre planlanmış olduğundan, magnezyum uygulanan gebelerin oranı çalışmadaki EO-FBK oranıyla uyumludur.

Proteinüri ile ilişkili veriler incelendiğinde, TİT'te protein düzeyi "2+" veya "3+" pozitif olarak saptanan olguların oranı %12.4, 24 saatlik idrarda proteinürisi saptananların oranı ise %21.6'dır. Preeklampsi oranı çalışmamızdaki tüm olgular arasında %15.6 iken, TİT'te 2+ veya 3+ pozitifliği olan olguların %80.6'sında ve 24 saatlik idrarda proteinüri saptanan olguların %64.8'inde preeklampsi mevcuttu. Bu bulgular, proteinüri varlığının özellikle preeklamptik FBK olgularında sık görüldüğünü ve bu iki patolojinin sıklıkla birlikte seyrettiğini ortaya koymaktadır. Mari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, preeklampsi tanısı alan FBK olgularında belirgin proteinüri ile kötü perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da bu ilişki desteklenmektedir.

Gebelerin %84'ünde yeterli amniyotik sıvı mevcutken, %12'sinde oligohidramniyoz mevcuttu. Bu oran, literatürde FBK tanısı konan gebelerde bildirilen %6–29 arasında değişen oligohidramniyoz prevalansı ile uyumludur. Chauhan ve arkadaşlarının yüksek riskli gebelikler üzerinde yaptığı çalışmada ise FBK olgularının yalnızca %6'sı oligohidramniyoz olarak saptanmıştır (92).

Çalışmamızda doğum ağırlığı açısından olguların %20.4'ünün <1500 gr (ekstrem DDA), %56.8'inin 1500–2499 gr ve %22.8'inin ≥2500 gr olduğu saptanmıştır. Bu dağılım, FBK tanısı almış gebelerde doğum ağırlığının genellikle düşük sınırlarda seyrettiği yönündeki literatür bulgularını desteklemektedir. McIntire ve ark. tarafından yapılan klasik çalışmada, <2500 gr doğum ağırlığının neonatal morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (78). Ayrıca Hiersch ve Melamed'in 2018'de yaptığı analizde, fetal büyüme hızındaki azalma ile doğum ağırlığı arasındaki orantının perinatal sonuçların tahmininde belirleyici olduğu vurgulanmıştır (80).

Doğum şekli incelendiğinde, beş FBKlı olgudan dördünün sezaryen ile doğurtulmuş olduğu görülmüştür. Bu durum, FBK'li gebelerde güven vermeyen fetal iyilik testlerinin sık olması nedeniyle acil sezaryen oranlarının artmasıyla ilişkilendirilebilir. ACOG'un 2021 tarihli 227 nolu klinik bülteninde, fetal büyüme kısıtlılığı olan olgularda doğum şeklinin bireysel risk değerlendirmesi ile kararlaştırılması önerilmekte, fetal distres bulgularında sezaryen doğumun daha

güvenli olduğu bildirilmektedir (74). Benzer şekilde Figueras ve Gratacós da, Doppler bulgularında kötüleşme izlenen olgularda sezaryen oranının artış gösterdiğini bildirmiştir (73). Çalışmamızda da FBK gebelikleri bu kriterlere göre sezaryene alınmıştır.

Yenidoğanların cinsiyet dağılımında erkek fetüsler çoğunluktadır. Literatürde erkek cinsiyetin FBK'ye karşı daha duyarlı olduğu ve kötü obstetrik sonuçlara daha yatkın olabileceği yönündeki bulgularla çalışma bulguları paralellik göstermiştir. Melamed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, erkek fetüslerin plasental rezervlerinin daha düşük olması nedeniyle intrauterin strese karşı daha hassas olduğu ve neonatal morbidite riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (24,97).

Gebelik haftası açısından doğumların yalnızca %51.2'si term olarak gerçekleşmiş, %48.8'inin preterm olduğu gözlenmiştir. Bu oran, çalışmadaki FBK'li gebeliklerde preterm doğumun neredeyse yarı yarıya gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Lee ve ark.'nın 2017 yılında INTERGROWTH-21st verileriyle yaptığı analizde, FBK'li gebeliklerde özellikle 34 hafta altındaki doğum oranlarının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir [31]. Çalışmamızda ekstrem preterm (<28 hafta) doğum oranı %3.6 olup, bu oran literatürde bildirilen %2–5 aralığındaki oranlarla benzerlik göstermektedir (39,98).

Özellikle geç preterm doğumların (%25.2) baskınlığı, son dönem literatürde FBK'ye yönelik doğum planlaması yaklaşımlarının bir yansımasıdır. ACOG'un 2021 tarihli 831 numaralı Obstetrik Uygulama Komitesi'nde endikasyon halinde iyatrojenik geç preterm doğum uygulaması önerilmiştir (81).

Çalışmamızda FBK tanısı alan olgularda yenidoğanların %53.6'sının YDYBÜ'ye yatırıldığı, neonatal ölüm oranının ise %4.0 olduğu saptanmıştır. Bu oranlar, FBK'nin perinatal dönemde ciddi morbidite ve mortalite riski barındırdığını göstermektedir. ACOG'un 2021 tarihli 227 numaralı Klinik Bülteni'ne göre, FBK'li gebeliklerde neonatal yoğun bakım ihtiyacı artmakta ve bu olguların özellikle erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal distres gibi nedenlerle sekonder komplikasyonlara daha açık olduğu belirtilmektedir (74). Bu çalışmada oluşturulan modellerden biri, FBK tanısı alan olgularda YDYBÜ ihtiyacını öngörmeye yönelik olarak geliştirilmiştir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyan yenidoğanlar arasında en sık gözlenen hastalık %31.2 oranıyla TTN olmuştur. Bu nedenle, çalışmamızda TTN'ye özgü ek bir model oluşturulmuş ve bu model YDYBÜ ihtiyacını öngören model ile karşılaştırılmıştır. TTN'den sonra en sık ikinci sırada, %15.6 oranında sepsis yer almıştır. Bu durum, FBK'li bebeklerin immünolojik yetersizlik ve pulmoner olgunlaşma gecikmesi gibi nedenlerle enfeksiyona ve solunum sıkıntısı ile giden hastalıklara daha yatkın olmasına bağlanmıştır (99). 2023 yılında Powell ve ark. tarafından yapılan çok değişkenli modellemeye dayanan analizde, FBK olan gebeliklerde sepsis ve TTN gibi morbiditelerin anlamlı derecede yüksek olduğu vurgulanmıştır (15).

Fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğan ölüm oranı %4.0 olup bu değer, literatürde bildirilen %2–6 aralığındaki oranlarla uyumludur. TRUFFLE çalışmasında, özellikle EO-FBK olgularında neonatal ölüm oranının anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve bu oranın %5.5 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir (39). Bizim çalışmamızdaki daha az saptanan %4.0'lık oran, populasyonumuzun büyük oranda LO-FBK olması ile ilişkilendirilebilir.

Fetal büyüme kısıtlılığı olan yendidoğanın NRP ihtiyacı da literatürdeki %3–7 aralığıyla paralellik göstermiştir (90). APGAR skorları düşük olan, hipoksiye maruz kalan ya da fetal distres bulguları izlenen olgularda resüsitasyon ihtiyacının daha sık olduğu bilinmektedir. Crowther ve arkadaşlarının yürüttüğü ACTOMgSO4 çalışmasında da, FBK'li ve preterm doğan bebeklerde yoğun bakım ve resüsitasyon ihtiyacının önemli oranda arttığı vurgulanmıştır (82). FBK'li olgularda neonatal dönemdeki en sık sorunlar arasında solunum sistemi bozuklukları (özellikle TTN), enfeksiyon (sepsis) ve NRP ihtiyacı öne çıkmakta olup bu durum FBK'nin yalnızca fetal değil aynı zamanda neonatal sağlık üzerinde de önemli etkiler oluşturduğunu göstermektedir (100). Neonatal mortaliteyi azaltmak için doğum zamanlamasının optimal belirlenmesi, antenatal kortikosteroid uygulamaları ve uygun doğum yeri seçimi kritik öneme sahiptir (86, 87).

Çalışmamızda neonatal ölüm gerçekleşen olgularla yaşamını sürdüren olgular karşılaştırıldığında, maternal yaş ve VKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, FBK'nin neonatal mortalite üzerinde maternal yaş ve VKİ parametrelerinin tek başına belirleyici olmayabileceğini göstermektedir. Nitekim Temming ve ark. da

benzer şekilde, erken dönemde gelişen FBK olgularında maternal yaşın neonatal mortalite ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (24). Ayrıca, bazı çalışmalarda yüksek maternal VKİ değerlerinin neonatal morbidite ve mortalite riskini artırabileceği bildirilmiş olsa da, Huo ve ark.'nın çok merkezli meta-analizinde, bu etkinin populasyona ve eşlik eden risk faktörlerine göre değişkenlik gösterebileceği vurgulanmıştır (101). Liu ve ark.'nın yaptığı sistematik derlemede de, yüksek maternal VKİ'nin neonatal asfiksi ve solunum sıkıntısı gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği, ancak neonatal mortaliteyle doğrudan bağının zayıf olabileceği ifade edilmiştir (102).

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısının konulduğu gebelik günü (gestasyonel haftanın gün cinsinden ifadesi), neonatal ölüm görülen grupta anlamlı derecede daha küçük çıkmıştır. Bu durum, EO-FBK'nin geç başlangıçlıya kıyasla daha olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkili olduğuna görüşünü desteklemektedir. PORTO çalışmasında da EO-FBK'nin neonatal mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (5). TRUFFLE çalışması kapsamında yapılan prospektif değerlendirmelerde, fetal izlem protokolleri uygulanmasına rağmen EO-FBK'de perinatal ölüm oranlarının %5.5'e kadar çıktığı vurgulanmıştır (39). Benzer şekilde Khalil ve ark., gestasyonel yaşa göre FBK tanısı alan bebeklerde, özellikle erken haftalarda ölü doğum ve neonatal ölüm riskinin anlamlı şekilde arttığını rapor etmiştir (103).

Hemoglobin, PLT, AST, ALT ve Cre düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmaması, FBK'ye eşlik eden neonatal mortalitenin sistemik maternal biyokimyasal parametrelerden çok fetal dolaşım ve oksijenizasyon ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Ancak, maksimum sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin neonatal ölüm görülen grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, preeklampsi ve hipertansif bozuklukların bu grupta daha fazla olduğunu göstermiştir. ACOG'un 2021 tarihli 227 numaralı Klinik Bülteni'nde de belirtildiği üzere, hipertansif bozukluklar FBK'ye eşlik ettiğinde fetal dolaşımı ve perinatal sağkalımı ciddi şekilde etkileyebilmektedir (74).

Abdominal çevre persentili açısından anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, TFA persentil değerinin neonatal ölüm görülen grupta anlamlı düzeyde düşük olması, fetal ağırlığın mortaliteyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hiersch ve Melamed'in fetal büyüme hızına ve vücut oranlarına ilişkin analizinde, TFA'nın fetal

beslenme yetersizliğinin erken bir göstergesi olabileceği ve perinatal sonuçlarla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (80). Ayrıca Sovio ve Smith tarafından bildirildiği üzere, gebelik sonuna yakın ölçülen TFA persentilinin neonatal morbidite ve mortaliteyi öngörmedeki doğruluğu yüksektir (104).

APGAR skorlarının 1. ve 5. dakikalarda anlamlı şekilde düşük olması ise, doğumda ciddi fetal distres bulgularının ve muhtemelen peripartum hipoksinin neonatal mortaliteyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. APGAR skorunun doğumdan hemen sonra neonatal sağkalımın en temel öngörücülerinden biri olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (90, 91). Bu durum, FBK'li bebeklerde doğum anındaki hızlı müdahale gereksinimini de vurgulamaktadır.

Çalışmamızda neonatal ölüm olan ve olmayan gruplar arasında gravida, parite, yaşayan çocuk ve abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, obstetrik anamnezdeki bu parametrelerin FBK'ye bağlı neonatal mortalite üzerinde doğrudan belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Önceden belirtildiği üzere Inácio ve arkadaşlarının 2019 tarihli çalışmasında da benzer şekilde, gebelik sayısı ve doğum sayısının FBK'ye bağlı perinatal sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (17). Öte yandan, bazı kaynaklar özellikle çoğul gebelikler ya da çok sayıda abortus öyküsünün, gebeliğin fizyolojik rezervlerini etkileyebileceğini ileri sürmekte, özellikle tekil gebe ve az riskli popülasyonlarda bu etki sınırlı kalmaktadır (105). Bu bağlamda, çalışmamızın popülasyonunun büyük oranda düşük riskli gebe grubundan oluşmuş olması, obstetrik öykü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olmasını açıklayabilir.

Bu çalışmada obstetrik öykü, sigara kullanımı, maternal hastalık varlığı ve üreme tekniği gibi faktörler ile neonatal ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, 2021 tarihli ACOG Practice Bulletin No. 227'de de maternal yaş, kronik hastalık öyküsü ve sigara kullanımının FBK ile ilişkili olduğu ancak bu parametrelerin doğrudan neonatal mortaliteyle birebir ilişkili olmadığı belirtilmiştir (74). Çalışmamızda IVF ile oluşan gebeliklerde neonatal ölüm saptanmamış olup bu bulgu, IVF gebeliklerinin yanlılık yaratabilmiş olan daha sıkı perinatal takibi nedeniyle oluşabilecek olası koruyucu etkilerle açıklanabilir (13).

Konjenital anomali varlığı neonatal ölüm görülen grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ve mevcut literatürle de uyumludur. Figueras ve Gratacós tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, konjenital anomalilerin FBK tanısı alan gebelerde neonatal ölüm oranını önemli düzeyde artırdığı gösterilmiştir (73). Ayrıca, prenatal genetik test sonuçlarının pozitif bulunması neonatal ölüm görülen grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, FBK olgularında genetik patolojilerin altta yatan etiyolojiyi oluşturabileceğini ve bu durumun neonatal prognozu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. PORTO çalışmasında da genetik anomali saptanan FBK olgularında neonatal mortalitenin anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir (5). Bununla birlikte, prenatal tanı ile saptanan yapısal ve kromozomal anomalilerin, özellikle EO-FBK olgularında daha sık görüldüğü ve neonatal mortalite riskini artırdığı bilinmektedir (106). Bizim çalışmamızda ise genetik test oranının düşük olması sebebiyle kıyaslama kısıtlı kalmış, özellikle EO-FBK'li fetüslerin çoğunluğunun genetik analizi aile reddi nedeniyle yapılmamıştır.

Çalışmamızda neonatal ölüm ile en güçlü ilişkili parametrelerin EO-FBK, anormal UAD bulguları, antenatal steroid ve magnezyum sülfat tedavisi gereksinimi, anhidramniyoz, DDA ve ekstrem preterm doğum olduğu saptanmıştır. Neonatal ölüm görülen grubun tamamının EO-FBK olması, bu fenotipin perinatal mortalite açısından taşıdığı yüksek riski vurgulamaktadır. Benzer şekilde, TRUFFLE çalışmasında da EO-FBK tanısı alan olgularda neonatal mortalite ve morbiditenin LO-FBK'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (39).

Umblikal arter PI'nın 95. persentil ve üstünde olması ile UAD'de ters akım varlığı gibi ağır Doppler bulgularının, özellikle EO-FBK olgularında neonatal ölüm riskini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (73,56,66). Çalışmamızda, neonatal ölüm görülen grupta ters akım oranı yüksek düzeyde saptanmış, bu bulgu Baschat ve arkadaşlarının 2003'teki analizinde tanımlanan "kritik perinatal sonuçlar için prediktif Doppler" yaklaşımıyla paralellik göstermiştir (68).

Antenatal steroid uygulaması, neonatal ölüm görülen grupta %60'tır; bu yüksek oranın temel nedeni, grubun tamamının EO-FBK olgularından oluşmasıdır. Bu, steroid uygulamasının 32 hafta altındaki yüksek riskli olgulara verildiğini ve bu gruptaki neonatal ölüm riskinin antenatal steroidin morbiditelere karşı koruyucu etkilerine rağmen zaten başından itibaren yüksek olduğunu ve bazı

durumlarda engellenemediğini düşündürmektedir. Mevcut literatürde de antenatal steroidin doğrudan mortaliteyi önleyici değil, daha çok solunum morbiditesini azaltıcı etki sağladığı bildirilmiştir (87,86). Magnezyum sülfat kullanımının da neonatal ölüm görülen grupta daha yüksek olması, benzer şekilde EO-FBK ve ciddi UAD anomali varlığı olan yüksek riskli gruba nöroprotekrif amaçla uygulandığını, ancak mortaliteyi tek başına engelleyemediğini göstermektedir (82,83,84).

Amniyotik sıvı indeksinin az olması, özellikle de anhidramniyoz varlığı, fetal hipoksi ve plasental yetersizliğin bir göstergesi olarak neonatal prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada anhidramniyoz oranı ölüm görülen grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır, bu bulgu Chauhan ve arkadaşlarının, düşük amniyotik sıvı hacminin artmış perinatal risk ile ilişkili olduğunu bildiren prospektif çalışmasıyla da uyumludur (92).

Neonatal ölüm oranı doğum ağırlığı 1000 gr altında olanlarda %60 kadar yüksek çıkmıştır. Bu durum, McIntire ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bildirilen düşük doğum ağırlığının artan neonatal mortaliteyle güçlü ilişkisi bulgusunu doğrulamıştır (78). Benzer şekilde, gebelik haftası ilerledikçe mortalite oranlarının azaldığı ve ekstrem preterm doğumların mortalite açısından en yüksek riskli grup olduğu da hem TRUFFLE hem de PORTO çalışmalarında açıkça ortaya konmuştur (39,5). Çalışmamızda EO-FBK varlığı, ağır Doppler bozuklukları (özellikle ters akım), prematürite, düşük doğum ağırlığı, anhidramniyoz ve bazı antenatal müdahalelerin, neonatal mortalite açısından belirleyici faktörler olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgular, mevcut uluslararası öneriler ve kılavuzlarla da uyumludur (74,22).

Çalışmamızda neonatal ölüm görülen grupta, NRP ve ciddi neonatal komplikasyonların (NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH) anlamlı düzeyde daha sık izlendiği görülmüştür. Bu bulgular, FBK ile komplike gebeliklerde ağır neonatal morbiditenin perinatal mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle NRP gereksiniminin neonatal ölüm görülen grupta %60 kadar yüksek bir oranla görülmesi, doğum sonrası kardiyopulmoner depresyonun önemli bir belirteci olarak dikkat çekmektedir. Literatürde benzer şekilde, FBK'ye eşlik eden fetal hipoksi ve plasental yetmezlik gibi durumların doğum sonrası resüsitasyon ihtiyacını ve buna bağlı mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (90,107). NEK, bronkopulmoner displazi, RDS ve IVH gibi komplikasyonların varlığı da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde neonatal

ölümlerle ilişkilendirilmiştir (109). Bu durum, özellikle düşük doğum ağırlığı ve erken gestasyon haftasına bağlı olarak gelişen immatüriteye işaret eder. McIntire ve arkadaşları, 1500 gram altındaki yenidoğanlarda IVH ve bronkopulmoner displazi gibi komplikasyonların artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (78). Aynı şekilde, Marret ve arkadaşlarının PREMAG çalışmasında da 33 hafta altında doğan bebeklerde IVH ve bronkopulmoner displazinin ölüme yol açan majör risk faktörleri arasında yer aldığı ifade edilmiştir (84). TTN'nin gruplar arasında anlamlı fark oluşturmaması, bu durumun sıklıkla geçici ve daha az ciddi bir solunum problemi olduğunu göstermektedir. TTN genellikle geç preterm veya term yenidoğanlarda da görüldüğünden FBK'ye spesifik bir belirteç olarak değerlendirilmemektedir (108). Mekonyum aspirasyon sendromu, kardiyak anomaliler, sepsis ve diğer az rastlanan neonatal hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bunun temel nedeni bu morbiditelerin göreceli olarak daha düşük insidansa sahip olması ve istatistiksel gücün yeterli olmaması olabilir. Ancak sepsis gibi enfeksiyöz komplikasyonların FBK ile birlikte görüldüğünde mortaliteyi artırabileceği daha büyük örneklemli çalışmalarda rapor edilmiştir (110). Çalışmamızda, neonatal ölümle en güçlü ilişkili parametrelerin NRP gereksinimi, IVH, RDS, bronkopulmoner displazi ve NEK gibi ağır neonatal komplikasyonlar olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular, TRUFFLE ve PORTO gibi büyük ölçekli çalışmalardaki verilerle uyumlu olup, FBK'li gebeliklerin multidisipliner takip ve yüksek donanımlı yenidoğan bakım merkezlerinde izlenmesini gerektirdiğini vurgulamaktadır (39,5,22).

Çalışmamızda, YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında; maternal yaş ve VKİ açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, maternal demografik özelliklerin doğrudan YDYBÜ gereksinimini belirlemede sınırlı rol oynadığını düşündürmüştür. Literatürde de benzer şekilde, maternal yaş ve VKİ'nin YDYBÜ ihtiyacını öngörmede zayıf prediktörler olduğu ifade edilmektedir (22,74). FBK tanı günü açısından ise anlamlı fark izlenmiş olup, YDYBÜ gereksinimi olan olgulara FBK tanısının daha erken haftalarda konulduğu görülmüştür. Bu bulgu, erken tanı alan olguların daha uzun süre izlenmesi ve yüksek risk grubuna dahil edilmesi nedeniyle YDYBÜ ihtimalinin artabileceğini göstermektedir. TRUFFLE çalışmasında da erken tanı alan EO-FBK olgularının ciddi neonatal sonuçlara ve YDYBÜ gereksinimine daha yatkın olduğu bildirilmiştir (39).

Biyokimyasal parametrelerden Cre düzeyleri YDYBÜ gereksinimi olan olgularda anlamlı derecede daha yüksektir. Bu durum, maternal renal perfüzyon bozukluğu ve buna bağlı olarak gelişen plasental yetmezlik ile ilişkili sistemik yanıtların göstergesi olabilir. Maternal vasküler hastalıklar ve renal yetmezlik gibi durumlar uteroplasental perfüzyonu daha ciddi etkileyerek FBK'lı fetüslerin YDYBÜ gereksinimini arttırmış olabilir (74). En yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin YDYBÜ gereksinimi olan grupta daha yüksek olması, gebelikte hipertansif hastalıkların FBK ile birlikte olduğunda YDYBÜ ihtiyacında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. ACOG'un 2021 tarihli 227 nolu Klinik Bülteninde de maternal hipertansiyonun fetal büyüme kısıtlılığı gelişiminde kritik bir etken olduğu ve bu gebeliklerin daha dikkatli izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (74).

Fetal biyometrik ölçümler açısından AC ve TFA persentil değerlerinin YDYBÜ grubunda anlamlı şekilde daha düşük olması, EO-FBK ya da şiddetli FBK'li fetüslerin doğum sonrası destek ihtiyacının arttığını göstermektedir. Hiersch ve Melamed, fetal abdominal büyümenin neonatal sonuçlar açısından önemli bir prediktör olduğunu belirtmiş ve düşük AC persentilinin neonatal morbiditeyle korele olduğunu ortaya koymuştur (80).

Apgar skorları incelendiğinde, YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında 1. ve 5. dakika medyan Apgar skorları benzer bulunmuştur. Ancak minimum değerler açısından dikkat çeken bir fark mevcuttur. YDYBÜ grubunda 5. dakika Apgar skoru en düşük 2 olarak kaydedilmişken, YDYBÜ olmayan grupta bu skor 0 olarak belirlenmiştir. YDYBÜ grubundaki bazı olgularda düşük Apgar skorlarının izlenmiş olması, bu yenidoğanların doğum sonrası daha kötü klinik başlangıca sahip olduğunu ve yoğun bakım desteğine daha fazla ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, YDYBÜ ihtiyacı olmayan gruptaki 0 değerinin istisnai bir durum olduğu ve genel dağılımı yansıtmadığı değerlendirilmiştir. Casey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük APGAR skorlarının neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90). APGAR skorunun prognostik değerine ilişkin güncel bulgular, özellikle FBK'li yenidoğanlarda doğum sonrası YDYBÜ riskinin belirlenmesinde bu skorların önemini teyit etmektedir (111).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, obstetrik öykü YDYBÜ grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde, önceden geçirilmiş gebelik komplikasyonlarının sonraki gebeliklerde FBK ve perinatal morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmişse de, bu ilişkinin YDYBÜ gereksinimi üzerine etkisi sınırlı kalabilmektedir (13,17). Sigara kullanım oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. Sigara kullanımı, fetal hipoksi ve plasental yetmezliğe yol açarak FBK gelişimini tetikleyebilmektedir; ancak bazı çalışmalarda düşük düzeyde sigara kullanımının neonatal yoğun bakım ihtiyacı üzerindeki etkisi belirgin olarak saptanamamıştır (22,74). Çalışmamızda maternal hastalık varlığı YDYBÜ grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, özellikle gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve diyabet gibi durumların intrauterin ortamı olumsuz etkileyerek fetüsün doğum sonrası destek gereksinimini artırabileceğini göstermektedir. ACOG'un 2021 tarihli 227 nolu Klinik Bülteni'ne göre, maternal sistemik hastalıkların fetal büyüme üzerine etkileri ciddi olabilir ve bu olgularda yoğun takip gereklidir (74). PORTO çalışmasında da maternal komorbiditelerin, özellikle hipertansif hastalıkların, neonatal morbidite riskini artırdığı bildirilmiştir (5).

Üreme teknikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, IVF gebeliklerinin artan kontrol ve izlem avantajlarıyla YDYBÜ ihtiyacında fark yaratmıyor olabileceğini düşündürmektedir. Plasenta yerleşim özelliklerinin UtA Doppler bulguları ve fetal büyüme üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar anterior plasentanın uterin arter direncini artırabileceğini bildirse de (94), bu bulgunun FBK gelişimi ve YDYBÜ gereksinimi üzerindeki etkisi konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Birçok çalışma, anterior ya da posterior yerleşimlerin uteroplasental perfüzyon ya da perinatal sonuçlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (41,42).

Konjenital anomali ve prenatal genetik test sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, YDYBÜ ihtiyacının daha çok gebelik seyri sırasında gelişen uteroplasental patolojilerle daha ilişkili olabileceğini ve yapısal/genetik nedenlerden ziyade hipoksik bozukluğun ön planda olduğunu desteklemiştir (74).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyan grupta EO-FBK oranının anlamlı derecede yüksek olması, EO- FBK'nin neonatal yoğun bakım gereksinimiyle LO-FBK'dan daha çok ilişkili olduğunu göstermektedir. TRUFFLE çalışması da benzer şekilde, EO-FBK'nin ciddi Doppler anormallikleri ve erken doğumla ilişkili olduğunu ve bu gruptaki olguların daha yüksek perinatal morbidite taşıdığını göstermiştir (39). UA PI'nin 95 persentil altında bulunma oranı YDYBÜ grubunda anlamlı şekilde daha düşüktür; bu durum uteroplasental perfüzyonun bozulduğu olgularda YDYBÜ gereksiniminin arttığını işaret eder. UA PI yüksekliği ve özellikle end-diyastolik akım kaybı, neonatal morbiditenin habercisi olarak kabul edilmekte olup bu bulgu, ACOG'un 2021 tarihli 227 nolu Klinik Bülteni'nde de vurgulanmıştır (74). DV'de ters a dalgası ve BKE bulgularının YDYBÜ grubunda daha sık saptanması, hemodinamik bozulmanın klinik yansımalarını desteklemektedir. Bu parametrelerin ilerleyici fetal dekompansasyonu yansıttığı daha önce FIGO ve ISUOG kılavuzlarında da bildirilmiştir (56,73). Antenatal steroid ve magnezyum sülfat uygulamalarının YDYBÜ grubunda anlamlı yüksekliği, bu gruptaki olguların daha yüksek prematürite riski ve nöroprotektif desteğe ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Cochrane veritabanında yapılan bir meta-analizde de, bu ajanların preterm olguların yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir (86,82,83). TİT'te protein pozitifliği ve 24 saatlik proteinüri düzeylerinin YDYBÜ grubunda daha yüksek olması, özellikle preeklampsi ile FBK birlikteliğinin neonatal morbidite üzerine etkisini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Mari ve arkadaşlarının çalışmasında da proteinüri varlığıyla fetal büyüme kısıtlılığı arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir (18). Amniyotik sıvı indeksinde oligohidramniyoz sıklığının YDYBÜ grubunda artmış olması, fetal kanlanma ve plasental disfonksiyona sekonder amniyotik üretimin azaldığını düşündürmektedir (92).

Düşük doğum ağırlığı 1500 g altında olan yenidoğan sayısı ve sezaryen oranının YDYBÜ grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup bu bulgular, intrauterin stresin sezaryen kararını ve neonatal destek ihtiyacını etkilediğini göstermektedir. ACOG'un 2021 bülteninde de fetal distres ve gelişme geriliği varlığında sezaryen oranlarının arttığı belirtilmiştir (74). Kız bebek oranının YDYBÜ grubunda anlamlı yüksekliği ise cinsiyetin fetal büyüme ve adaptasyon mekanizmaları üzerindeki etkilerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (112).

Gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde, oldukça ve ekstrem preterm doğum oranlarının YDYBÜ grubunda daha yüksek olması, neonatal destek gereksinimini artıran en belirgin faktörlerden birinin düşük doğum haftası olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, Melamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bulgularla paralellik göstermektedir; preterm doğumla birlikte YDYBÜ ihtiyacı, TTN, sepsis ve RDS gibi neonatal komplikasyonların da arttığı bildirilmiştir (88,84).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan bebeklerde ciddi neonatal komplikasyonların anlamlı düzeyde daha yüksek gözlenmesi, FBK'nin doğrudan perinatal morbiditeyi artırdığını desteklemektedir. Özellikle NEK, bronkopulmoner displazi, RDS ve IVH gibi komplikasyonların YDYBÜ grubunda %26.1 oranında görülmesi, bu bebeklerde organ immatüritesine ve hipoksik stresin artmış etkisine işaret eder. Figueras ve Gratacós tarafından geliştirilen evrelendirme sisteminde, bu tür neonatal sonuçların özellikle ileri evre FBK olgularında görüldüğü bildirilmiştir (73). TTN ve sepsis oranlarının YDYBÜ grubunda anlamlı yüksek bulunması, FBK'li bebeklerde immün yetmezlik ve akciğer matürasyonunun yetersizliğine dikkat çeker. Kardiyak malformasyon ve diğer nadir fakat ciddi neonatal hastalıkların YDYBÜ grubunda daha sık rastlanması, intrauterin stresin sistemik organ gelişimini de etkileyebileceğini veya bu patolojilerin FBK ile birlikte seyretmesine neden olan ortak patolojik mekanizma varlığını düşündürmektedir (41).

Bu çalışmada YDYBÜ ihtiyacını öngörmek amacıyla oluşturulan regresyon modelinde, doğum şekli, AC persentili ve doğum ağırlığı anlamlı prediktörler olarak belirlenmiştir. Modelin %38.7'lik açıklama oranı, perinatal morbiditeyi açıklamada sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, modelde yer almayan başka klinik veya biyolojik değişkenlerin de neonatal yoğun bakım ihtiyacında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Doğum şeklinin sezaryen olması, YDYBÜ ihtiyacını 2.445 kat artırıcı etki göstermiştir. ACOG ve SMFM kılavuzlarında, özellikle erken doğum ve FBK eşlikli olgularda sezaryen doğumun TTN ve YDYBÜ gereksinimiyle ilişkisini artırabileceği öne sürülmektedir (1,24). Sezaryen doğumun neonatal geçiş fizyolojisini olumsuz etkileyerek solunum sıkıntısı ve yoğun bakım ihtiyacını artırabileceği, literatürde defalarca vurgulanmıştır. Özellikle elektif sezaryenlerde doğum kanalından geçiş sırasında salınan katekolamin düzeylerinin daha düşük olması, akciğer sıvısının rezorpsiyonunu geciktirerek YDYBÜ gereksinimini

artırmaktadır (99). AC persentilindeki artışın YDYBÜ ihtiyacını azalttığı gözlemi, fetal abdominal büyümenin doğum öncesi yeterli beslenme ve plasental-perfüzyon göstergesi olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgu, Figueras ve Gratacós'un fetal gelişme potansiyelini yansıtan abdominal büyüklüğün, perinatal sonuçlarla pozitif ilişkili olduğunu belirttikleri çalışmalarıyla da paraleldir (73). Vergani ve arkadaşlarının 2010 yılında geç preterm ve term FBK olgularını içeren çalışmasında da, AC persentili neonatal morbiditeyi öngören başlıca parametrelerden biridir. Bu benzerlik, FBK tanısı alan gebeliklerde fetal biyometrik ölçümlerin perinatal sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynadığını vurgulamaktadır (15). Aynı şekilde doğum ağırlığındaki artışın YDYBÜ ihtiyacını azaltması, özellikle 2500 gr altındaki doğum ağırlığının neonatal morbidite riskini artırdığına dair birçok çalışma ile uyumludur (78, 113). Modelde cinsiyet ve maternal hastalık gibi bazı değişkenlerin yer almaması, bu faktörlerin çok değişkenli analizde etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak literatürde özellikle maternal diyabet, hipertansiyon ve preeklampsi gibi durumların YDYBÜ riskini bağımsız olarak artırabildiği de bilinmektedir (20, 33).

Sonuç olarak bu model, abdominal büyüme parametrelerinin, doğum ağırlığı ve şeklinin perinatal bakım planlamasında daha fazla dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

Nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, RDS ve IVH gibi ciddi neonatal komplikasyonları içeren modellemede, risk faktörleri olarak anne yaşı, TFA persentil değeri, doğum ağırlığı ve APGAR5. dakika skoru ön plana çıkmıştır. Bu bulgular, FBK olan fetüslerde, fetal rezervlerin sınırlı olması nedeniyle doğum sonrası adaptasyon sorunlarının daha sık gözlendiğini desteklemektedir. Modelde, anne yaşının her bir yıl artışıyla birlikte hastalık riskinin 1.078 kat artması, yaşla birlikte artan plasental disfonksiyon, endotel hasarı ve oksidatif stresin neonatal sonuçlar üzerindeki etkisinden kaynaklanmış olabilir. Bu bulgu, Figueras ve arkadaşlarının, ileri maternal yaşın, plasental yetmezliğe bağlı fetal morbidite riskini artırdığını gösteren çalışmalarıyla paralellik göstermektedir (73). TFA persantilindeki artışın koruyucu etki göstermesi, fetal büyüme paternlerinin neonatal sağlık üzerinde belirleyici olduğunu işaret etmektedir. Doğum ağırlığındaki her bir gramlık artışın hastalık riskini azaltması, özellikle 1500 gramın altındaki doğum ağırlıklarında morbiditenin keskin şekilde arttığını bildiren çalışmaları desteklemektedir. McIntire

ve arkadaşlarının 1999 tarihli klasik çalışmasında, 1500 gr altında doğan bebeklerde IVH, RDS ve NEK gibi komplikasyonların insidansının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (78). Modelde, APGAR 5. dakika skoru hastalık riskini artıran bir faktör olarak öne çıksa da klinik bağlam bakımından ve literatürle çelişkilidir. Bu durum, kompozit hastalık modellemesi için APGAR 5 skorunun etkisini doğru yönde gösterecek yeterli sayıda hastanın dahil edilmemesinden kaynaklı olabilir. ACOG'un 2021 tarihli kılavuzunda da APGAR skorunun neonatal morbidite öngörüsü açısından halen değerli bir araç olduğu ifade edilmektedir (74). APGAR skorundaki düşüklük, prematürite ve intrauterin hipoksinin dolaylı bir göstergesi olup, özellikle FBK'li bebeklerde beyin ve akciğer hasarı riskini artırmaktadır (91).

Modelin genel açıklama oranının %35.0 olarak bulunması, FBK'de neonatal morbiditeyi öngörmede incelediğimiz parametrelerden başka parametrelerin de bu durumla ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Son yıllarda geliştirilen çok parametreli prediktif modellerin yalnızca temel klinik verilerle sınırlı kalmaması, bunun yerine biyokimyasal belirteçler (PlGF, sFlt-1, PAPP-A gibi) (95, 96), Doppler ölçümleri, UtA PI değerleri, invaziv/non-invaziv genetik analizler, maternal inflamatuvar belirteçler (örneğin CRP, IL-6) ve proteinüri düzeyleri gibi parametreleri de kapsaması gerektiği vurgulanmaktadır (18,42 93). Ayrıca gebelik sürecinde erken dönemde uteroplasental perfüzyon bozukluklarının saptanması, DV akımı ve BKE gibi ileri Doppler parametrelerinin incelenmesi, özellikle EO-FBK olgularında doğum zamanlamasını yönlendirme açısından kritik öneme sahiptir (56, 73).

Son dönemde yapılan bazı ileri düzey analizlerde, fetal kalp atım variabilitesi, amniyotik sıvı hacmindeki değişim hızı, fetal cinsiyet, plasenta yerleşim yeri, hatta maternal mikrobiyota gibi non-konvansiyonel parametrelerin de perinatal sonuçları etkileyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle fetal cinsiyetin morbidite ve YDYBÜ ihtiyacını etkileyebileceğine dair veriler artmaktadır (94). Tüm bu göstergeler, FBK'ye bağlı neonatal risklerin öngörüsünde çoklu veri kombinasyonlarıyla oluşturulan algoritmaların daha güvenilir sonuçlar verebildiğini göstermektedir (98). Bu bütüncül yaklaşım, sadece bireysel risk faktörlerinin değil, parametreler arası etkileşimlerin de dikkate alındığı yeni nesil modellerin geliştirilmesini desteklemektedir.

Bu çalışmada yenidoğan morbiditelerinden en sık görünen TTN olgularını öngörmeye yönelik yapılan modellemede, anne yaşı, doğum zamanı, doğum ağırlığı ve APGAR 5. dakika skoru değişkenleri değerlendirilmiştir. Modelin genel açıklayıcılık oranı %23.6 olarak saptanmış olup, TTN gibi genellikle geçici ve multifaktöriyel bir neonatal solunum patolojisinin öngörülmesinde sınırlı prediktif güce sahip olduğu görülmektedir. Modelde, anne yaşının artışıyla birlikte TTN riskinde azalma saptanması, daha genç maternal yaş gruplarında TTN riskinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu durum, genç gebelerde fetal pulmoner maturasyon sürecinin daha yavaş ilerleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Ghidini ve arkadaşlarının çalışmasında, genç yaşta maternal popülasyonda preterm doğumla birlikte TTN insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (114). Doğum zamanının artışıyla birlikte riskin yükselmesi, TTN'nin post-term süreçte de önemli bir solunum problemi olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Literatürde, özellikle sezaryenle doğan ve 39. haftadan sonra doğan bebeklerde, akciğer sıvı rezorpsiyonunun gecikmesi sonucu TTN riskinin arttığı ifade edilmektedir (88, 115). Doğum ağırlığındaki her bir gram artışın TTN riskini çok hafif düzeyde olsa da azaltması, fetal ağırlığın daha iyi olduğu bebeklerde pulmoner adaptasyonun daha başarılı gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak bu etki, modelde olduğu gibi oldukça sınırlı düzeydedir. Ayrıca gebelik yaşındaki artışla ilgili olabileceğinden daha iyi akciğer maturasyonu ile de ilişkili olabilir. Bu bulgu, Melamed ve arkadaşlarının doğum ağırlığı ile TTN arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdikleri çok merkezli çalışmalarıyla da uyumludur [88]. APGAR skorları genellikle asfiksi, doğum travması veya ciddi hipoksiye bağlı morbiditeleri yansıtmakta olup, TTN gibi hızlı düzelen ve genellikle hafif seyirli durumlarda belirgin bir fark yaratmayabilir (91). Bu modelin %23.6'lık açıklama oranı, TTN gibi multifaktöriyel hastalıkların daha kompleks ve farklı prediktörlerle, örneğin sFlt1/PlGF oranı, sezaryen zamanlaması ve maternal kortikosteroid kullanımı gibi değişkenler eklenerek daha güçlü şekilde modellenebileceğini göstermektedir (93, 115).

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında; göreceli geniş ve homojen bir örneklem büyüklüğüne sahip olmuş olması, EO ve LO-FBK olgularının karşılaştırmalı olarak incelenmiş olması; klinik, biyokimyasal ve Doppler parametrelerinin bütüncül şekilde değerlendirilmiş olması, neonatal morbidite ve mortalitenin çok değişkenli modellerle

analiz edilmiş olması yer almaktadır. Ayrıca, hem demografik hem obstetrik hem de Doppler ve rutin biyokimyasal parametrelerin çok yönlü olarak ele alınması, çalışmanın klinik uygulama açısından yol gösterici nitelikte olmasını sağlamıştır. Çok değişkenli analiz yöntemlerinin uygulanması ise olası karıştırıcı faktörlerin etkisini minimize etmede önemli bir avantaj olmuştur. Neonatal ölüm ve YDYBÜ ihyitacı gibi iki ayrı sonucun incelenmiş olması, FBK'da klinik yansımaya neden olan klinik faktörleri daha net ortaya koymuştur. Doppler bulguları, proteinüri ve biyokimyasal değişkenler gibi özgül parametrelerin dahil edilmesi ise özellikle erken tanı ve yönetim açısından katkı sunmuştur.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Retrospektif olması nedeniyle yeterli sayıda neonatal ölüm sayısına ulaşılamamış olup, neonatal ölümle ilgili model kurulamamıştır. Prenatal genetik test oranının çok düşük olması nedeniyle, genetik hastalıkların etkisi yeterince gösterilememiştir. Ek olarak, çalışmada modelin açıklayıcılık oranının görece düşük kalması, başka önemli prediktörlerin eksik kaldığını düşündürmektedir. Doğum sonrası uzun dönem nörogelişimsel sonuçların izlenmemiş olması, FBK'nin ileriye dönük etkilerini değerlendirme ve modellenme açısından bir eksiklik oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmada gönüllülerin sosyodemografik verilerin eksikliği, sFlt-1/PlGF gibi biyobelirteçlerin dahil edilemeyişi, uzun dönem neonatal izlem verilerinin bulunmayışı ve tek merkezli yürütülmüş olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlayan unsurlar arasında yer almıştır. Nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, RDS ve IVH gibi ciddi neonatal komplikasyonları içeren modellemede, APGAR 5. dakika skorunun hastalık riskini artıran bir faktör olarak öne çıkması skorun etkisini doğru yönde gösterecek yeterli sayıda hastanın dahil edilmemesinden kaynaklı olabileceğinden klinik bağlam bakımından ve literatürle çelişkili olup çalışmanın sınırlılıkları arasındadır. Tüm bu yönleriyle çalışma, FBK'ye bağlı neonatal risklerin daha iyi anlaşılmasına katkı sunmakla birlikte, ileriye dönük çok merkezli, prospektif ve biyobelirteç temelli daha çok parametreyi modellemeye dahil edecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, FBK'lı gebeliklerde neonatal mortalite, morbidite ve YDYBÜ ihtiyacını öngörmeye yarayan modellerin oluşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmada kullanılan parametrelerden EO-FBK, ters umblikal arter akımı, anhidramniyoz, DDA ve ekstrem preterm doğum parametrelerinin neonatal ölüm ile ilişkili olduğu belirlenmişse de, çalışmada yer alan FBK'lı yenidoğanlarda ölüm sayısının az olması nedeniyle anlamlı model oluşturulamamıştır. Yine de, neonatal ölümle sonuçlanan tüm olguların EO-FBK grubunda yer alması, bu alt grubun perinatal mortalite açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir.

Neonatal yoğun bakım ihtiyacının öngörülmesinde, düşük TFA ve AC persentilleri, düşük APGAR skorları, yüksek maternal kan basıncı ve Cre düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve modellemeye alınmıştır. Ayrıca TTN ile NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH gibi neonatal morbiditeler için ayrı modeller üzerine çalışılmış olup TTN için etkili bir model kurulamamış; NEK, bronkopulmoner displazi, RDS, IVH morbiditeleri için en anlamlı risk faktörleri maternal yaş, TFA persentili, doğum ağırlığı ve APGAR 5. dakika skoru olarak belirlenmiştir. Ancak modellemelerin açıklayıcılık düzeyleri istenen yeterlilikte saptanamamıştır.

Elde edilen sonuçlar, FBK tanısı alan gebeliklerin doğum zamanlaması ve doğum şekli gibi yönetim süreçlerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini ortaya koymaktadır. Erken tanı, dikkatli izlem, zamanında müdahale ve uygun doğum yeri planlaması gibi önlemler, FBK'ye bağlı neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmada kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, bu çalışmada önerilen öngörü modellerinin klinik pratikte kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi ve FBK'da neonatal ölüm modellemesi yapılabilmesi için, ileriye dönük daha büyük örneklemli ve çoklu ek parametreleri değerlendiren prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1) Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM). Elektronik adres: pubs@smfm.org , Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Maternal-Fetal Tıp Derneği Danışma Serisi #52: Fetal büyüme kısıtlılığının tanısı ve yönetimi: (Klinik Kılavuz Numarası 3'ün yerini alır, Nisan 2012). Am J Obstet Gynecol 2020; 223:B2.

2) Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, ve diğerleri. Fetal büyüme kısıtlılığının fikirbirliği tanımı: bir Delphi prosedürü. Ultrason Obstet Gynecol 2016; 48:333.

3)Lees CC, Stampalija T, Baschat A, ve diğerleri. ISUOG Uygulama Kılavuzları: gebelik yaşına göre küçük fetüs ve fetal büyüme kısıtlılığının tanısı ve yönetimi. Ultrason Obstet Gynecol 2020; 56:298.

4) Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction:Considerations for translational medicine. 2015 Jun;36(6):623-30.

5)Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Feb 11;14:63.

6)Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). Am J Obstet Gynecol. 2020 Oct;223(4):B2-B17.

7)Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jan;182(1 Pt 1):198-206.

8)Nardozza L, Zamarian A, Araujo Júnior E. New Definition of Fetal Growth Restriction: Consensus Regarding a Major Obstetric Complication. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017;39(07):315-6.

9)Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book: Elsevier Health Sciences; 2016.

10)Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. Medicine (Baltimore). 2014 Dec;93(27):e210.

11) Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. Pediatrics. 1990 Nov;86(5):707-13.

12) Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. J Pediatr. 1978 Jul;93(1):52-6.

13)Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, Rampersad RM, Macones GA, Tuuli MG, Cahill AG. Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. Obstet Gynecol. 2017 Oct;130(4):865-869.

14) Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):485-503. doi:10.1093/humupd/dms018.

15)Powel JE, Zantow EW, Bialko MF, Farley LG, Lawlor ML, Mullan SJ, Vricella LK, Tomlinson TM. Predictive index for adverse perinatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Mar;61(3):367-376.

16)Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, Pezzullo J. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Aug;36(2):166-70.

17)Inácio QAS, Araujo Júnior E, Nardozza LMM, Petrini CG, Campos VP, Peixoto AB. Perinatal Outcomes of Fetuses with Early Growth Restriction, Late Growth Restriction, Small for Gestational Age, and Adequate for Gestational Age. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019 Dec;41(12):688-696. doi: 10.1055/s-0039-1697987. Epub 2019 Dec 19.

18)Mari G,Hanif F, Kruger M. Preeklampsili ve preeklampsisiz gebeliklerde IUGR'deki kardiyovasküler değişikliklerin dizisi. Prenat Diagn 2008; 28:377.

19)Hugh O,Williams M, Turner S, Gardosi J. Büyüme Değerlendirme Protokolü'nün uygulanmasına göre 2008'den 2017'ye İngiltere'de ölü doğumların azaltılması: 10 yıllık nüfusa dayalı kohort çalışması. Ultrason Obstet Jinekoloji 2021; 57:401.

20)Lappen JR, Myers SA. Fetal ağırlığın tahmininde sistematik hata ve fetal büyüme kısıtlamasının hafife alınması. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:477.

21)Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. Fetal büyümenin rahim içi analizi: bir sonografik ağırlık standardı. Radyoloji 1991; 181:129.

22) Fetal Büyüme Kısıtlaması: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 227. Obstet Gynecol 2021; 137:e16.

23) Blue NR, Mele L, Grobman WA, et al. Predictive performance of newborn small for gestational age by a United States intrauterine vs birthweight-derived standard for short-term neonatal morbidity and mortality. Am J Obstet Gynecol MFM 2022; 4:100599.

24) Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Hod M, Yogev Y**.** Fetal gender and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):938–942.

25) Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. J Pediatr 2018; 196:71.

26) Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition.J Perinat Med. 1974;2(3):147-60.

27) Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 1971 Jan 1;109(1):166-76.

28) Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. Obstet Gynecol 1982; 59:624.

29) Kaufman P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia Biology of Reproducion 2003;69:1–7.

30) Dekker GA. Sibai BM. Low- dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms and clinical trials. Am J Obstet Gynecol 1993;168:214- 227.

31) Lee AC, Kozuki N, Cousens S, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. BMJ 2017; 358:j3677.

32) Black RE. Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2015; 81:1.

33) Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B. Fetal growth restriction: mechanisms, diagnosis, and management. Maternal-Fetal Medicine. 2022;4(3):175–184.

34) Moore LG, Charles SM, Julian CG. High-altitude residence and pregnancy: mechanisms of fetal growth restriction. Front Physiol. 2023;14:11061758.

35) Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The WHO multicentre growth charts. PLoS Med. 2018;15(1)

36) Selling KE, Carstensen J, Finnstrom O, et al. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother- offspring pairs. BJOG. 2006;113:430-440.

37) Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, Second Edition.

38) Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. J Pregnancy. 2011;2011:640715.

39) Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:400–8.

40) Mateus J, Newman RB, Zhang C et al. Fetal growth patterns in pregnancy-associated hypertensive disorders: NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):635.e1-635.e16.

41) Salafia CM, Zhang J, Charles AK, et al. Placental characteristics and birthweight. Pediatr Dev Pathol. 2008;11(4):300–308.

42) Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. Placenta. 2008;29 Suppl A:S86-91.

43) 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):569-581.

44) Griffin M, Seed PT, Webster L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. Ultrasound Obstet Gynecol . 2015 Aug;46(2):182-90.

45) Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J et al. sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. Pregnancy Hypertens . 2018 Oct;14:79-85.

46) Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol . 2018 Nov;52(5):631-638.

47) 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 Feb;38(1):32-40.

48) Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002;99(3):490–496.

49) Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. J Perinat Med. 2010;38(3):239–246.

50) Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. PLoS Med. 2014;11(4):e1001633.

51) Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. Pediatrics. 2005;115(1):121–128.

52) Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. Acta Obstet Gynecol Scand . 1998 Jul;77(6):643-8.

53) Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. Am J Obstet Gynecol . 1977 Aug 15;128(8):881-92.

54) Obstetrics:normal and problem pregnancies seventh edition Gabbe.

55) Sovio U, Smith GCS.Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile. Am J Obstet Gynecol . 2021 Mar;224(3):292.e1-292.e19.

56) Bhide A, Acharya G, Baschat A et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Aug;58(2):331-339.

57) Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol . 1980 Sep;87(9):780-5.

58) Gosling RG, Dunbar G, King DH et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. Angiology . 1971 Jan;22(1):52-5.

59) Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1988 Mar;27(3):187-96.

60) Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Jul;8(1):23-6.

61) Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 15;2015(4):CD001450.

62) Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol. 1985 Jan;92(1):31-8.

63) Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 May;17(5):416-20.

64) Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Mar;29(3):310-6.

65) Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ Jr et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. Am J Obstet Gynecol. 2007 Nov;197(5):526.e1-4.

66) Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001.

67) Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Sep;38(3):295-302.

68) Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Sep;22(3):240-5.

69) O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2017 Jun; 49(6):751-755.

70) Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Aug;12(2):78-88.

71) Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. Ultrasound Med Biol . 1990;16(5):449-58.

72) Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. BMJ. 1988 Oct 22;297(6655):1026-7.

73) 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.

74) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 227: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2021;138(2):e34–e52.

75) Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol . 2002 Mar;19(3):225-8.

76) Figueras F, Eixarch E, Meler E, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol . 2008 Jan;136(1):34-8.

77) Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6):539.e1-7.

78) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med . 1999 Apr 22;340(16):1234-8.

79) Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. Am J Obstet Gynecol 2012 Oct;207(4):318.e1-6.

80) Hiersch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. Am J Obstet Gynecol . 2018 Feb;218(2S):S700-S711.e1.

81)American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstet Gynecol. 2021 Jul 1;138(1):e35-e39.

82) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Nov 26;290(20):2669-76.

83) Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):895-905.

84) Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C et al. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Mar;36(3):278-88. French.

85) Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V et al; PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG. 2007 Mar;114(3):310-8.

86) McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 25;12(12):CD004454.

87) Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol. 2017 Aug;130(2):e102-e109.

88) Melamed N, Shah J, Soraisham A et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1377-1384.

89) Verdurmen KM, Renckens J, van Laar JO, Oei SG. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: a systematic review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 2013 Dec;68(12):811-24.

90) Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):467-71.

91) APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7.

92) Chauhan, S. P., Sanderson, M., Hendrix, N. W., Magann, E. F., & Devoe, L. D. (2007). Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(3), 294.e1–294.e10.

93) Zhang Y, Li H, Zhao X, et al. Perinatal outcomes of fetal growth restriction in primigravid versus multigravid women: A multicenter retrospective analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(5):1020–1027.

94) Keidar K, Valsky DV, Hochner-Celnikier D, Yagel S. The influence of placental location on uterine artery Doppler indices and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(9):1387–1392.

95) Ghidini A, Locatelli A. Umbilical artery Doppler in normal and growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004;31(1):149–162.

96) Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(2):111–118.

97) Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Yogev Y. "The association between fetal gender and pregnancy outcome in twin gestations." Obstet Gynecol. 2011;118(5):1023–1030.

98)Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. "Impact of fetal growth restriction on morbidity and mortality among very preterm singletons: a population-based study." BJOG. 2010;117(9):1128–1135.

99)Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. 2016;594(4):807-823.

100) Mulligan R, Wheeler R, McKinlay CJD, et al. Predictors of adverse neonatal outcome in fetal growth restriction: an individual patient data meta-analysis. BJOG. 2021;128(6):1043–1052.

101) Huo, N., Zhang, K., Lin, W., et al. (2021). Association of Maternal Body Mass Index With Risk of Infant Mortality. Frontiers in Pediatrics, 9, 650413.

102) Liu, L., Ma, Y., Wang, N., et al. (2019). Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth, 19, 105.

103) Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, et al. Risk of stillbirth in relation to fetal growth restriction and gestational age in singleton pregnancies. BJOG. 2021;128(5):754–762.

104)Sovio U, Smith GCS. Predictive accuracy of estimated fetal weight percentile for adverse perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(3):292.e1–292.e19.

105) Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of severe maternal morbidity among preterm and term deliveries in Canada. JAMA. 2014;311(23):2437–2445.

106) Sanz-Cortes M, Figueras F, Crispi F, Bargallo N, Gratacos E. Brain cortex changes in growth-restricted fetuses assessed by MRI at 37 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(5):453.e1–453.e8.

107) Gaccioli F, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFlt-1/PlGF ratio in nulliparous women: A prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(8):569-581.

108) Baschat AA. Neuroprotection in fetal growth restriction: a new frontier in obstetric research. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(3):173-174.

109) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 update. Neonatology. 2022;119(6):614–634.

110) Bell MJ. Necrotizing enterocolitis. Ann N Y Acad Sci. 2006;1076:87–94.

111) Low JA, Victory R, Derrick EJ. Predictive value of the 5-minute Apgar score for survival and intact neurologic development. Am J Obstet Gynecol. 1998;178(5):1029–34.

112) Clifton VL. Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. Placenta. 2010;31 Suppl:S33–S39.

113)Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014 Sep 6;384(9946):857-68.

114) Ghidini A, Spong CY, Spinnato JA. Neonatal respiratory morbidity in late preterm and term infants born to young mothers. J Perinat Med. 2016;44(6):683–689.

115) Dani C, Bresci C, Poggi C. Neonatal respiratory morbidity in late preterm and term infants born by elective cesarean section at different gestational ages. Early Hum Dev. 2019;138:104852.