

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEÇ BAŞLANGIÇLI VE YAPISAL GELİŞME GERİLİĞİ
İZLENEN FETÜSLERDE DOPPLER VE KARDİYAK
VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**PERİNATOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

Dr. EZGİ TURGUT

**ANKARA
2020**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PERİNATOLOJİ BİLİM DALI**

**GEÇ BAŞLANGIÇLI VE YAPISAL GELİŞME GERİLİĞİ
İZLENEN FETÜSLERDE DOPPLER VE KARDİYAK
VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**PERİNATOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

Dr. EZGİ TURGUT

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. DENİZ KARÇAALTINCABA**

**ANKARA
2020**

Bu tez Gazi Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yandal asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, en sıkıntılı zamanlarda dahi yanımda olan kıymetli Bölüm Başkanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Merih Bayram'a

Tez hazırlığı ve her türlü bilimsel çalışmada desteğini veren, eğitimimde katkısı büyük, kritik vakalarda tecrübelerini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Deniz Karçaaltıncaba'ya,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim sırasında emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeki Taner ve Prof. Dr. Tuncay Nas'a,

Klinikte birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Pınar Çalış, Uzm. Dr. Halis Özdemir'e, Uzm. Dr. Gökçe Turan'a ve Uzm. Dr. Ayla Eser'e,

Tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca başarılı olmamda en önemli katkıyı veren annem, babam ve kardeşime,

Son olarak iyi ve kötü günlerimde yanımda olan sevgisiyle, varlığıyla banan güç veren eşim Ali İmran Turgut'a sabır ve destekleri için,

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ezgi TURGUT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fetal Gelişim Geriliği.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.2. SGA / Erken ve Geç Fetal Gelişim Geriliği	3
2.3. Etiyopatogenez	7
2.3.1. Fetal sebepler.....	7
2.3.2. Maternal sebepler	8
2.3.3. Plasental sebepler	8
2.4. Fizyopatoloji.....	10
2.5. Doppler Bulguları.....	12
2.5.1. Umbilikal arter doppleri	13
2.5.2. Middle serebral arter doppleri	15
2.5.3. Serebroplasental doppler oranı	15

2.5.4. Ductus venosus doppleri.....	16
2.5.5. Uterin arter doppleri	18
2.5.6. Aortik istmus doppleri.....	18
2.6. Fetal Gelişim Geriliğinde Kardiyak Fonksiyon	19
2.6.1. Vasküler değişim	20
2.6.2. Kardiyak morfoloji	21
2.6.3. Sistolik fonksiyon.....	22
2.6.4. Diyastolik fonksiyon	23
2.6.5. Miyokard performans indeksi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Ultrasonografik Değerlendirme ve Hastaların Gruplandırılması	27
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Atriyal kasılma
AC	Abdominal çevre
Ang-1	Anjiyopoietin 1
Ang 2	Anjiyopoietin 2
AoI	Aortik istmus
C/S	Sezaryen
cm	Santimetre
CPR	Serebroplasental oran
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktörü
CTR	Kardiyotorasik oran
DV	Duktus venosus
E	Erken diyastol
EDD	End diyastolik diameter
EFW	Fetal tahmini ağırlık
ET	Ejeksiyon süresi
FGR	Fetal gelişim geriliği
ICT	İzovolümetrik kasılma süresi
IRT	İzovolümetrik gevşeme süresi
LV	Sol ventrikül
MAPSE	Mitral anüler plan sistolik değişimleri
MCA	Middle serebral arter
mm	Milimetre
MPI	Miyokard performans indeksi
PE	Preeklampsi
Per	Persentil
PI	Pulsatilite indeksi
PROKR1	Prokinetikin reseptörü
PW	Pulse dalga
RDS	Respiratuvar distres sendromu

RI	Rezistans indeksi
RV	Sağ ventrikül
s	Saniye
S/D	Sistolik-diyastolik akım hızı oranı
sFlt-1	Soluble fms benzeri tirozin kinaz-1
SGA	Gebelik yaşına göre küçük fetüs
TAPSE	Triküspit anüler plan sistolik değişimleri
UA	Umbilikal arter
Ut-A	Uterin arter
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YYB	Yenidoğan yoğun bakım

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Literatürde fetal büyüme kısıtlaması tanımı.....	6
Tablo 2. FGR nedenleri	9
Tablo 3. Çalışma grubunun genel özellikleri.....	37
Tablo 4. Doppler verileri	38
Tablo 5. Fetal kardiyak yapısal bulgular	39
Tablo 6. Sağ ve sol kardiyak yapısal verilerin oranlarının karşılaştırılması	40
Tablo 7. Fetal kardiyak fonksiyonel bulgular	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Umbilikal arter Doppler değerlendirmesi	14
Şekil 2.	Duktus venosus Doppler değerlendirmesi	17
Şekil 3.	Aortik istmus Doppler değerlendirilmesi.....	19
Şekil 4.	Fetal kalbin apikal dört odacıklı görünümünde, M-modu serbest ventriküler duvar ile atriyoventriküler kapak arasına yerleştirilerek hesaplanır. MAPSE (5,7 mm); T = TAPSE (5,9 mm).....	23
Şekil 5.	Mitral kapak seviyesinde pulse Doppler ile E/A oranının değerlendirilmesi	24
Şekil 6.	Aortik istmus Doppler ölçümü	28
Şekil 7.	Duktus venosus Doppler ölçümü	28
Şekil 8.	Fetal kardiyak dört kadrant kesitinde atriyoventriküler kapak (Triküspit ve Mitral) ölçümleri, sağ ve sol EDD (end diastolik diameter), sağ ve sol ventrikül base-apex ölçümler.....	29
Şekil 9.	Triküspit ve Mitral kapakta pulse Doppler ile E ve A dalgaları ve E/A oranı ölçümü	29
Şekil 10.	Kalbin dört kadrant görünümünde TAPSE ölçümü.....	29
Şekil 11.	Pulse Doppler imleci aort çıkışı ve mitral kapakların arasına yerleştirilerek alınan trasede ICT, ET ve IRT ölçümü. MPI, (ICT + IRT)/ET formülü ile hesaplanmaktadır.	30

ÖZET

Amaç: FGR ve SGA izlenen fetüslerin Doppler parametrelerini ve kardiyak yapısal ve fonksiyonel bulgularını değerlendirmek gebelik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Prospektif kohort çalışma olarak dizayn edildi. Gazi Üniversitesi Hastanesine takip olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Gebeler fetal ağırlık, CPR oranı ve uterin arter Doppler verilerine göre gruplara ayrılmıştır. Fetal ağırlığın 3 p altında olduğu ve/veya fetal ağırlığın 3-10 p arasında olup beraberinde CPR <5p veya uterin arter PI >95 p saptandığı grup FGR; fetal ağırlık 3-10 p arasında olup beraberinde CPR ve uterin arter PI değerlerinin normal saptandığı grup SGA ve fetal ağırlığın 10 p üzerine saptandığı kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Fetal kardiyak ultrasonografik değerlendirme tüm gebelere 36. gebelik haftasında yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 73 hasta dahil edildi. Ortalama yaş kontrol grubunda 29 ± 5 ; SGA grubunda 26 ± 4 ve FGR grubunda 28 ± 5 idi ($p=0,59$). Doğum ağırlıkları sırasıyla kontrol grubunda 3320 ± 318 , SGA grubunda 2524 ± 143 ve FGR grubunda 2287 ± 205 ($p<0,001$) olup tüm grupların birbiri arasında anlamlı fark mevcuttu. YYB ihtiyacı kontrol grubunda 1(%3) hastada, SGA grubunda 2 (%10) ve FGR grubunda 12 (%60) hastada mevcuttu ($p<0,001$). FGR grubunda YYB ihtiyacı SGA ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. DV PI ve Aortik istmus PI değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,836$, $p=0,937$). Kardiyotorasik oran hem FGR hemde SGA grubunda kontrol grubundan yüksek saptandı ($p=0,005$, $p=0,001$). Sağ sferik indeksler gruplar arasında benzerdi ($p=0,856$) ancak sol sferik indeksi FGR grubunda kontrole kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,046$). FGR grubunda SGA ve kontrol grubuna kıyasla sol ventrikül duvar kalınlığında anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,019$, $p=0,006$). Sağ/sol ventrikül duvar kalınlığı oranı FGR de hem kontrol hem de SGA grubuna kıyasla artmıştır ($p<0,001$, $p=0,021$). Triküspit ve mitral kapak oranları FGR de anlamlı olarak SGA ve kontrol grubundan düşüktür ($p=0,039$ ve $p=0,034$). Fetal kardiyak fonksiyonel

bulgular karşılaştırıldığında aort ve pulmoner maksimal hız benzer saptanmıştır (p=0,649, p=0,173). LVOT MPI, ICT ve IRT FGR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir (p=0,002, p=0,017, p=0,038). Triküspit ve mitral E/A oranı benzerdir (p=0,101, p=0,586). TAPSE değeri gruplar arasında benzer (p=0,146) iken MAPSE değeri FGR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktür (p=0,024).

Sonuç: Kardiyak yapısal ve fonksiyonel değerlendirmede hem normale kıyasla hem de SGA ya kıyasla geç başlangıçlı FGR grubunda doğum zamanlaması ve kötü perinatal sonuçların önlenmesi konusunda yardımcı olabilecek erken kardiyak fonksiyon bozuklukları izlenmiştir. Triküspit kapak ölçümü, sağ base apex boyutu, triküspit/mitral kapak oranları ve sol sferisite indeksinde sadece FGR'de azalmıştır. Bunlar sağ kalbin yüksek dirençle maruz kalması ile ilişkili olabilir. FGR'de artmış volüme sekonder olduğu düşünülen sol ventrikül duvar kalınlıkları ince olarak bulunmuş, sağ/sol ventrikül duvar kalınlığı oranında artış izlenmiştir. Bu durumun beyin koruyucu etkinin bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. FGR grubunda sol kalpte sistolik fonksiyonun bir göstergesi olan Mapse değerinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiş, sağ kalpte ise bu durum gösterilememiştir. FGR'de MPI, ICT, IRT belirgin olarak artmıştır. FGR ve SGA ayırımında artmış MPI belirlenmesi potansiyel bir ayırıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Fetal gelişim geriliği, duktus venosus Doppler, aortik istmus Doppler, fetal kardiyak morfoloji, fetal kardiyak fonksiyon

SUMMARY

Objective: To compare the Doppler parameters and cardiac structural and functional findings of fetuses with FGR and SGA.

Method: It was designed as a prospective cohort study. Pregnant women who were followed in Perinatology department of Gazi University Hospital was included in this study. Pregnant women are divided into three groups according to fetal weight, CPR rate and uterine artery Doppler. Pregnant patients whose fetal weight were below 3 p and / or fetal weight between 3-10 p and CPR <5p or uterine artery PI > 95 p were included in FGR group; and those whose CPR and uterine artery PI values were found to be normal and fetal weight were 3-10 p were included in SGA group. Fetal weight which were above 10 p were included in the control group. Fetal cardiac ultrasonographic Doppler was performed to all pregnant women at 36 weeks of gestation.

Results: 73 patients were included in the study. Average age in control group was 29 ± 5 ; 26 ± 4 in the SGA group and 28 ± 5 in the FGR group respectively ($p=0,59$). Birth weights were 3320 ± 318 in the control group, 2524 ± 143 in the SGA group, 2287 ± 205 in the FGR group, respectively ($p<0,001$) and there was significant difference between each groups. There were 1 (3%) patients in the control group, 2 (10%) in the SGA group and 12 (60%) in the FGR group who needed NICU ($p<0,001$). In the FGR group NICU requirement was significantly higher compare to SGA and control group. There was no difference between the groups in terms of DV Doppler PI and Aortic isthmus Doppler PI ($p=0,836$, $p=0,937$). Cardiothoracic ratio was found to be higher in FGR and SGA group than control group ($p = 0.005$, $p = 0.001$). The right spherical indices were similar between the groups ($p = 0.856$), but the left spherical index in FGR was found to be lower than the control ($p = 0.046$). There was significant decrease in the left ventricular wall thickness in FGR group than SGA and control groups ($p=0,019$, $p=0,006$). The right / left ventricular wall ratio increased in FGR compare to control and SGA ($p = 0.021$ and $p <0.001$).

Tricuspid and mitral valve ratios were significantly lower in FGR than the SGA and control groups ($p = 0.039$ and $p = 0.034$). When fetal cardiac functional findings were compared, aorta and pulmonary maximal velocity were similar ($p=0,649$, $p=0,173$). LVOT MPI, ICT and IRT were significantly higher in the FGR group compared to the control group ($p=0,002$, $p=0,017$, $p=0,038$). Tricuspid and mitral E/A ratio were similar ($p=0,101$, $p=0,586$). While the TAPSE values were similar between the groups ($p = 0.146$), the MAPSE value was significantly lower in the FGR group control unit ($p = 0.024$).

Conclusion: In cardiac structural and functional evaluation, both compared to normal and SGA, some early findings of cardiac dysfunction were found in the late onset FGR group which may help in the timing of delivery and prevention of poor perinatal outcomes. Tricuspid valve measurement, right base apex size, tricuspid / mitral valve ratios and left sphericity index decreased only in FGR which may be related to the high resistance of the right heart. Considered to be secondary to the increased volume in FGR; left ventricular wall thicknesses were found to be thin, and an increase in the ratio of right / left ventricular wall thickness was observed. This situation is thought to be an indicator of brain protective effect. In the FGR group, Mapse value, which is an indicator of systolic function in the left heart, was found to be significantly decreased, but this effect was not shown in the right heart. MPI, ICT, IRT were significantly increased in FGR. Increased MPI may be used in the differentiation of FGR and SGA.

Key words: Fetal developmental retardation, ductus venosus Doppler, aortic isthmus Doppler, fetal cardiac morphology, fetal cardiac function

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artmış fetal mortalite ve morbidite ile ilişkili obstetrik sorunlardan fetal gelişim geriliğini büyüme potansiyeline ulaşmış yapısal olarak gebelik haftasına göre küçük fetüslerden ayırmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Doppler incelemeleri, biyokimyasal parametreler ayırırda kullanılmıştır.

Umbilikal arter, MCA, CPR değerdendirmeleri pek çok çalışmada hem SGA-FGR ayırırında hem prognozu belirlemede, doğum zamanına karar vermede önemli bilgiler sağlamaktadır.

Duktus venosus ve aortik istmus Dopplerlerinin perinatal sonuçları ile de ilgili pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte özellikle geç başlangıçlı yani 32. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan FGR de yeri ve SGA ile arasındaki farklar açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Aynı zamanda gelişim geriliği mevcut fetüslerde oluşan plasental direnç, kan akımı değışikliklerinin kardiyak yapıda ve fonksiyonda değışmelere yol açtığı görölmüştür. Çalışmamız ile geç başlangıçlı FGR ve SGA fetüslerde oluşan Doppler, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel değışimleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Gelişim Geriliği

2.1.1. Tanım

Fetal gelişim geriliği modern obstetrimin en yaygın ve karmaşık sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Fetal ölümlerin yaklaşık %12 sini oluşturmaktadır ve artmış morbidite ile ilişkilidir. En sık görülen yenidoğan morbiditeleri RDS, prematüre retinopatisi ve sepsis olup serebral palsi gibi nörogelişimsel patolojilere yol açmaktadır (2).

Fetal büyüme ve gelişme, tek bir hücrenin farklı boyutlardaki binlerce yapıya sahip bir organizmaya dönüştüğü bir süreçtir. Ultrason kullanımı yaygınlaşmadan önce fetal büyüme takibi oldukça zordu. Ultrason ile fetüsün ana bileşenleri görüntülenebilir ve ölçülebilir bir hal aldı (3).

Ultrason ile fetal gelişimin takibinde tahmini fetal ağırlık ve ölçümlerin gebelik haftası ile uyumunu dikkate almaktayız. Fetal ağırlık tahminleri ölçülebilir anatomik parametre setleri ile doğum kilosunu ilişkilendiren fonksiyonlardan elde edilmektedir. Standartlar yaşa özel olduğundan, seçilen fetal yaşın biyolojik olarak uygun olması ve mümkün olduğunca doğru bir şekilde belirlenmesi önemlidir. Gestasyonel yaş, menstürel yaş ile eş anlamlıdır ve en yaygın olarak kullanılan yaş tahminidir. Son adet döngüsünün ilk gününden itibaren ölçülür. Menstürel düzensizlik gibi nedenlerle gebelik yaşı hesaplanamayan gebelerde ilk ve erken ikinci trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümle tahmini gebelik haftası hesaplanabilir (4).

Fetal ağırlık tahminleri çeşitli yayınlanmış denklemler ve formüller kullanılarak hesaplanır. Hesaplanan ağırlık daha sonra popülasyona dayalı veya özelleştirilmiş bir büyüme eğrisi üzerine çizilir, bu da klinisyenin EFW 10. persentilin ne zaman altında olduğunu belirlemesini ve büyüme hızını izlemesini sağlar (5-6).

Fetal gelişim geriliği tanısı, belirli bir gebelik yaşı için gerçek ve beklenen sonografik biyometrik ölçümler arasındaki tutarsızlıklara dayanır. EFW <10 persentil olması gelişim geriliğini saptamada klinik pratikte kullanılır ancak yeterli değildir. Yapısal olarak küçük ve aslında normal büyüme potansiyeline ulaşmış SGA fetüslerin; perinatal mortalite ve morbidite riski yüksek FGR ile ayrımı oldukça önemlidir. Normal anatomi, UA ve / veya MCA'da normal Doppler bulguları ve normal amniyotik sıvı hacmi yapısal olarak küçük fetüs yani SGA bulgularıdır. SGA olduğunu destekleyen diğer bulgular orta düzeyde büyüme geriliği EFW 3-10 persentil aralığında olması, takiplerinde büyüme hızının normal olması, maternal özelliklere uygun büyüme (boy, kilo, ırk ve etnik köken) görülmesidir. Plasental yetmezlik ile oluşan FGR ise Doppler bulgularında bozulma, amniyon sıvısında azalma ve EFW <3 persentil olması gibi perinatal mortalite ve morbiditeye yol açan bir tablo oluşmaktadır (7-8).

2.2. SGA / Erken ve Geç Fetal Gelişim Geriliği

1800'lü yılların başlarında, yenidoğan doğum ağırlıkları intrauterin fetal büyümeyi yansıtan ilk ölçümdü (9). 1960'lara gelindiğinde, küçük doğum ağırlığına sahip yenidoğanların perinatal komplikasyon ve ölüm insidanslarının daha yüksek

olduğu kabul edilmiştir (10). Bu, düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) bebeklerdeki sonuçlarla ilgili bir dizi çalışma yapılmıştır. Ancak daha sonra, bir yenidoğanın düşük doğum ağırlığının nedeni prematürite, gelişim geriliği veya ikisinin bir arada olması sonucunda da gelişmiş olabileceği anlaşılmıştır. Bu karışıklığı ortadan kaldırmak için Battaglia ve Lubchenco, yenidoğan doğum ağırlıklarını sınıflandırırken hem gebelik yaşını hem de ağırlığı içeren klasifikasyonu yayınladılar. Halen kullanılmakta olan bu sistem, yenidoğanları gebelik yaşına göre küçük, SGA (doğum yaşı için 10. percentilin altında), gebelik yaşına için uygun, AGA (doğum için 10. ve 90. percentiller arasında) ve gebelik yaşına göre büyük, LGA (doğum yaşı için 90. percentilin üzerinde) olmak üzere üç gruba ayırmıştır. SGA-AGA-LGA sistemi, gelişim geriliği ve prematüreyi yenidoğan mortalitesiyle ilişkilendirmedeki ayrımı sağlamıştır (11). 1970'lerin sonlarında obstetrik ultrasonun ortaya çıkmasıyla, doğrudan fetal büyüme çalışmaları mümkün hale geldi (12). Araştırmacılar EFW yollarını geliştirmeye çalışmışlardır çünkü bu doğrudan ultrason ile ölçülemeyen analitik hesaplamalara dayanan bir parametredir. Sonuç olarak, bazı obstetrik organizasyonlar fetal büyüme kısıtlamasını gebelik yaşına göre 10. percentilin altında EFW olarak tanımlamışlardır. Ancak EFW ye dayalı sistemin perinatal komplikasyonların saptanmasında yeterli olmadığı son çalışmalarla gösterilmiştir (13-14).

Hem klinik hem de bilimsel olarak, olumsuz perinatal sonuçlar açısından risk altında olan fetüslere odaklanmak için SGA'dan farklı net bir FGR tanımlanması önemlidir. FGR 'yi SGA'dan ayırt etmek için çeşitli parametrelerin rapor edildiği ve sadece biyometrik ölçümlerin kullanımına kıyasla FGR ve

komplikasyonlarının tespit oranlarını iyileştirebileceği bildirilmiştir (15). Bunlar, büyüme eğrilerinin altında kalmasına odaklanan sıralı ultrason ölçümlerini, Doppler dalga formu analizi UA, MCA ve DV ve serum biyobelirteçleri gibi fonksiyonel parametreleri içerir (16-18). Biyobelirteçler ve Doppler ölçümleri, değerlendirme sırasında plasental fonksiyonu yansıttığı için fonksiyonel parametreler olarak adlandırılırken, plasental disfonksiyonun başlangıcı ile biyometrik ölçümler üzerindeki etkisi arasında gecikme vardır (19-20).

Delphi çalışması ile FGR tanımı için konsensus oluşturulmuştur (21). Buna göre gelişim geriliğinin küçük bir yüzdesini ($>10\%$) oluşturan ilk trimesterdeki (örn. Genetik problemler, konjenital enfeksiyonlar, toksinlere maruz kalma, vb.) patolojiler dışlanmalıdır. EFW ölçümlerinde cut-off <3 persentil olmalı veya EFW 3-10 persentil iken fonksiyonel parametrelerden UA'da diyastolik akım olmaması, UA-PI ya da UtA-PI > 95 persentil ya da CPR <5 persentil olmalıdır. Erken ve geç FGR 32 haftalık gebelik öncesi ve sonrası olarak ayrılmıştır. Bu tanımlama, FGR için ilk kez biyometrik ve fonksiyonel parametreleri içeren bir konsensüstür (21). Bu yöntem risk altındaki fetüsleri sadece biyometrik tabanlı bir tanımdan daha iyi tespit etmekle birlikte olumsuz perinatal sonuçlarda azalma açısından pek çok çalışmayla desteklenmelidir.

Tablo 1. Literatürde fetal büyüme kısıtlaması tanımı

Literatür	FGR tanımı
Baschat et al. 2007	Küçük fetal AC yüksek umbilikal arter Doppler kan akımında direnç artışı ile kombinasyonu
Cochrane 2013	Büyüme potansiyeline ulaşamama
DIGITAT 2012	Tahmini fetal ağırlık veya abdominal çevrenin gestasyonel yaşa göre <10 persentil olması
ACOG 2013	Tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre <10 persentil olması
RCOG 2013	SGA, doğum ağırlığı <10 persentilden az olan bir bebekler
SOGC 2013	İntrauterin büyüme kısıtlaması, patolojik bir süreç nedeniyle biyolojik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsler ultrasonda tahmini fetal ağırlığı <10 persentil
PORTO 2013	EFW <5 persentil ve umbilikal arter Doppler PI> 95 persentil
TRUFFLE 2013	AC <5 persentil ve umbilikal arter Doppler PI> 95 persentil

Reproduced from Dall'Asta et al. (Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. Matern Health Neonatol Perinatol. 2017;3:2)

FGR, 32 haftaya kadar olan erken FGR ve 32 haftanın üzerine geç başlangıçlı FGR olmak üzere gestasyonel yaşa göre sınıflandırılmaktadır ancak bu ayrımı belirleyen klinik bulgular, hipertansiyon ile ilişkisi, Doppler özellikleri, Dopplerde bozulma paternleri ve plasental disfonksiyonun şiddetidir (22-24). Genel bir kural olarak, erken FGR, fetal gelişimde ciddi gerilik, anormal UA PI ile tanımlanır ve hipertansif bozukluk %60-70'i ile ilişki gösterir; diğer yandan, geç FGR de ise normal UA Doppler bulguları sıklıkla izlenir ve nadiren gebelik hipertansiyonu veya PE ile birlikte görülür. Geç başlangıçlı FGR, SGA'dan farklı olarak altta yatan bir patoloji mevcuttur ve bu nedenle sadece biyometrik tanım

yeterli değildir, aynı zamanda fetal plasental fonksiyonun Doppler indekslerini de içeren tanım şu anda çoğu fetal tıp ünitesinde kabul edilmektedir (25-26).

2.3. Etiyopatogenezi

Fetal büyümenin düzenlenmesi çok faktörlü ve karmaşıktır. Daha öncede belirtildiği gibi FGR fetüs genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşmamıştır. Bunun aksine, SGA fetüs büyüme potansiyeline ulaşmıştır ve zayıf büyümeye neden olan bir patoloji yoktur. Bu fetüs, gebelik boyunca belirli bir yüzdelik dilime paralel olarak sabit bir hızla büyür. FGR gelişiminde major neden plasental yetmezliktir. Bunun dışında maternal ve fetal nedenlerde mevcuttur (27-28).

2.3.1. Fetal sebepler

FGR fetal kaynaklı ise kromozomal patolojiler, toksin maruziyeti veya bulaşıcı hastalıklar nedeniyle ortaya çıkar. Gebeliğin ilk yarısında izlenir ve fetal ölçümlerde simetrik bir gerilik vardır. Genetik hastalıklar trizomiler başta olmak üzere Wolf-Hirschhorn, Cri du chat, Turner sendromu ve tripolidir ve FGR'nin %5-20'lik kısmından sorumludur. Bu sebeple erken ortaya çıkan ve simetrik FGR vakalarında amniyosentez düşünülmelidir (29). Genetik nedeni olmayan konjenital malformasyonlar FGR'nin %1-2'sinden sorumludur. Bu konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, omfalosel, gastroschisis gibi malformasyonları kapsar. Gebelik sırasında gelişen enfeksiyonlar, TORCH (toksoplazmoz, sifiliz, kızamıkçık, sitomegalovirüs ve HIV) organizmalarından kaynaklanır ve FGR gelişiminin %10 luk kısmı oluşturur (30).

2.3.2. Maternal sebepler

Fetal beslenme, annenin oksijenli kan sağlama yeteneğine bağlıdır. Plasental yetersizlik durumunda uteroplakental kan akışında azalma, kan hacminin azalma ve oksijen taşıma kapasitesinin azalma ile sonuçlanır. Fetal perfüzyonun azalması hipoksiye ve dolayısıyla FGR'ye yol açar (31). Kronik hipertansiyon, preeklampsi, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipid sendromu fetal mikrosirkülasyonu etkiler. Bu, fetal perfüzyonun azalmasına neden olur. Beslenmede yetersizlik, madde kullanımı, farmakoterapi ve sigara kullanımı da fetal büyümeyi etkiler ve FGR'ye yol açabilir. Gebe kadınlar 16 haftalık gebeliğe kadar sigarayı bırakırlarsa, doğum ağırlığı daha önce hiç sigara içmemiş kadınlardan farklı değildir. Bu nedenle kadınlar erken gebelikte sigarayı bırakmak için motive edilmelidir (32). Plasental yetmezlik ikinci trimesterde bulgu verir ve karın çapının baş ölçümlerine oranla daha geri olduğu asimetrik gelişim geriliği izlenir.

2.3.3. Plasental sebepler

Plasental abrupsiyon, plasental mozaizm, velamentöz kord insersiyonu, plasenta akreata gibi nedenlerdir. Genetik ve çevresel faktörler zayıf plasenta büyümesi, yetersiz trofoblast invazyonu ve değişmiş immüno-düzenleyici ortam gibi erken plasenta gelişimine neden olabilir. Bu süreçler sırayla, değişen besin iletimini, hipoksik yanıtı ve / veya olumsuz perinatal sonuçlara bağlı çeşitli inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir (31).

Sonuç olarak intrauterin büyüme kısıtlamasının etyopatogeni çeşitlidir. Yerleşik maternal, dışsal ve içsel nedenlerin yanı sıra, genomik teknolojilerindeki son gelişmeler ve bilgi artışı, plasenta ve fetal durumun araştırılmasında biyobelirteçlere olan ilgiyi yönlendirmiştir. Biyobelirteçlerden elde edilen yeni sonuçlarla birlikte klinik verilerin bir kombinasyonu, gelecekte gelecekte fetal büyüme kısıtlaması riski altında olan fetüsün teşhisi ve araştırılmasında ilerlemenin yoludur.

Tablo 2. FGR nedenleri

Fetal Anoploidi (trizomi 13, 18, 21, triplodi, uniparental disomi) Fetal malformasyonlar (gastroşizis, omfalosel) Çoğul gebelikler Enfeksiyon (toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirus, herpes)
Maternal Hipertansiyon Diabet Renal hastalıklar Vasküler hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalığı Hipoksi (pulmoner ve kardiyak hastalıklar) Trombofili Maternal uterin malformasyonlar (myomlar, bikornuat veya septat uterus) Yüksek rakımda yaşama
Plasental Plasenta previa Plasental tümörler Mosaisizm Yetersiz plasentasyon- plasental yetmezlik %25-30
Çevresel faktörler Madde kullanımı (kokain, eroin, methadon) Sigara kullanımı Alkol

Jacqueline E.A.K Bamfo ve Anthony O. Odibo Journal of Pregnancy 2011

2.4. Fizyopatoloji

Fetüs büyümesi farklı düzeylerde düzenlenir ve fetüse ve anneye ait kısımlar arası plasental ara yüzün başarılı bir şekilde gelişimini gerektirir. İlk üç ayın erken döneminde sitotrofoblastlardan köken alan villuslar desiduary plasentaya bağlayarak plasentanın tutunmasını sağlar. Bu anne dolaşımı ile villuslar arası boşluklar arasında damarsal bağlantıların oluşmasına izin verir ve giderek artan miktarda plasenta salgıları anne dolaşımına geçer. Plasenta kütesinin gelişimi, plasentanın salgılama işlevi açısından çok önemli olup damarsal gelişim oksijen ve besin maddelerinin geçişine basit difüzyon kapasitesinden daha fazla izin verir (32).

Villöz trofoblastlar anne ile fetüs arasında esas geçiş yeri haline gelir. Üç temel besin maddesi (glikoz, amino asitler ve serbest yağ asitleri) için aktif taşıma işleyişinin olgunlaşması ve villus yüzeyinde artış, plasentadan aktif geçişin etkinliğini ve hacmini artırır. Plasentanın anne ve fetüs tarafında dolaşımdaki kan hacmi de artış gösterir. Dönüşüm adı verilen bu süreç, uterus spiral arterlerinin düşük direnç ve yüksek kapasitansa sahip damarlar haline gelmesine izin vererek, yeterli kan akışını ve fetö-maternal değişimi teşvik eder. Spiral arterlerin dönüştürülmesinde trofoblast yetmezliği gibi kusurlu plasenta, özellikle FGR ve PE olmak üzere hamilelikte birçok hastalığın temelini oluşturur (33-34).

Bozulmuş trofoblast istilası, gelişen villöz ağaca dolaylı olarak zarar veren yüksek basınçlı plasental kan akışıyla ilişkilidir. Bu FGR'de anormal Doppler ultrason dalga formları ile gözlemlendiği gibi hipoksiye ve kan akışında bozulmaya yol açar. Hipoksi sırasında, VEGF büyüme faktörleri ve reseptörleri ailesi, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yeni damar oluşumu yoluyla anjiyogenezi

düzenledikleri için aktive edilir. Aslında, hipoksi dolaylı olarak VEGF-A gen ekspresyonunu arttırır. Plasentadan üretilen ve salgılanan tip 1 VEGF reseptörünün çözünür, kesilmiş bir varyantı olan sFlt-1, seviyelerini düşürerek pro-anjiyojenik faktörlere bağlanır ve VEGF ve PlGF. Örneğin preeklampsili kadınlarda anjiyogenetik faktörlerde dengesizliği gösteren yüksek miktarda sFlt-1 ve yüksek sFlt-1 / PlGF oranı tespit edilmiştir. FGR'de, plasentada ve maternal dolaşımında endokrin bezinden türetilen VEGF seviyeleri yükselir. Aslında, hipoksi, PROKR1 ile etkileşime giren endokrin bezinden türetilen VEGF'yi indükler ve deregülasyonu FGR'nin bir nedeni olarak kabul edilir. Diğer birçok moleküler olay anormal trofoblast göçü ve istilasında rol oynar (35). Ang-1 ve Ang 2, endotele özgü reseptör tirozin kinaz-2'ye bağlanarak anjiyojenik faktörler olarak işlev gören yakın zamanda keşfedilen bir başka ilginç molekül grubudur. Diğer birçok moleküler olay anormal trofoblast göçü ve istilasında rol oynar (36). CTGF, FGR plasentalarında yüksek oranda eksprese edilen bir matriküler proteindir. Bir insan trofoblast hücre hattında, HTR-8 / SVneo, TGF-21 tedavisi CTGF ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek trofoblast hücre istilasını SMAD2 / 3 sinyalleme yolu yoluyla önler. Prostaglandin E2 yoluyla Rac1, Cdc42 ve ROCK, Rac1 aktivitesini baskılayan RhoGDI2 tarafından inhibe edilen trofoblast hücre göçünü indükler. PE'de azalmış Rac1 seviyeleri bildirilmiştir ve fare ROCK2'nin genetik nakavt plasenta disfonksiyonunu ve FGR'yi belirler (37).

Maternal, plasental ve fetal faktörler embriyo ve fetal büyümeyi desteklemek için etkileşime girer. Uterus spiral arterlerinin yeniden şekillenmesi ile trofoblastik invazyon, endotel düzeyinde meydana gelen önemli bir olaydır ve

embriyo ve fetüsün fizyolojik gelişimi için kritik öneme sahiptir. Fetal-plasental vaskülogenez süreci, genomik faktörler ve çoklu düzenleyici moleküller ve etkileşimli yol mekanizmaları ile düzenlenir. Bu sürecin farklı seviyelerde değiştirilmiş bir ifadesi kusurlu intervillous perfüzyona neden olarak preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlamasına yol açabilir.

2.5. Doppler Bulguları

FGR'nin ilerleyen doğasını tersine çevirmek mümkün değildir. Maternal ve Fetal Tıp Derneği tarafından belirtildiği gibi, FGR'nin doğum öncesi tespiti, uygun fetal sürveyansın seçilmesini sağlayarak ve doğum zamanlamasını optimize ederek sonuçları iyileştirebilir (38). Doppler ultrason, maternal ve fetal tıpta ve özellikle büyüme kısıtlı fetüsün teşhisinde ve takibinde önemli bir araç haline gelmiştir. Plasental ve fetal kan akışındaki anormallikler, altta yatan plasental disfonksiyonun neden olduğu FGR'nin belirgin bir özelliğidir. Kronik plasental yetersizlik ve hipoksiye fetal adaptasyon, sonuçta fetal kan akışının beyne ve kalbe yeniden yönlendirilmesinden sorumlu olan fetal kardiyak çıkışın sol ventrikül lehine yönlendirilmesine yol açar. Fetal hipoksi kötüleştiğinde anormal arteriyel ve venöz akıma neden olur. Mevcut veriler, gerçekte sıralı bir şekilde meydana gelen çeşitli Doppler bozulma paternleri olduğunu göstermektedir, bu da başlangıçta anormal bir Doppler bulgusunun zamanla bir diğeri tarafından takip edildiğini göstermektedir. Plasental yetersizlik, feto-plasental birimin direncinin artmasına ve telafi edici hemo-dinamik değişikliklere neden olur. Diğer organ sistemleri pahasına esansiyel fetal organlara (beyin, kalp ve adrenal bezler) kan dolaşımı

sağlanacak şekilde yeniden düzenlenir. Serebral kan damarlarında fetal hipoksemi ile azalmış perfüzyon durumunda vazodilatör otoregülatörler devreye girer. Sonuç olarak, MCA'da kan akışına karşı azalmış direnç bulunur. Bu fenomene “beyin koruyucu efekt” adı verilir (39-41).

Bu ilk ve erken değişikliklerin ardından venöz Doppler indekslerindeki yükselmeler izlenir. Anormal DV Doppler dalga formları ya nitrik oksit veya prostaglandinler gibi yerel araçlara bağlı olan DV isthmusunun vazodilatasyonu ile ilişkili olabilir veya artmış periferik dirençle bağlı kardiyak sistolik disfonksiyon nedeniyle sağ atriyumda artan basınç DV akımını etkileyebilir. DV anormallikleri “geç” Doppler anormallikleri olarak kabul edilmektedir (42-43).

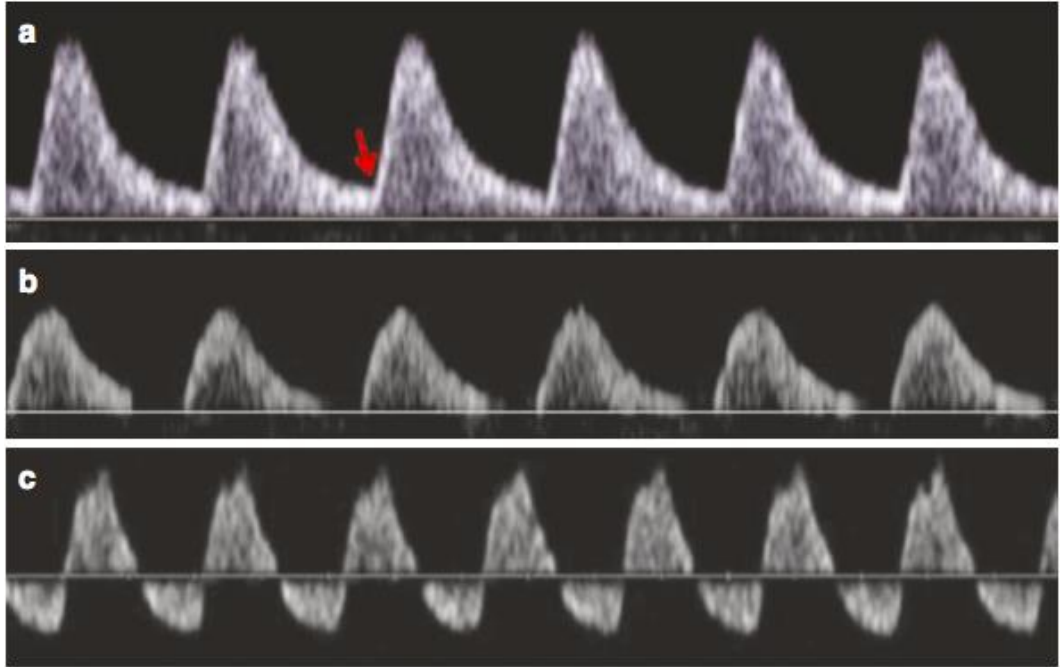
Bunun nedeni erken dönem adaptif mekanizmaların yetersiz kaldığı ve patolojik fetal kardiyak monitörizasyon veya intrauterin kayıpla sonuçlanan metabolik asidoz, serebral hipoksinin geliştiği dekompanzasyon dönemi bulgusu olmasıdır (39).

Plasental yetersizliğe fetal adaptasyonun bir işareti olarak Doppler bozulma hızının gebelik yaşına bağlı olarak değiştiğini belirtmek önemlidir. İzleme sıklığı, antenatal steroidlerin uygulanması ve doğum planlanması bu durum göz önüne alınarak yapılmalıdır.

2.5.1. Umbilikal arter doppleri

Umbilikal arter Dopplerinde başka kantitatif değerlendirmeler olsa da, S/D ve PI değerlendirilir. Uluslararası Kılavuzlara göre, umbilikal arter Doppler ölçümleri serbest korddan yapılmalıdır. İnsonasyon açısı <30 derece, ideal olarak

mümkün olduğunca 0 dereceye yakın olmalıdır. Ek olarak Doppler ölçümleri fetal solunum olmadığında alınmalıdır (44). Villöz vaskülatürün yüzde 30'unun işlevini bırakması durumunda, diyastolik akımın azalmasına yol açan umbilikal arter direncinde bir artış olarak görülür ve FGR'de olumsuz perinatal için zayıf bir prediktördür. Villöz vaskülatürün %60 ila 70'inin oblitere olması durumunda ise diyastolik akım kaybı veya ters akım izlenir ve kötü fetal prognoz ile ilişkilidir. Ters akım, diyastolik akım kaybından daha kötü prognozludur. Bir Cochrane sistematik incelemesi UA Doppler kullanımının perinatal ölümlerde, doğum indüksiyonlarında ve sezaryen doğumlarında azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (45-46).



Şekil 1. Umbilikal arter Doppler değerlendirmesi

a) UA yüksek pulsatile indeksi kırmızı ok ile end diastolik akım gösterilmektedir. b) UA end diastolik akım kaybı c) UA diastolde reverse akım izlenmektedir.

2.5.2. Middle serebral arter doppleri

MCA fetüsün hemodinamik durumu hakkında bilgi sağlar. S/D, RI ve PI değerlendirilir. Komplike olmayan gebelikte yüksek direncin olduğu akım izlenirken progresif hipokside, beyin koruyucu etki ile serebral kan akımı artar, S/D, RI ve PI düşer. Otoregülatuar yanıt işlevsiz hale geldiğinde endekslerin normalleşmesi meydana gelebilir. MCA Doppler değişiklikleri hipoksinin şiddetini değerlendirmek ve yenidoğan sonucunu tahmin etmek için yardımcı olabilir (47). Yapılan çalışmalarda anormal UA akımların izlendiği erken ve ciddi FGR vakaları yanısıra UA akımların normal izlendiği geç başlangıçlı FGR olan fetüslerde da MCA da beyin koruyucu bulgular varlığında olumsuz perinatal sonuçlar ve iki yaş suboptimal nörogelişim izlenmiştir (48). Bununla birlikte, mevcut veriler MCA Dopplerin FGR'nin erken evrelerinde tanı ve tedavi için yararlı olmadığını göstermiştir. Geç başlangıçlı FGR nin SGA ile ayırıcı tanısı için potansiyel rolü gösterilmiştir. Ancak şüpheli geç FGR düşünülen fetüslerde MCA Doppler testleri randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. MCA Doppler'in tek başına sorgulanmasının, doğum zamanlaması hakkındaki klinik kararları yönlendirmede yararlı olduğuna ikna edici bir kanıt yoktur (49-51).

2.5.3. Serebroplasental doppler oranı

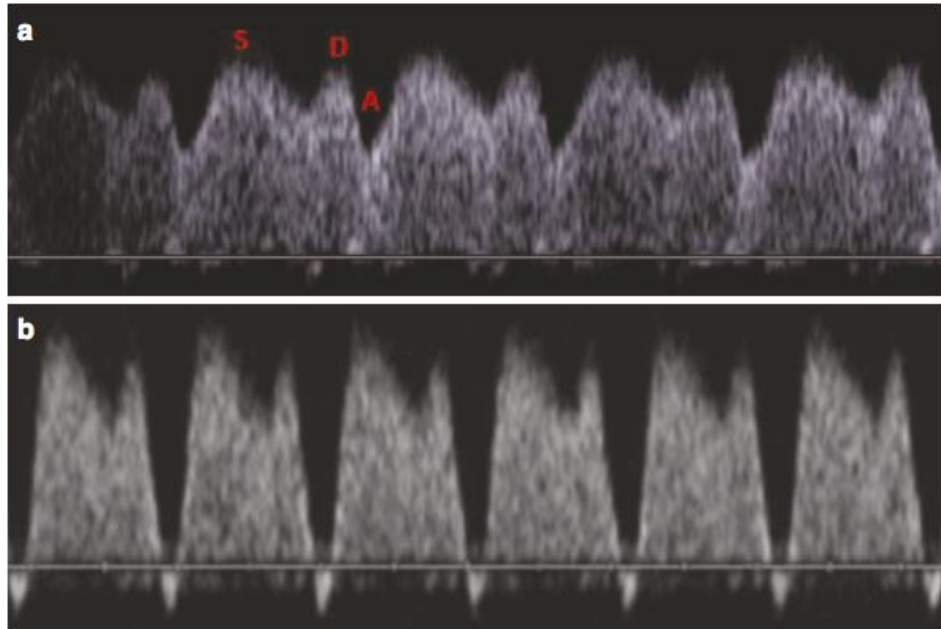
CPR, MCA pulsallite indeksinin UA pulsallite indeksine bölünmesi ile hesaplanır. Düşük bir CPR, fetal kan akışının yeniden dağılımını yani beyin koruyucu efekti gösterir. Yapılan çalışmalarda iki meta-analizde, düşük CPR, perinatal ölüm için yüksek prediktif doğruluk izlenmiştir (sırasıyla duyarlılık ve

özgüllük, %93, %76). Olumsuz perinatal sonuçlar için ise sonuçlar sırasıyla %25 ve %45'tir ve fetal distrese bağlı operatif doğum için iyi bir prediktör olduğu görülmüştür (52). PORTO çalışmasında, CPR <1 iken ciddi olumsuz yenidoğan sonucu oranı %18 ancak CPR daha yüksek olduğunda bu oran %2 dir. Olumsuz sonuçlar intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hipoksik iskemik ensefalopati, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, sepsis ve ölüm idi (53). CPR'ın, olumsuz neonatal sonucu tahmin etmek için en yararlı olduğu durum UA Doppler PI> 95 persentil olduğu fetüslerdir. Bu vakalarda anormal bir CPR bulunması, olumsuz bir yenidoğan sonucunun tahminini, end diastolik akım kaybı ya da reverse akım bulunması ile benzer bir seviyede yükseltmiştir. Ayrıca, anormal bir CPR'ın eşlik ettiği anormal fetal büyüme hızı varlığında yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul için artmış bir risk ve fetal ağırlıktan bağımsız olarak 37 haftadan sonra acil sezaryen doğumla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, istenmeyen sonuçları tahmin etmek için en uygun eşik CPR değeri (<1, <1.05, ≤1.08, <5. persentil) ve geç başlangıçlı FGR ile komplike olan gebeliklerin tedavisinde CPR'ın potansiyel rolü için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (54-56).

2.5.4. Ductus venosus doppleri

Ductus venosus Doppleri fetüsün hemodinamik durumu hakkında bilgi sağlar. Venöz dolaşımdaki akış normal fetüslerde ileri ve üniformdur. Duktus venosusta akım kaybı veya ters akım (a dalgası kaybı veya ters a dalgası) genellikle arteriyel dolaşım değişiklikleri gözlemlendikten yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkan geç bulgulardır. Giderek artan umblikal arteriyel direnç ile fetal kardiyak

performans bozulabilir ve santral venöz basınç artar, bu da duktus venosusta ve diğer büyük damarlarda diyastolik akışın azalmasına neden olur. Duktus venosus a dalgası kaybı veya ters a-dalgası kardiyovasküler instabiliteyi gösterir ve yaklaşmakta olan asidemi ve ölüm belirtisi olabilir (44). TRUFFLE çalışması ile elde edilen kanıtlar, DV Doppler'in 32. gebelik haftasından önce büyüme kısıtlı fetüslerin yönetimi için önemli rolünü göstermiştir. Daha önceki çalışmalar a dalgası kaybı veya ters a dalgası varlığının doğumda düşük kord kanı pH'ını ve gebelik yaşına bakılmaksızın perinatal ölümü yüksek spesifikite ile predikte ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular TRUFFLE çalışması ile de konfirme edilmiştir. Geç başlangıçlı FGR fetüslerinde DV Doppler hakkında yeterli veri yoktur ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (57-58).



Şekil 2. Duktus venosus Doppler değerlendirmesi

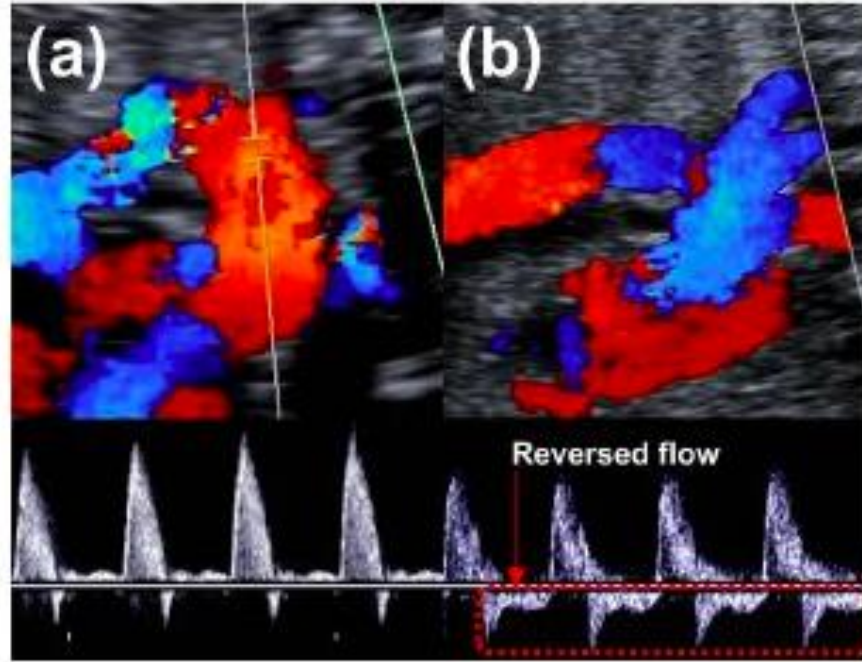
a) Ventriküler sistole karşılık gelen “S” bileşeni ile kalp döngüsünün ventriküler diyastolünün pasif ventriküler dolumu sırasında oluşan ikinci zirvesini temsil eden “D” bileşeni ve atriyal kasılmaya bağlı geç ventriküler doluma karşılık gelen geç diyastol “A” bileşeni ile karakterize bifazik dalga formunu gösteren DV. b) DV Doppler incelemesi ters a dalgası

2.5.5. Uterin arter doppleri

Normal gebeliklerde uterin arterin S / D oranı 26. gebelik haftasından sonra <2.7 olmalıdır. Diyastolik akım gebelik boyunca artmazsa veya sistolün sonunda uterin arter çentiği saptanırsa, fetüste FGR gelişme riski yüksektir. İleri derecede plasental yetmezlik varlığında diyastolik akım kaybı ve ters akım görülebilir. Bu durumda fetal kayıp riski çok yüksektir (59-60).

2.5.6. Aortik istmus doppleri

Plasental dirençler fetal üst vücutta bulunanlardan daha düşük olduğundan AoI dalga formları sistol ve diyastol sırasında antegrad akış gösterir. Normal AoI ortalama pik sistolik velosite değeri 30-100 cm/s arasındadır. Diyastolde retrograd akım her zaman anormaldir ve artmış periferik direnç ve serebral dolaşımın vazodilatasyonuna bağlı kronik plasental yetmezlik ile ilişkilidir (61). Aortik istmusun kritik yeri göz önüne alındığında FGR fetüslerde fetal dolaşımın yeniden dağılımı değerlendirmek için umut verici bir parametre olacağı ve AoI ters diyastolik kan akışının varlığı “beyin koruyucu efekt” için gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu durumu destekleyen retrograd akışın olumsuz perinatal sonuç ile güçlü bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (62-63). Ancak PORTO çalışması FGR fetüslerin AoI Doppler takibinin yararı olmadığını göstermiştir. Geç başlangıçlı, FGR fetüslerde AoI Doppler incelemesinin ne doğum şekli ne de perinatal sonuçları tahmin etmede klinik olarak anlamlı bilgi sağlamadığı saptanmıştır. AoI Dopplerin klinik kullanımı için daha çok çalışma ile değerlendirilmesi gerekmektedir (64).



Şekil 3. Aortik istmus Doppler değerlendirilmesi

a) Normal sistolik ve diastolik akım. b) Diastolde ters akım.

2.6. Fetal Gelişim Geriliğinde Kardiyak Fonksiyon

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında bir numaralı ölüm nedenidir ve FGR fetüslerin yaklaşık %10'unda görülebilir, kardiyovasküler risk faktörlerinin erken tanımlanması ve bu yüksek riskteki gruba yönelik müdahaleler popülasyonda büyük klinik öneme sahiptir. FGR fetüslerde kardiyovasküler yapı, fonksiyon değişikliklerinin analizi kronik kardiyak hastalığa ilerlemeyi önlemede önem az etmekte, aynı zamanda FGR SGA ayrımı, gebelik takibi, doğum zamanlamasındaki yeride tartışılmaktadır (65).

Fetal yaşam boyunca, sağ ve sol ventriküller paralel olarak çalışır ve sağ ventrikül hakimiyeti mevcuttur. FGR mevcut fetüslerde “erken değişiklikler” döneminde umbilikal arter direncinde artış sonucunda sağ ventrikül ard yükünde bir artışa yol açar. Kardiyak outputun tercihli olarak sol ventrikül çıkan aorttan

kaynaklanan koroner damarlara ve serebral damarlara akımını destekler nitelikte sol ventrikül ard yükünde ise azalmaya yol açar. Bu durum “kalp koruyucu efekt” olarak adlandırılır FGR fetüslerinde koroner akımın arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (66-67). Serebral ve kardiyak yeniden dağılım döneminde kardiyak output azalması hipoksinin daha da kötüleşmesine yol açar, sağ ve sol ventrikül ard yükünde ilerleyen bir artış izlenir (66). Süperiyor vena kava ile venöz dönüş sağ atriyumun dolum basıncını artırır ve bu da DV'nin Doppler anormalliklerine yol açar (68). FGR'deki fetal kardiyak fonksiyon analizi, fetüsün hemodinamik durumu ve kardiyovasküler adaptasyonu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. FGR ile SGA arasındaki ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde çeşitli USG teknikleri uygulanmış ve çeşitli fetal miyokardiyal fonksiyonel parametreler FGR fetüsler için potansiyel yararlı olarak değerlendirilmiş ve önerilmiştir. Bununla birlikte, erken ve geç FGR ayırımında herhangi bir klinik kanıtla desteklenmemektedir ve bugün için hiçbir periferik arterlerin ve venöz sistemin Doppler değerlendirmesine kıyasla perinatal yönetimde değişikliklere yol açmamaktadır (69-70).

2.6.1. Vasküler değişim

FGR fetüslerde değişen fetal hemodinamiğin, gelişen vasküler ağaç üzerinde önemli bir etkiye sahip olması beklenmektedir. FGR'nin hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, FGR fetüslerde vasküler duvar kompozisyonundaki farklılıkları, kolajen içeriğini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (71). Çalışmalar ayrıca, insan deneklerde, ultrason ölçümleri, normale

göre büyüme kısıtlı fetüslerde artmış aort intima media kalınlığını göstermiştir. İntima media kalınlığının artmasının erken aterosklerozun bir belirtisi olduğuna inanılmaktadır (72). Ayrıca aort intima media kalınlığının yaşamın ilk birkaç gününde ve hatta 6 ve 18 aylarında da arttığı bildirilmiştir (73-74). Bu gözlemler ve özellikle bebeklik boyunca süreklilikleri, vasküler gelişimin FGR'da değiştiğini, bu da vasküler yapı ve fonksiyonda kalıcı değişikliklere yol açarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceğini ima eder.

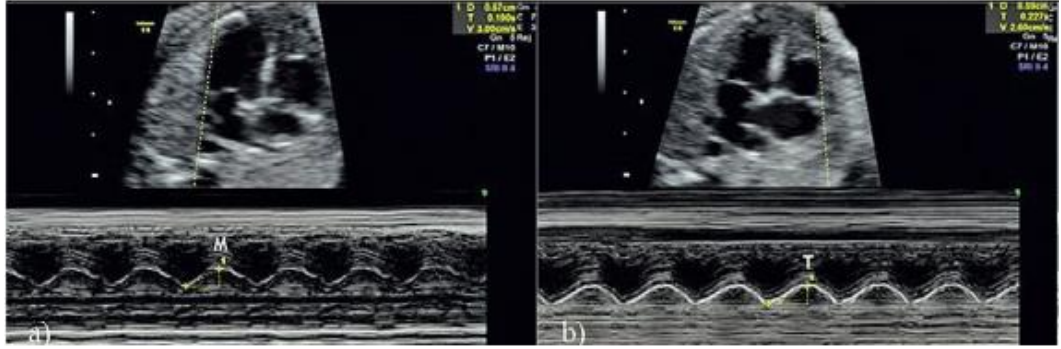
2.6.2. Kardiyak morfoloji

FGR fetüslerde plasental vasküler direncin artması ventriküler ard yükü arttırır. Serebral kan akımında artış ise ventriküler dolumu arttırır. Aynı zamanda yapılan hayvan deneyleri hipoksiye doğum öncesi maruz kalmanın kardiyomiyosit hipertrofisine, artan hücre ölümünden (apoptoz), azalmış miyosit proliferasyonuna, artmış kollajen birikimi ve fibrozise yol açabileceğine dair destekleyici kanıt sağlar (75-76). Kronik basınç artışının doğal bir sonucu ventriküler hipertrofidir, hacim aşırı yüklenmesi ise ventriküler dilatasyona ve duvar incelmeye neden olur. Yapılan bir çalışmada kardiyak morfoloji değerlendirildiğinde, daha ince LV duvarı, RV duvarı ise aksine hipertrofik olduğu izlenmiştir. Bir başka çalışmada interventriküler septal kalınlığında artış görülmüştür. FGR fetüslerde, normale kıyasla 'globüler kalp' yani artmış LV ve RV sferisite indeksi izlenmiştir (77-79).

CTR kalbin dört kadran kesitinde kardiyak çevre veya alanın toraksın çevre veya alanına bölünmesi ile hesaplanır. CTR, kalp ve toraks çevresi alındığında normal değerler ≤ 0.5 ; kalp ve torasik alanlar arasındaki oran alındığında normal değerler ≤ 0.35 dir. Genel olarak CTR, global kardiyomegali içeren koşullarda değişir. Miyokardiyal hipertrofi ventriküler duvarlar ve interventriküler septum ≥ 2 referans eğriden standart sapmalar ile karakterizedir. Plasenta yetersizliğinin neden olduğu FGR'de, daha küresel bir kalp ile karakterize edilen LV hipertrofisi ve kalp geometrisinde değişiklikler meydana gelebilir. Bu durum CTR de değişikliğe neden olabilir (80-81).

2.6.3. Sistolik fonksiyon

FGR fetüsler, majör kardiyak yapılardan azalmış pik sistolik velositelerin yanı sıra azalan ejeksiyon kuvveti gösterir. Bu bulguların, plasenta direncine bağlı olarak artan bir yükten kaynaklanma olasılığı yüksektir ve çalışmaların çoğu postnatal dönemde direncin ortadan kalkması ile normal sistolik fonksiyonu göstermektedir. Bununla birlikte, artan bir yüke ve kardiyak yeniden yapılanmaya uzun süre maruz kalmak sonunda sistolik disfonksiyona neden olabilir. Büyüme kısıtlı doğan bebeklerde kardiyak outputda bir azalma birkaç çalışmada bildirilmiştir ancak kalp hızındaki telafi edici bir artış genellikle kardiyak outputu korumaktadır. MAPSE, TAPSE kalbin dört kadran kesitinde M modu ile atriyoventriküler anuler hareketi ölçerek sistolik fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. TAPSE ve MAPSE referans değerleri gebelik haftası ile birlikte artar; ancak TAPSE değerleri MAPSE'den daha yüksektir.

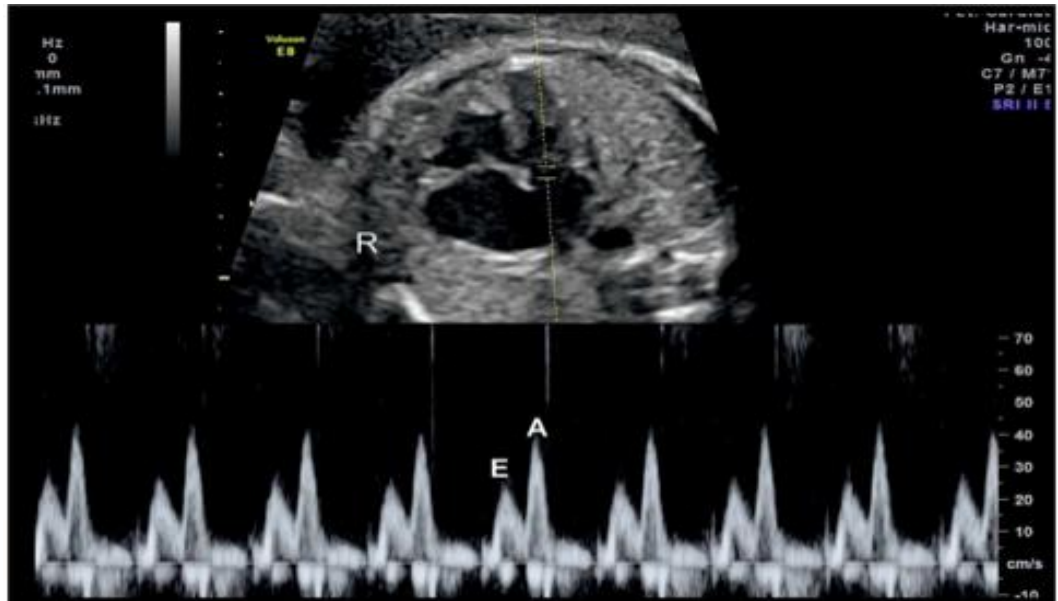


Şekil 4. Fetal kalbin apikal dört odacıklı görünümünde, M-modu serbest ventriküler duvar ile atriyoventriküler kapak arasında yerleştirilerek hesaplanır. MAPSE (5,7 mm); T = TAPSE (5,9 mm)

2.6.4. Diyastolik fonksiyon

Doppler ultrason, fetal kardiyak siklusun diyastolik bileşeninin değerlendirilmesine izin verir ve FGR fetüslerinde, artmış ön yük ve kronik hipoksinin diyastolik fonksiyonun bozulmasına yol açtığı varsayımına dayanarak değerlendirilmesi önerilmiştir. E/A oranı fetüste kardiyak diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için önerilen parametrelerden biridir. Erken pasif ventriküler dolum sırasında ölçülen E dalgası miyokardiyal gevşeme ve negatif basınç ile oluşur. A dalgası ise bu atriyal kasılma sırasında aktif ventriküler dolumu temsil eder. E/A transmmitral veya transtriküspidal olarak ölçülebilir. Transtriküspidal E ve A dalga formları daha yüksek hızlara sahip oldukları ve oranları transmmitrale göre biraz daha düşük olduğu izlenmekle birlikte bazı hafif farklılıklar görülebilir. Komplike olmayan hamilelikler gebelik boyunca E/A oranında progresif bir artış gösterir. Tersine, SGA fetüslerinde E/A oranı artmaz ve düşüktür. Azalan E/A oranı, ventriküler dolum işleminin gevşeme sırasında negatif basınca göre atriyal kasılmaya daha fazla bağlı olduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda her iki

atriyoventriküler kapakta E/A oranında erken bozulma gösteren normal olarak gelişen fetüslere kıyasla daha düşük E/A oranları bildirmişlerdir. Daha yakın tarihli veriler, E/A oranının bozulmasında bir “süreklilik” olduğunu, sonunda ölen veya nörolojik hasar gelişen ciddi FGR'li fetüslerde tüm prenatal kardiyak parametrelerde anormalliklerle ilişkili monofazik diyastolik dalgalarla birlikte bir “süreklilik” olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bu gözlem ileriye dönük çalışmalarda kabul edilmemiştir; bu nedenle, bugüne kadar FGR fetüslerinin tanı ve tedavisinde E / A oranının klinik bir rolü yoktur.



Şekil 5. Mitral kapak seviyesinde pulse Doppler ile E/A oranının değerlendirilmesi

Fetal kalbin dört kadran görünümünde pulse Doppler ile mitral kapaktan alınan trasede erken diyastolde pasif ventriküler dolumu (E) ve atriyal kasılma sırasında ortaya çıkan aktif ventriküler dolumu (A) temsil eden bifazik dalga formu

2.6.5. Miyokard performans indeksi

Tei indeksi olarak da adlandırılan MPI, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları gösterir, ICT ve IRT toplamının ET bölünmesi ile hesaplanır. PW

Doppler kullanarak, çıkan aortun lateral duvarını hem de mitral kapağın iki valfin açılıp kapanmasına karşılık gelen alandan ölçüm yapılır. Bu şekilde hem E/A hemde aortik ejeksiyon ile oluşan dalga formları izlenir. ICT, mitral kapağın kapanmasından aort kapağının açılmasına kadar geçen süreyi temsil eder; IRT, aort kapakçığının kapanmasından mitral kapakçığının açılmasına kadar geçen süreyi temsil eder; ET veya sistolik zaman aralığı, aort kapağının açılmasından kapanmasına kadar geçen süreyi temsil eder. Doku Doppler tekniği kullanılarak MPI hesaplanabilir, sol ve sağ ventriküler serbest duvarların bazal kısmına (sırasıyla mitral ve triküspit kapak halkası düzeyinde) 2–3 mm pulse yerleştirilerek Erken diyastol, atriyal kasılma ve sistol ölçülebilir (82-83).

Yapılan çalışmalarda normale göre FGR fetüslerde belirgin derecede daha yüksek bir MPI hesaplanmıştır. Yüksek MPI, muhtemelen hipoksiye ikincil olarak kardiyak adaptasyonun ilk aşamalarında görülür. Uzun dönemli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, UA Dopplerin anormal hale gelmesinden sonra, diyastolik kan akım kaybı veya ters akım gelişmeden önce MPI'da anormal bir artış saptanabileceğini göstermiştir (84).

Normal Doppler bulguları varlığında FGR ve SGA ayırımında artmış MPI bulgusunun potansiyel bir ayırıcı olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmalarda bu parametrelerin kombinasyonunun izleme stratejisini ve en uygun doğum zamanını tanımlamak için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir; ancak takipte rutin uygulanmasına yönelik kesin kanıt yoktur (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif kohort olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25901600-604.01.01-19 karar no:505 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde gebelik takipleri olan intrauterin geç başlangıçlı ve yapısal gelişim geriliği bulunan ve de bulunmayan kontrol grubunu oluşturan gebeler dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri olmayan ve onam veren hastalar dahil edildi. Tüm gruptaki hastaların fetal biyometrik ölçümleri alındı, Doppler ve kardiyak fonksiyon ultrason bulguları kaydedildi. Bunun için GE Voluson E8 ve E10 Ultrasound Machine (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin USA), Convex RAB6-D [2–7 MHz] ve Convex C1-5-D [2–5 MHz], problemleri kullanıldı. Doğum haftası, APGAR skoru, yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı kayıt altına alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. <34 gebelik haftası ve >41 hafta gebelikler
2. 18 yaş altı ve 50 yaş üstü gebeler ^[11]_[SEP]
3. Anöploidi veya intrauterine fetal enfeksiyon varlığı veya şüphesi
4. Fetal kardiyak ve nonkardiyak anomali mevcut gebeler
5. Maternal kardiyovasküler hastalığı, kas hastalığı ve iskemi öyküsü mevcut gebeler

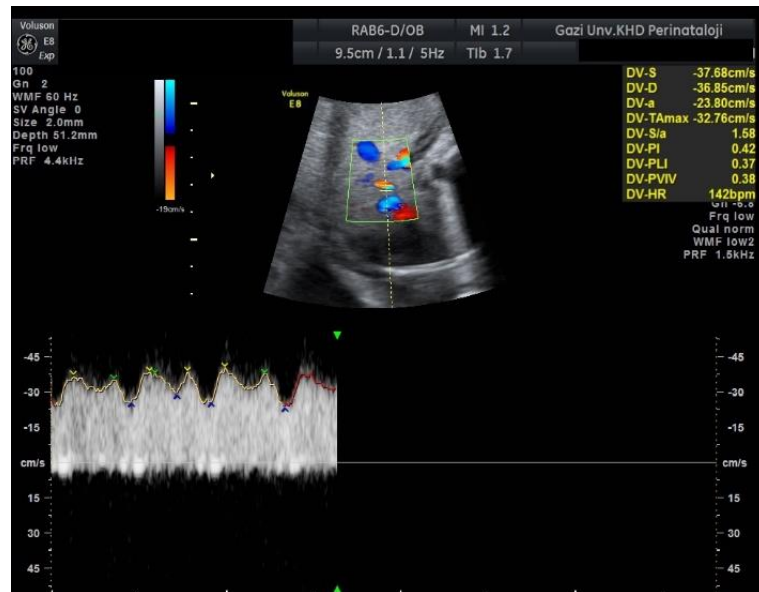
3.2. Ultrasonografik Değerlendirme ve Hastaların Gruplandırılması

34 gebelik haftası üzerinde fetal tahmini ağırlığı <10 persentil olduğu gebeler ve EFW >10 persentil olan kontrol grubu hastaları olmak üzere hastaların tümünün 36. Gebelik haftasında yapılan ultrasonografik inceleme ile fetal kardiyak morfolojik ve fonksiyonel verileri alınmıştır. Morfolojik veriler B-mod görüntüleme ile alındı. PW Doppler tekniği, diyastolik ve sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi, giriş ve çıkış yollarından Doppler sinyalleri elde etmek için kullanılmıştır. Morfolojik verileri fetal kalp atım hızı, kardiyotorasik oran, atriyoventriküler sferisite indeksi (kapak boyutları ve her bir ventrikül için end diyastolik longitudinal boyuta (base-apex) bölünerek, LV ve RV sferisite indeksleri elde edilmiştir), interventriküler septum, sağ ve sol ventrikül kalınlığı oluşturmaktadır. Fonksiyonel veriler ise diastolik fonksiyonu gösteren mitral ve triküspit E/A oranı, sistolik fonksiyonu gösteren aort ve pulmoner maksimal akım hızı, TAPSE VE MAPSE verileridir. Aynı zamanda hem sistolik hem diastolik fonksiyonu içeren MPI ölçümleri de alınmıştır. Doğum öncesi gebelerin amniyon sıvı indeksi, umbilikal arter, orta serebral arter, bilateral uterin arter Doppler ölçümleri yapıp bu sonuçlara göre FGR ve SGA ayırımı yapıldı. EFW <3 persentil altında ve EFW 3-10 persentil olup CPR <5 persentil veya uterin arter PI>95 persentil olanlar FGR grubuna; EFW 3-10 persentil olup CPR ve uterin arter Doppler normal olan ise SGA grubuna ayrılmıştır. EFW >10 olanlar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Aynı zamanda tüm hastaların duktus venosus ve aortik istmus Doppler ölçümleride kayıt altına alınmıştır.

Demografik verilerin yanısıra doğum haftası, doğum şekli, cinsiyet, APGAR skoru, kord kan gazı pH düzeyi, yenidoğan kilosu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, morbidite ve mortalite verileri kaydedilmiştir.



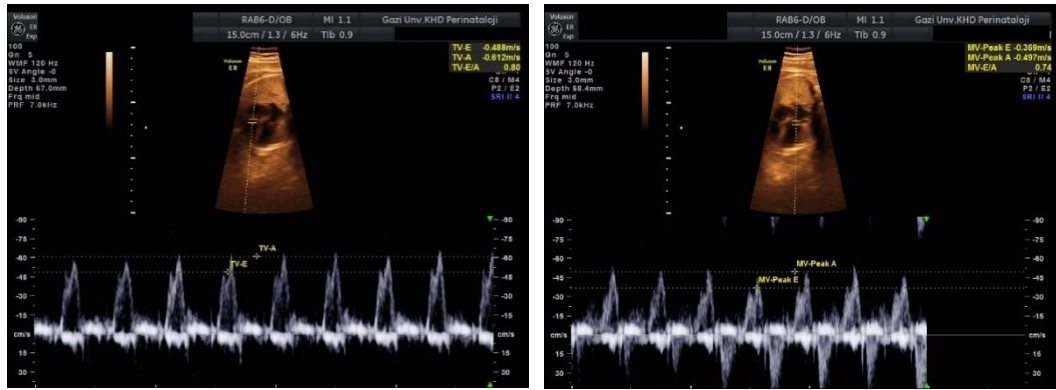
Şekil 6. Aortik istmus Doppler ölçümü



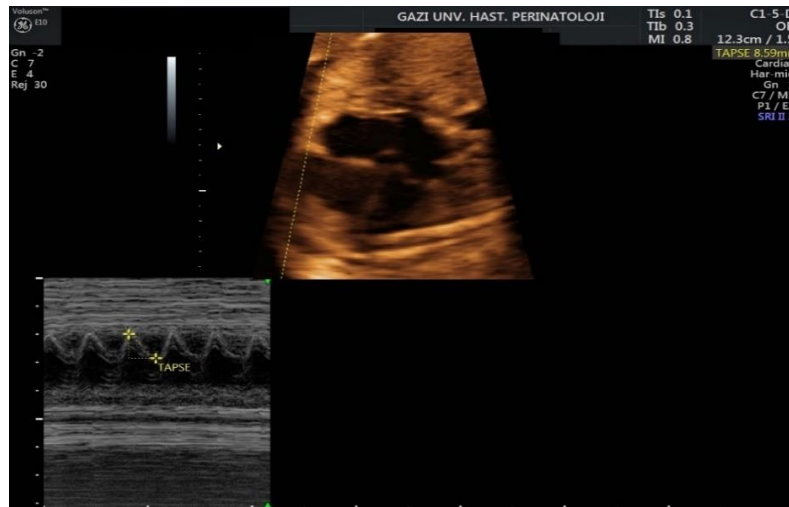
Şekil 7. Duktus venosus Doppler ölçümü



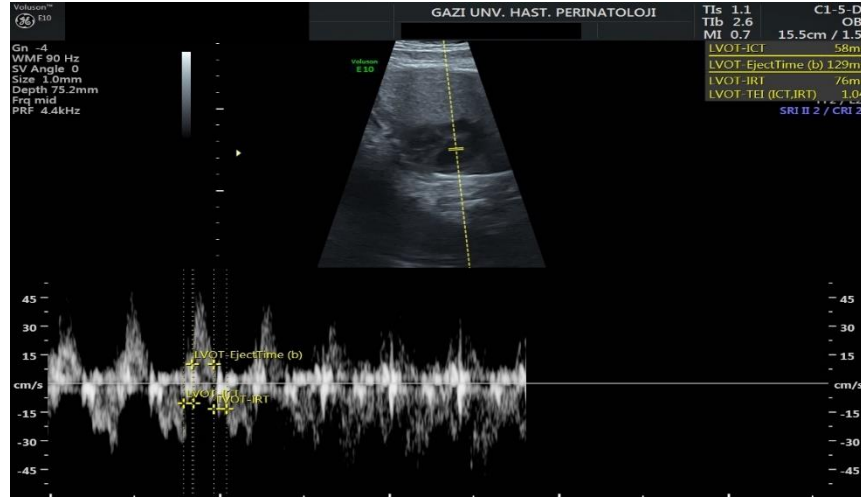
Şekil 8. Fetal kardiyak dört kadrant kesitinde atriyoventriküler kapak (Triküspit ve Mitral) ölçümleri, sağ ve sol EDD (end diastolik diameter), sağ ve sol ventrikül base-apex ölçümler



Şekil 9. Triküspit ve Mitral kapakta pulse Doppler ile E ve A dalgaları ve E/A oranı ölçümü



Şekil 10. Kalbin dört kadrant görünümünde TAPSE ölçümü



Şekil 11. Pulse Doppler imleci aort çıkışı ve mitral kapakların arasına yerleştirilerek alınan trasede ICT, ET ve IRT ölçümü. MPI, $(ICT + IRT)/ET$ formülü ile hesaplanmaktadır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Power analizi:

Literatür doğrultusunda vaka kontrol grupları arasında MPI indexi ortalaması $\pm$ std referans alınarak yapılan power analizinde güven aralığı %95, %80 power alınarak her grup için en az 17’şer gebe alınması planlanmıştır. Örneklem hesabı online bir örneklem hesaplama programı olan openepi.com’da yapılmıştır (86).

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığı kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama $\pm$ standart sapma veya normal dağılıma uymayan sayısal veriler için medyan ve minimum – maksimum değerleri kullanıldı.

Bağımsız grup sayısı üç olduğundan gruplar arasında normal dağılım olmayan veriler Kruskal Wallis testiyle incelendi. Gruplar arasında normal dağılım mevcut olanlarda ise One Way ANOVA analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson'un korelasyon testi ve karşılaştırma için Ki-kare veya Fisherin kesin sonuçlu olasılık testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 73 hasta dahil edildi. Ortalama yaş kontrol grubunda 29 ± 5 ; SGA grubunda 26 ± 4 ve FGR grubunda 28 ± 5 idi. Nullipar hasta sayısı kontrol grubunda 11 (%33,3), SGA grubunda 13 (%65) ve FGR grubunda 7 (%35) idi. Grupların median doğum haftaları kontrol grubunda $38\pm0,5$, SGA grubunda $38\pm0,6$ ve FGR grubunda $37\pm0,5$ olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi ($p=0,006$). Sezaryen ile doğum kontrol grubunda 24 (%72,7), SGA grubunda 12 (%60) ve FGR grubunda 12 (%60) idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,522$). Doğum ağırlıkları sırasıyla kontrol grubunda 3320 ± 318 , SGA grubunda 2524 ± 143 ve FGR grubunda 2287 ± 205 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi ($p < 0,001$). Kord kanında bakılan umbilikal arter pH değeri kontrol grubunda $7,31\pm0,05$, SGA grubunda $7,31\pm0,08$ ve FGR grubunda $7,33\pm0,06$ olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,846$). Yenidoğanların 1. dk APGAR skoru kontrol grubunda 8 altında izlenmez iken SGA grubunda 8 altında olanların sayısı 2 (%10) ve FGR grubunda 1 (%5) idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,184$). Yenidoğanların 5. dk APGAR skoru kontrol ve SGA grubunda 8 altında izlenmez iken FGR grubunda 8 altında olanların sayısı 1 (%5) idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,298$). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubunda 1(%6,7) hastada, SGA grubunda 2 (%13,3) ve FGR grubunda 12 (%80) hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Yenidoğan yoğun bakımda median, minumum ve maximum kalma süreleri sırasıyla kontrol grubunda 0,0,1; SGA grubunda 0,0,8 ve FGR grubunda 2,0,20

olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi ($p=0,001$). Yenidoğanlarda mortalite izlenmedi (Tablo 3).

Gruplar arasında Doppler verileri haftalarına göre persentilleri hesaplanarak karşılaştırıldığında umblikal arter PI percentil verileri kontrol grubunda 38 ± 18 ; SGA grubunda 39 ± 17 ve FGR grubunda 65 ± 25 dir ve kontrol grubu ile FGR arasında ($p=0,002$); IUGR ile SGA arasında ($p<0,001$) anlamlı fark izlenir iken kontrol ile SGA grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=1$). MCA Doppler PI persentil değerleri kontrol grubunda $46,1\pm32$; SGA grubunda $49,6\pm30$ ve FGR grubunda $17,5\pm18$ olup kontrol grubu ile FGR arasında ($p = 0,002$); FGR ile SGA arasında ($p=0,002$) anlamlı fark izlenir iken kontrol ile SGA grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=1$). Duktus venosus Doppler PI değerleri kontrol grubunda $0,4\pm0,1$; SGA grubunda $0,4\pm0,1$ ve FGR grubunda $0,4\pm0,1$ idi ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,836$). Duktus venosus Doppler PI persentil değerleri kontrol grubunda $57,9\pm28$; SGA grubunda $52,3\pm28$ ve FGR grubunda $52,6\pm27$ idi ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,707$). Aortik istmus Doppler PI değerleri kontrol grubunda $2,4\pm0,3$; SGA grubunda $2,4\pm0,2$ ve FGR grubunda $2,4\pm0,3$ dir ve grupların hiçbiri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır ($p=0,937$) (Tablo 4).

Fetal kardiyak ultrasonografik değerlendirme tüm gebelere 36. gebelik haftasında yapıldı. Kalp atım hızı kontrol grubunda 143 ± 11 ; SGA grubunda 137 ± 10 ve FGR grubunda 141 ± 10 olup gruplar arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,183$). Kardiyak açı kontrol grubunda $45,7\pm7,2$; SGA grubunda $45,7\pm8,1$ ve

FGR grubunda $48,7 \pm 8,2$ olup olup gruplar arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,337$). Kardiyotorasik oran (kardiyak alan/torasik alan) açısından kontrol grubu ile FGR ($p=0,005$) ve SGA ($p=0,001$) arasında anlamlı fark bulunurken; SGA ve FGR arasında bu fark izlenmemektedir ($p=0,617$). Mitral kapak kontrol grubunda 14 ± 2 ; SGA grubunda $12,3 \pm 1$ ve FGR grubunda $12,2 \pm 2$ olup kontrol grubu ile FGR ($p=0,002$) ve SGA ($p=0,004$) arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken FGR ile SGA ($p=0,843$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Sol sferik indeksi kontrol grubunda $1,6 \pm 0,2$; SGA grubunda $1,5 \pm 0,2$ ve FGR grubunda $1,48 \pm 0,2$ olup FGR grubunda kontrole kıyasla anlamlı olarak düşüktür ($p=0,046$) diğer gruplar arasında fark yoktur ($p=0,279$ ve $p=0,420$). Triküspit kapak kontrol grubunda $13,9 \pm 2,1$; SGA grubunda $13,0 \pm 2,0$ ve FGR grubunda $11,9 \pm 1,6$ olup kontrol ve FGR grupları arasında anlamlı olarak farklıdır ($p=0,001$), diğer gruplar arasında fark yoktur ($p=0,098$, $p=0,102$). Sağ sferik indeksi kontrol grubunda $1,4 \pm 0,2$; SGA grubunda $1,4 \pm 0,2$ ve FGR grubunda $1,4 \pm 0,2$ olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,856$). Interventriküler septum ve sağ ventrikuler duvar kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,209$; $p=0,316$). Sol ventrikül duvar kalınlığı kontrol grubunda $3,8 \pm 0,5$; SGA grubunda $3,7 \pm 0,8$ ve FGR grubunda $3,2 \pm 0,6$ olup kontrol ve FGR ($p=0,006$), FGR ile SGA ($p=0,019$) arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken kontrol ile SGA arasında ($p=0,879$) fark izlenmemiştir. Sağ end diastolik ölçüm (sağ EDD) kontrol grubunda $12,4 \pm 2$; SGA grubunda $10,8 \pm 1,9$ ve FGR grubunda $10,8 \pm 1,5$ olup kontrol ve FGR ($p=0,004$) ve SGA ($p=0,003$) grupları arasında anlamlı olarak farklı iken FGR ve SGA ($p=0,940$) arasında anlamlı fark yoktur. Sol end diastolik ölçümü (sol EDD) kontrol grubunda

11,5±2; SGA grubunda 10±1,8 ve FGR grubunda 9,8±1,8 olup kontrol ve FGR (p=0,005) ve SGA (p=0,010) grupları arasında anlamlı olarak farklı iken FGR ve SGA (p=0,810) arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 5).

Sağ ve sol kardiyak yapıların oranları karşılaştırıldığında Triküspit ve mitral kapak oranları kontrol grubunda 1±0,1; SGA grubunda 1±0,1 ve FGR grubunda 0,9±0,1 olup FGR de anlamlı olarak SGA ve kontrol grubundan düşüktür (p=0,039 ve p=0,034) diğer gruplar arasında fark yoktur (p=0,861). Sağ/sol EDD ve Sağ/sol base-apex oranları için gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,882 ve p=0,524). Sağ/sol ventrikül duvar kalınlığında ise kontrol grubunda 0,9±0,2; SGA grubunda 1±0,1 ve FGR grubunda 1,2±0,3 olup FGR ile hem kontrol hem de SGA arasında fark izlenirken (p<0,001, p=0,021) kontrol ve SGA arasında fark yoktur (p=0,279) (Tablo 6).

Fetal kardiyak fonksiyonel bulgular karşılaştırıldığında aort maksimal hızı kontrol grubunda ortalama değeri 72,8±12; SGA grubunda 75,1±13 ve FGR grubunda 69,4±11 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,649). Pulmoner maksimal hızı kontrol grubunda ortalama değeri 72,9±10; SGA grubunda 71,5±0,06 ve FGR grubunda 62,3±19 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,173). Triküspit E/A oranı kontrol grubunda ortalama değeri 0,79±0,05; SGA grubunda 0,77±0,06 ve FGR grubunda 0,76±0,06 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,101). Mitral E/A oranı kontrol grubunda ortalama değeri 0,78±0,06; SGA grubunda 0,77±0,09 ve FGR grubunda 0,75±0,09 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi

($p=0,586$). LVOT MPI oranı kontrol grubunda ortalama değeri $0,57\pm0,09$; SGA grubunda $0,63\pm0,1$ ve FGR grubunda $0,73\pm0,1$ olup kontrol ve FGR grupları ($p=0,002$) arasında anlamlı fark izlenirken diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,096$, $p=0,192$). LVOT izovolumetrik kasılma süresi kontrol grubunda ortalama değeri $46,2\pm8$; SGA grubunda $48,6\pm8$ ve FGR grubunda $53,8\pm1$ olup kontrol ve FGR grupları ($p=0,017$) arasında anlamlı fark izlenirken diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,139$, $p=0,444$). LVOT izovolumetrik gevşeme süresi kontrol grubunda ortalama değeri $44,3\pm10$; SGA grubunda $51,7\pm12$ ve FGR grubunda $52,3\pm17$ olup kontrol ve FGR grupları ($p=0,038$) arasında anlamlı fark izlenirken diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,889$, $p=0,055$). TAPSE değeri kontrol grubunda ortalama değeri $0,82\pm0,17$; SGA grubunda $0,73\pm0,1$ ve FGR grubunda $0,75\pm0,5$ olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,146$). MAPSE değeri kontrol grubunda ortalama değeri $0,71\pm0,16$; SGA grubunda $0,63\pm0,10$ ve FGR grubunda $0,61\pm0,10$ olup kontrol ve FGR grupları ($p=0,024$) arasında anlamlı fark izlenirken diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,413$, $p=0,168$) (Tablo 7).

Tablo 3. Çalışma grubunun genel özellikleri

	FGR (n=20)	SGA (n=20)	Kontrol(n=33)	P
Maternal yaş (ort)	28±5	26±4	29±5	0.59
Nulliparite, n (%)	7 (%35)	13 (%65)	11 (%33,3)	0,350
Doğumda gebelik haftası	37 ± 0,5	38 ± 0,6	38±0,5	0,006
C/S, n (%)	12 (%60)	12 (%60)	24 (%72,7)	0,522
Erkek, n (%)	7 (%35)	8 (%40)	16 (48,5)	0,608
Doğum ağırlığı (g)	2287±205	2524±143	3320±318	<0,001 0,004 ^a <0,001 ^b <0,001 ^c
Doğum ağırlığı (persentil)	4,8±2,8	7,7±1,6	62,8±18,9	0,0001 0,473 ^a <0,001 ^b <0,001 ^c
Kord kanı Ph	7,33±0,06	7,31±0,08	7,31±0,05	0,846
Apgar 1.dakika <8	1 (%5)	2 (%10)	-	0,184
Apgar 5.dakika <8	1 (%5)	-	-	0,298
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	12 (%80)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	<0,001 <0,001 ^a <0,001 ^b 0,457 ^c
YYB kaldığı süre (median) (min-max)	2 0-20	0 0-8	-	0,001
Fetal mortalite	-	-	-	

^a FGRve SGA grubu verilerinin karşılaştırılması, ^b FGR ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması,^c SGA ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Doppler verileri

	FGR(n=20)	SGA(n=20)	Kontrol(n=33)	P
Umblikal arter S/D	3±0,9	2,3±0,4	2,2±0,4	<0,01 0,001 ^a <0,01 ^b 1 ^c
Umblikal arter PI	1±0,2	0,8±0,1	0,8±0,1	<0,01 <0,01 ^a <0,01 ^b 1 ^c
Umb arter PI per	65±25	39±17	38±18	<0,001 <0,001 ^a 0,002 ^b 1 ^c
MCA PI	1,2±0,2	1,5±0,3	1,5±0,3	0,001 0,004 ^a 0,002 ^b 1 ^c
MCA PI per	17,5±18	49,6±30	46,1±32	0,001 0,002 ^a 0,002 ^b 1 ^c
CPR	1,3±0,9	1,8±0,3	1,8±0,5	0,007 0,107 ^a 0,003 ^b 0,764 ^c
CPR percentil	5,9±7	45,1±26	43,1±29	<0,001 <0,001 ^a <0,001 ^b 0,773 ^c
Ort uterin arter PI	1,08±0,2	0,76±0,1	0,76±0,1	<0,001 <0,001 ^a <0,001 ^b 0,951 ^c
Ort uterin arter PI per	91,6±14	66,9±27	68,5±26	0,002 0,002 ^a 0,001 ^b 0,815 ^c
Duktus venosus PI	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,836
Duktus venosus PI per	52,6±27	52,3±28	57,9±28	0,707
Aortik istmus PI	2,4±0,3	2,4±0,2	2,4±0,3	0,937
Aortik istmus PI per	24,3±20	24,1±17	22,7±20	0,951

^a FGR ve SGA grubu verilerinin karşılaştırılması, ^b FGR ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması,^c SGA ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Fetal kardiyak yapısal bulgular

	FGR(n=20)	SGA(n=20)	Kontrol(n=33)	P
Fetal kalp atım hızı (atım/dk)	141±10	137±10	143±11	0,183
Kardiyotorasik çevre	0,54±0,02	0,54±0,04	0,51±0,02	0,001 0,892 ^a 0,001 ^b 0,001 ^c
Kardiyotorasik alan	0,30±0,01	0,30±0,04	0,27±0,03	0,001 0,617 ^a 0,005 ^b 0,001 ^c
Kardiyak açı (°)	48,7±8,2	45,7±8,1	45,7±7,2	0,337
Mitral kapak (mm)	12,2±2	12,3±1	14±2	0,002 0,843 ^a 0,002 ^b 0,004 ^c
Sol EDD	9,8±1,8	10±1,8	11,5±2	0,005 0,810 ^a 0,005 ^b 0,010 ^c
Sol base-apex (mm)	19,7±2	18,5±2	22±2	<0,001 0,227 ^a <0,001 ^b 0,001 ^c
Sol sphericity index	1,48±0,2	1,5±0,2	1,6±0,2	0,135 0,279 ^a 0,046 ^b 0,420 ^c
Triküspit kapak (mm)	11,9±1,6	13,0±2,0	13,9±2,1	0,003 0,098 ^a 0,001 ^b 0,102 ^c
Sağ EDD	10,8±1,5	10,8±1,9	12,4±2	0,002 0,940 ^a 0,004 ^b 0,003 ^c
Sağ base-apex (mm)	16,7±2,2	18,3±3,5	20±3,7	0,004 0,132 ^a 0,001 ^b 0,083 ^c
Sağ sphericity index	1,4±0,2	1,4±0,2	1,4±0,2	0,856
İnterventriküler septum (mm)	3,4±0,6	3,6±0,8	3,7±0,7	0,209
Sol ventrikül duvar kalınlığı (mm)	3,2±0,6	3,7±0,8	3,8±0,5	0,015 0,019 ^a 0,006 ^b 0,879 ^c
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	3,8±0,7	3,7±0,6	3,5±0,6	0,316

^a FGR ve SGA grubu verilerinin karşılaştırılması, ^b FGR ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması,^c SGA ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Sağ ve sol kardiyak yapısal verilerin oranlarının karşılaştırılması

	FGR(n=20)	SGA(n=20)	Kontrol(n=33)	P
Triküspit/ Mitral kapak	0,94±0,11	1,0±0,1	1,0±0,1	0,060 0,039 ^a 0,034 ^b 0,861 ^c
Sağ/sol EDD	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	0,882
Sağ/sol base-apex	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,524
Sağ/sol ventrikül duvar kalınlığı (mm)	1,2±0,3	1,0±0,1	0,9±0,2	0,002 0,021 ^a <0,001 ^b 0,279 ^c

^a FGR ve SGA grubu verilerinin karşılaştırılması, ^b FGR ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması,

^c SGA ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Fetal kardiyak fonksiyonel bulgular

	FGR (n=20)	SGA(n=20)	Kontrol(n=33)	P
Aortik pik velosite (cm/s)	69,4±11	75,1±13	72,8±12	0,649
Pulmoner pik velosite (cm/s)	62,3±19	71,5±15	72,9±10	0,173
Triküspit E/A	0,76±0,06	0,77±0,06	0,79±0,05	0,101
Triküspit E (cm/s)	0,38±0,09	0,35±0,08	0,41±0,1	0,074
Triküspit A (cm/s)	0,49±0,1	0,45±0,1	0,52±0,1	0,181
Mitral E/A	0,75±0,09	0,77±0,09	0,78±0,06	0,586
Mitral E (cm/s)	0,32±0,07	0,33±0,08	0,34±0,08	0,566
Mitral A (cm/s)	0,42±0,08	0,42±0,08	0,44±0,09	0,728
Sol MPI	0,73±0,1	0,63±0,1	0,57±0,09	0,008 0,192 ^a 0,002 ^b 0,096 ^c
İzovolumetrik kasılma süresi (s)	53,8±1	48,6±8	46,2±8	0,057 0,139 ^a 0,017 ^b 0,444 ^c
İzovolumetrik gevşeme süresi (s)	52,3±17	51,7±12	44,3±10	0,056 0,889 ^a 0,038 ^b 0,055 ^c
TAPSE (mm)	0,75±0,5	0,73±0,1	0,82±0,1	0,146 0,730 ^a 0,157 ^b 0,073 ^c
MAPSE (mm)	0,61±0,1	0,63±0,1	0,71±0,1	0,066 0,413 ^a 0,024 ^b 0,168 ^c

^a FGRve SGA grubu verilerinin karşılaştırılması, ^b FGR ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması,^c SGA ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Fetal gelişim geriliği, perinatal morbidite ve mortalite için artmış risklerle ilişkilidir ve modern obstetrinin karmaşık bir sorunudur (10,13). Fetal gelişim geriliği tanısı, belirli bir gebelik yaşı için gerçek ve beklenen sonografik biyometrik ölçümler arasındaki tutarsızlıklara dayanır. Ancak bu tanım yapısal olarak küçük ve aslında normal büyüme potansiyeline ulaşmış SGA fetüslerin; perinatal mortalite ve morbidite riski yüksek FGR ile ayırımında yetersizdir (14). Bu ayırımın sağlanmasında büyüme eğrilerinin altında kalmasına odaklanan sıralı ultrason ölçümleri, Doppler analizi UA, MCA, DV ve serum biyobelirteçleri gibi fonksiyonel parametreler yardımcı olmaktadır ve buna yönelik birçok çalışma yapılmıştır (19-20). Delphi çalışması ile FGR tanımı için konsensus oluşturulmuştur. EFW ölçümlerinin <3 persentil veya EFW 3-10 persentil iken fonksiyonel parametrelerden UA'da diyastolik akım olmaması, UA-PI ya da UtA-PI > 95 persentil ya da CPR <5 persentil ise FGR kabul edilmiş, EFW 3-10 persentil iken UA, Ut-A ve CPR Doppler verileri normal ise SGA kabul edilmiştir. Erken ve geç FGR 32 haftalık gebelik öncesi ve sonrası olarak ayrılmıştır. Bu konsensus ile risk altındaki fetüsleri sadece biyometrik tabanlı bir tanımdan daha iyi tespit etmekle birlikte olumsuz perinatal sonuçlarda azaltmada faydalı olacağı düşünülmüştür (21-24). Ancak bunu destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sebeple çalışmamızda Delphi konsensusuna uygun olarak gruplama yapılmış ve perinatal sonuçları değerlendirmek amacıyla APGAR, kord kanı pH değeri, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı fetal mortalite karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında APGAR, kord kanı pH değeri açısından fark izlenmemiş ve herhangi bir grupta

fetal mortalite izlenmemiştir. Ancak FGR grubundaki yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı SGA ve kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı olarak yüksektir. Bu da Delphi konsensusu ile oluşturulan gruplamanın perinatal sonuçları öngörmede faydalı olduğunu destekleyen bir sonuçtur.

Çalışmamızda Doppler verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hem Aortik istmus hem de duktus venosus Doppler verileri açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. DV anormallikleri erken dönem adaptif mekanizmaların yetersiz kaldığı ve metabolik asidoz, serebral hipoksinin geliştiği dekompanzasyon dönemi bulgusu yani “geç” dönem anormallikleri olarak kabul edilir (44). Bu durum çalışma grubundaki hastalarımızın DV Dopplerinde bozulmanın izlenmediği erken adaptif dönemde olduğunu desteklemektedir. Yapılan derlemede erken başlangıçlı FGR'nin aksine, geç başlangıçlı FGR'nin hemodinamik değişikliklerin ilerlemesi ile ilişkili olmadığı, fetüslerin sadece istisnai olarak UA veya duktus venosusta Dopplerinde patolojik bulgular gösterdiği bununla birlikte şiddetli fetal kötüleşme ve hatta fetal ölümün hızla ortaya çıkabildiği belirtilmiştir (85). Aortik istmusun FGR fetüslerin takibindeki yeri ve faydası net değildir. Retrograd akımın ve yüksek PI değerlerinin olumsuz perinatal sonuç ile güçlü bir korelasyona sahip olduğunu gösteren çalışmalar (87) olmakla birlikte PORTO çalışmasında AoI Doppler takibinin yararının olmadığı gösterilmiştir. Geç başlangıçlı, FGR fetüslerde AoI Doppler incelemesinin ne doğum şekli ne de perinatal sonuçları tahmin etmede klinik olarak anlamlı bilgi sağlamadığı saptanmıştır (61-64). Bizim çalışmamızda aortik istmus Doppler PI değerlerinin gebelik haftasına göre persentilleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre FGR

ve SGA larda daha yüksek olmakla birlikte veriler arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Kardiyak morfolojik verilere bakıldığında kardiyak açı gruplar arasında benzer olarak izlenmiş, kardiyotorasik indeks ise hem çevre hem alan oranı açısından kontrol grubuna kıyasla FGR ve SGA da yüksektir. Daha önceki çalışmalarda artmış CTR ve büyüme geriliği arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (88). Çalışmamızda FGR ve SGA grubunda mitral kapak, sol base- apex boyutu, sağ ve sol EDD değerleri anlamlı olarak kontrol grubundan daha küçük boyutlara sahiptir. Buna ek olarak SGA grubundan farklı olarak FGR grubunda triküspit kapak ve sağ base-apex boyutları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha küçük izlenmiştir. FGR de SGA dan farklı olarak sağ boyutların küçüklüğü daha yüksek dirence maruz kalması ile ilişkili olabilir. Sol sferisite indeksleri FGR grubunda anlamlı olarak düşük izlenmiş, sağ sferisite indeksleri arasında fark görülmemiştir. Triküspit ve mitral kapak oranları karşılaştırıldığında FGR grubunda hem kontrol hem de SGA dan daha düşük bir oran saptanmıştır. Patey ve ark. 33 FGR ve 54 kontrol grubunun kardiyak yapılarının karşılaştırıldığı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde her iki ventrikülde base-apex boyutları ile EDD boyutları küçüktür ek olarak gelişim geriliği olan grupta triküspit/mitral kapak oranı daha düşük saptanmış ancak sağ ve sol sferisite indekslerinde artış izlenmiştir (89). FGR lerde artmış LV ve RV sferisite indeksi izlenen başka çalışmalarda bulunmakta; Cohen ve ark. tarafından gelişim geriliği olan fetüslerde kardiyak yapı ve fonksiyonun incelendiği derlemede normale kıyasla FGR lerde kalbin daha globüler bir yapıda izlendiği belirtilmektedir (77-79,90). Farklı olarak Seghal ve ark, 20 gelişim geriliği izlenen ve 20 AGA infantı fetal ekokardiyografik olarak

karşılaştırdıkları çalışmada gelişim geriliği olan grupta sferisite indeksi anlamlı olarak düşük izlenmiştir (91). Perez-Cruz ve ark. yaptıkları çalışmada ise geç başlangıçlı FGR ve SGA grupları normal ile karşılaştırılmış FGR de sağ ve sol sferisite indeksleri, SGA da ise yalnızca sol sferisite indeksleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir (86). Bu durum gelişim geriliğinde kardiyak morfolojik değişimlerin daha çok çalışma ile irdelenmesi gerektiğini desteklemektedir.

Ventrikül duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde IVS ve sağ ventrikül duvar kalınlıkları açısından gruplar arasında fark yoktur. Sol ventrikül duvar kalınlıkları FGR de hem kontrol grubuna hemde SGA grubuna kıyasla anlamlı incelmeye mevcuttur. Çalışmalarda sol ventrikül duvar kalınlığında azalma izlenmektedir ve bu durumun volümün artmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Sağ/sol ventrikül duvar kalınlığı oranına baktığımızda ise FGR de hem kontrol hem de SGA gruplarından anlamlı olarak yüksektir. Sağ ventrikül ve İVS de ise çeşitli çalışmalarda duvar kalınlığında artış olduğu görülmüş ve sistemik vasküler direnç artışı ile ilişkilendirilmiştir (77-79). FGR lerde kardiyak verilerin değerlendirildiği Cohen ve ark. tarafından yapılan derlemede ise sol ventrikül duvar kalınlığının diyastolik çapa (“göreceli duvar kalınlığı”) oranının normal ağırlıktakilere göre FGR bebeklerde ventrikül dilatasyonuna (eksantrik hipertrofi) bağlı olarak azaldığı bulunmuştur (90).

FGR fetüslerde kardiyak fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalarda, termde gebelik yaşına göre küçük, umbilikal arter Doppleri normal olan fetüslerde kardiyak remodelling, sistolik ve diastolik disfonksiyon gösteren sonuçlar elde edilmiştir (86-91). Çalışmamızda ise sistolik fonksiyon değerlendirilmesi aortik ve pulmoner pik sistolik akım hızları, TAPSE ve MAPSE verileri değerlendirilerek

yapılmış bunlardan yalnızca MAPSE değerleri FGR grubunda anlamlı olarak düşük olarak izlenmiştir. Diastolik fonksiyon bulgularına bakıldığında triküspit ve mitral E/A oranlarında anlamlı fark görülmemiştir. MPI, PW Doppler, çıkan aortun lateral duvarını hem de mitral kapağın iki valfin açılıp kapanmasına karşılık gelen alana yerleştirilerek ölçüm yapıldığından, hem E / A hemde aortik ejeksiyon ile oluşan dalga formları izlenebilmektedir. Bu sebeple hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları gösterir. Çalışmamızda LVOT izovolumetrik kasılma, gevşeme süreleri ve hesaplanan MPI değerleri FGR grubunda kontrole kıyasla uzun iken SGA da bu fark izlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda normale göre FGR fetüslerde belirgin derecede daha yüksek bir MPI hesaplanmıştır. Perez-Cruz ve ark çalışmasında FGR de belirgin olmak üzere SGA ve FGR grubunda hem IVRT hemde IVCT sürelerinde uzama ve MPI değerlerinde artış izlenmiştir (86). Yüksek MPI, kardiyak adaptasyonun ilk aşamalarında görülür. MPI'da anormal bir artış diastolik kan akım kaybı veya ters akım gelişmeden önce saptanabileceği ve normal Doppler bulguları varlığında FGR ve SGA ayırımında artmış MPI bulgusunun potansiyel bir ayırıcı olduğu ileri sürülmüştür (84-85,92). Bizim çalışmamızda bu bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü ve zayıf yanları mevcuttur. Öncelikle prospektif ve tek merkez olması standart bir takip protokolünün olması, pek çok parametrenin birarada değerlendirilmesi çalışmanın güçlü yanları iken hasta sayısının yetersiz olması, kardiyak fonksiyonun yalnızca konvansiyonel doppler ile değerlendirilip doku doppleri verilerinin olmaması ise zayıf yanıdır.

6. SONUÇ

Normal fetüslara kıyasla hem FGR hemde SGA li fetüslerde kardiyak remodelling olmaktadır. Bunun yanında SGA fetüslara oranla gec FGR li fetüslarda plasental hipoksemiye sekonder ek bir takım kardiyak morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler de meydana gelmektedir. Bunların belirlenmesi özellikle SGA ve FGR ayırımında, doğum zamanlaması ve kötü perinatal sonuçların önlenmesi konusunda yardımcı olabilir.

Ductus venosus doppleri ve aortik istmus doppleri ölçümlerinin geç başlangıçlı FGR, SGA ayırımında belirleyici olmadığı tespit edilmiştir.

Hem FGR hem de SGA da kardiyotorasik indeks artmaktadır. FGR ve SGA ayırımında kardiyotorasik index ölçümünün belirleyici olmadığı görülmüştür. FGR de sol sferisite indeksinde azalma izlenmiştir, SGA ile ayırmda faydalı olabilir. Sağ kalpte Triküspit kapak ölçümü, sağ base-apex boyutu ve triküspit/mitral kapak oranları sadece FGR de azalmıştır. Bu durum FGR da gelişen erken kardiyak fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı ve sağ kalbin yüksek dirence maruz kalması, sistemik vasküler direnç artışı ile ilişkili olabilir. Gene FGR de artmış volüme sekonder olduğu düşünülen sol ventrikül duvar kalınlıkları ince olarak bulunmuştur. Bu durum sol kalbe akımın yönlenmesine ve sol kaplten kalbin kendisine, beyine, adrenallere olan perfüzyonla ilişkili olduğu yani bir tip beyin koruyucu etki göstergesi olduğu düşünülmüştür. FGR grubunda sol kalpte sistolik fonsiyonun bir göstergesi olan Mapse değerinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. Sağ kalpte ise bu durum gösterilememiştir, TAPSE değerleri benzerdir. FGR de MPI, ICT ve IRT belirgin olarak artmıştır. FGR ve SGA ayırımında artmış MPI belirlenmesi potansiyel bir ayırıcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Albu A, Anca A, Horhoianu V, Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014;7:165–71.
2. Pels A, Beune IM, van Wassenae-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99:153.
3. Dorland W. *Dorland's medical dictionary for health consumers*. New York: Saunders, an imprint of Elsevier; 2007.
4. Deter RL. Fetal age determination and growth assessment: their roles in prenatal diagnosis. In: Evans MI, Johnson MP, Yaron Y, Drugan A, editors. *Prenatal diagnosis*. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 387–405.
5. Salomon LJ, Deter RL, Al revic Z. How to improve on the analysis and presentation of research data submitted to our journal. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:721–7.
6. Altman DG, Chitty LS. Design and analysis of studies to derive charts of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3:378–84.
7. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:449.e1.
8. Steckel RH. Birth weights and stillbirths in historical perspective. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:S16–20.

9. Nelson WE, Vaughan VC. Textbook of pediatrics. 9th ed. Philadelphia: W B Saunders Co.; 1969.
10. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71:159–63.
11. Deter R, Harist R. Assessment of normal fetal growth. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, editors. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Boston: Little, Brown & Co.; 1993. p. 361–85.
12. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med*. 2009;28:617–29.
13. Poljak B, Agarwal U, Jackson R, Al revic Z, Sharp A. Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:493–9.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013; **121**: 1122–1133.
15. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 290.e1–6.

16. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 162–167.
17. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 253.e1–8.
18. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, von Dadelszen P. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 163.e1–7.
19. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol* 2014; **34**: 186 – 191.
20. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 333–339.
21. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:288–300.
22. Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2010;30:395–401.

23. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:400–8.
24. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet.* 1992;339:283–7.
25. Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health.* 2014;128:698–702.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no. 12, 2000, Washington, DC
27. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32:161–5.
28. Khoury J, Erickson D, Cordero J, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82:83–90.
29. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinatol.* 2000;17:131–5.
30. Divon MY, Ferber A. Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction. In: Lockwood CJ, Barss VA, editors. UpToDate. Accessed 28 Dec 2014.

31. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84:1127–31.
32. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;187:233–8.
33. Sharp AN, Heazell AE, Crocker IP, Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:159–69.
34. Tang L, He G, Liu X, Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction. *Reproduction.* 2017;153:R227–40.
35. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4213–24.
36. Thumkeo D, Keel J, Ishizaki T, Hirose M, Nonomura K, Oshima H, et al. Targeted disruption of the mouse rho-associated kinase 2 gene results in intrauterine growth retardation and fetal death. *Mol Cell Biol.* 2003;23:5043–55.
37. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:300.

38. Garite TJ, Combs CA, Maurel K, Das A, Huls K, Porreco R, et al. A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:72.e1–9.
39. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:111.
40. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:119.
41. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted foetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:143–9.
42. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:564–70.
43. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Ca ci D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:233–9.
44. Baschat AA. Fetal growth restriction from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010; 38:239

45. Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, et al. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction
46. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med.* 2005;24:425–30.
47. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, 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;19:225–8.
48. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C, TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:521.e1–13.
49. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Crovetto F, Botet F, Nadal A, et al. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:149–55
50. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez A, Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:894–9.

51. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:430.
52. Flood K, Unterscheider J, Daly S, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:288.e1.
53. Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, et al. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:57.e1.
54. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:313.
55. Akolekar R, Ciobanu A, Zingler E, et al. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:65.e1.
56. Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385:2162.

57. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, et al. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55:68.
58. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, et al. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1031.
59. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:796.
60. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Palacio M, Gomez O, et al. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:170–4.
61. Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2010;30:395–401
62. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, et al. The growth restriction intervention trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:34.e1–9.
63. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:539.e1–7.

64. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf
65. Chaoui R. The fetal 'heart-sparing effect' detected by the assessment of coronary blood flow: a further ominous sign of fetal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:5–9.
66. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome the 'heart-sparing effect'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:162–72.
67. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:143–9.
68. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla- Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, out flow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:22–9.
69. Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:179–84.

70. Thompson JA, Richardson BS, Gagnon R, Regnault TR. Chronic intrauterine hypoxia interferes with aortic development in the late gestation ovine fetus. *J Physiol* 2011;589(Pt 13):3319–32.
71. Skilton MR, Evans N, Gri ths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005;365:1484–6.
72. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:552.e1–552.e22.
73. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011;80:119–23.
74. Bubb KJ, Cock ML, Black MJ, et al. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. *J Physiol* 2007;578(Pt 3):871–81.
75. Tintu A, Rouwet E, Verlohren S, et al. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. *PLoS One* 2009;4:e5155.
76. Czernik C, Rhode S, Metze B, Bühner C, Schmitz L. Comparison of le ventricular cardiac dimensions between small and appropriate for gestational age preterm infants below 30 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2013;41:219–26.

77. Fouzas S, Karatza AA, Davlourous PA, et al. Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2014;75:651–7.
78. Leipälä JA, Boldt T, Turpeinen U, Vuolteenaho O, Fellman V. Cardiac hypertrophy and altered hemodynamic adaptation in growth-restricted preterm infants. *Pediatr Res* 2003;53:989–93.
79. Huhta JC. Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. *Pediatr Cardiol* 2004;25:274–286.
80. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121:2427–2436.
81. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26:357–66.
82. Van Mieghem T, Klaritsch P, Doné E, Gucciardo L, Lewi P, Verhaeghe J, et al. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:400.e1–7.
83. Hassan WA, Brockelsby J, Alberry M, Fanelli T, Wladimiroff J, Lees CC. Cardiac function in early onset small for gestational age and growth restricted fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:262–5.
84. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow

- deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Investig*. 2011;71:274–80.
85. Francesc Figueras, Javier Caradeux, Fatima Crispi, Elisenda Eixarch, Anna Peguero, Eduard Gratacos et al. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S790-S802.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.003
 86. M Pérez-Cruz, M Cruz-Lemini, M T Fernández, J A Parra, J Bartrons, M D Gómez-Roig, F Crispi, E Gratacós et al. Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 465–471
 87. Ladan Younesi, Mostafa Ghadamzadeh, Ghazaleh Amjad, Zeinab Safarpour Lima et al. Color Doppler sonography of the aortic isthmus in intrauterine growth-restricted fetuses and normal fetuses. *Eur J Transl Myol*. 2018; 28 (4): 370-375.
 88. M E Bozynski, F H Hanafy, R J Hernandez et al. Association of increased cardiothoracic ratio and intrauterine growth retardation. *AM J Perinatol*. 1991;8(1):28-30. doi: 10.1055/s-2007-999333
 89. O. Patey, J. S. Carvalho and B. Thilaganathan et al. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 655–662.
 90. Emily Cohen, Flora Y. Wong, Rosemary S.C. Horn and Stephanie R. Yiallourou et al. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular

development and function throughout infancy. *Pediatric Research*. 2016; vol 79, no 6 821-29. doi:10.1038/pr.2016.24

91. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr* 2013; **163**: 1296 – 1233.
92. Cruz-Martinez R, Figueras F, Herná´ndez-Andrade E, Oros D, Grataco´s E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 400 – 405.