



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Erken ve geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliğinin perinatal sonuçları

Perinatal outcomes of early and late onset intrauterine growth retardation

Gülmira Aliyeva¹ , Mete Sucu¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;45(4):1758-1767

Abstract

Purpose: The aim of this study was to show the effect of early and late onset intrauterine growth retardation (IUGR) on perinatal outcomes and the differences between them

Materials and Methods: Our study is a retrospective study. 334 patients who were followed up with the diagnosis of IUGR between January 1, 2015 and January 1, 2019 were divided into subgroups as early and late onset IUGR. The type of growth retardation, the gestational week at diagnosis, the estimated fetal weight (EFW), the presence of preeclampsia, doppler findings, the birth weight, the delivery type, the birth week, the 5th minute Apgar score, the neonatal intensive care need were recorded and the relationship of all these parameters with the negative consequences of the newborn was discussed.

Results: The average of the gestational week at diagnosis was 30.9 ± 4.5 (min-max: 18-39). The average of the gestational week at delivery was 34.4 ± 4.5 (min-max: 22-41). The patients were examined in four groups as $<27 + 6$, 28-31, 32-36, >37 weeks according to the diagnosis time. Perinatal outcomes deteriorate with the severity of Doppler findings. Having EFW $<3\%$ percentil and early onset IUGR negatively affects the perinatal outcomes of fetuses.

Conclusion: Late onset preeclampsia does not adversely affect the perinatal outcomes of fetuses with IUGR, but early onset preeclampsia causes an increase in neonatal morbidity and mortality. For this reason, patients with early onset IUGR accompanied by early-onset preeclampsia should be followed more closely and be aware of perinatal morbidity and mortality.

Keywords: Fetal growth retardation, ultrasonography, prenatal diagnosis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı erken ve geç başlangıçlı İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) perinatal sonuçlara etkisini ve aradaki farkları gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda 01 Ocak 2015- 01 Ocak 2019 tarihleri arasında İUGG tanısıyla takibe 334 hasta erken ve geç başlangıçlı IUGG olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Gelişme geriliği tipi, tanı aldığı gebelik haftası, tahmini fetal ağırlığı (TFA), preeklampsi varlığı, Doppler bulguları, doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası, 5.dk Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kayıt edildi ve tüm bu parametrelerin yenidoğanın olumsuz sonuçlarıyla ilişkisi ele alındı.

Bulgular: Tanı konulan gebelik haftası ortalaması $30,9 \pm 4,5$ (min-maks:18-39)'dır. Hastaların doğum haftası ortalaması $34,4 \pm 4,5$ (min-maks:22-41)'dir. Hastalar tanı aldıkları gebelik haftasına göre $<27+6$, 28-31, 32-36, >37 hafta olarak dört grupta incelendi. Verilerimiz doppler bulgularının şiddeti ile perinatal sonuçların kötüleştiğini ortaya koymaktadır. Yine çalışmamız TFA $<3\%$ percentil olmasının ve erken başlangıçlı IUGG olmasının fetüslerin perinatal sonuçlarını olumsuz etkilediğini gösterdi.

Sonuç: Geç başlangıçlı preeklampsi IUGG'li bebeklerin perinatal sonuçlarını olumsuz etkilememektedir fakat erken başlangıçlı preeklampsi yenidoğan morbidite ve mortalitesindeki artışa neden olmaktadır. Bu sebeple erken başlangıçlı preeklampsinin eşlik ettiği erken başlangıçlı IUGG'li hastalar daha yakından takip edilmeli ve perinatal morbidite ve mortalite için uyanık olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Fetal büyüme, fetal ultrasonografi, prenatal tanı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mete Sucu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana Turkey E-mail: metesucu@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 10.11.2020 Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 30.12.2020

GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) ultrasonografiye dayalı tahmini fetal ağırlığın (TFA) standart bir popülasyon büyüme eğrisindeki gebelik yaşına göre %10. persentilin altında olması olarak tanımlanır¹. IUGG ölü doğum, yenidoğan ölümü, perinatal morbidite ve yetişkin dönem hastalıkları ile ilgili önemli derecede risk artışı teşkil eder. IUGG çoğu durumda uteroplasental yetmezlikten kaynaklanır, fakat konjenital anomaliler, enfeksiyonlar, ilaç ve madde kullanımı gibi birçok farklı faktörlerden de kaynaklanabilir.

Gerçekte, TFA<10. persentil olan fetüslerin sadece yaklaşık %30'unun büyümesi patolojik olarak kısıtlıdır. Gestasyonel yaşına göre 10. persentilin altında olduğu tahmin edilen fetüslerin %70 kadarı konstitüsyonel faktörlerden dolayı küçüktür; bu fetüslerin perinatal mortalite ve morbidite riski yüksek değildir. Öte yandan, ölçümleri 10. persentilden daha büyük olan, fakat kendi büyüme eğrisini karşılamayan fetüsler, olumsuz sonuçlar için yüksek risk altındadır².

Bazı otörler; doğum ağırlığını etkilediği bilinen ırk veya etnik köken, anne boyu, anne kilosu, parite ve fetüsün cinsiyeti gibi spesifik değişkenleri dikkate alan bireyselleştirilmiş büyüme eğrilerini savunmuştur. Bazı çalışmalarla; bu yaklaşımın olası olumsuz sonuçları öngörmede daha başarılı olduğu gösterilmiştir^{3,4}.

Normal büyüme hızı ve normal umbilikal kordon Doppler akımı olan, özellikle de 3. persentilden daha büyük ağırlıklı fetüslerin, SGA fetüs olması daha olasıdır⁵.

Etiyoloji araştırılırken ve risk değerlendirilmesi yaparken maternal tıbbi ve obstetrik durumlar (sistemik hastalıklar), fetal genetik anormallikler, fetal enfeksiyonlar, fetal malformasyonlar, belirgin kord ve plasenta anormallikleri, uç anne yaşları, annenin doğum kilosu ve daha önce IUGG bebek öyküsü, gebelikler arası sürenin kısa olması, gebelik öncesi düşük kilo, gebelikte az kilo alımı, yardımcı üreme teknolojileri, ve teratojenler göz önünde bulundurulmalıdır⁶⁻⁹.

Erken gebelikte görülen IUGG; hiperplastik büyümeyi etkileyen, çoğunlukla anöploidi, malformasyonlar ve daha az yaygın olarak fetal enfeksiyon gibi faktörlerin sonucudur ve simetrik formdadır. Bu fetüsler, IUGG`den etkilenen fetüslerin %20 ile %30`unu oluşturur ve genellikle

herhangi bir müdahale ile iyileştirilemeyen kötü bir prognoz taşır¹⁰.

Daha yaygın olarak, gelişim geriliği gebeliğin geç dönemlerinde oluşursa asimetrik bir büyüme paterni şeklinde görülür. Bu, genellikle plasenta hacminin küçük ve yetersiz olması nedeniyle oluşan plasental disfonksiyonun sonucudur. Bazen, gebeliğin başlangıcında başlamış uzun süreli plasental bozukluklar sonucu simetrik büyüme anormallikleri gösterebilir. Bununla birlikte, ikinci üç ayın sonunda veya üçüncü üç ayın başında ilk kez gözlenen asimetrik büyüme paterni zaman içinde daha simetrik görünüme dönüşebilir¹⁰.

IUGG`yi öngörmede, karın çevresi (AC) ölçümü, kafa çevresi (HC) ve biparyetal çap (BPD) ile kıyaslandığında daha anlamlıdır. AC`nin duyarlılığı asimetrik grupta %73, simetrik grupta %59 ve tüm popülasyonda %64`tür¹¹.

Uteroplasental yetmezliğe bağlı IUGG`si olan gebeliğin optimal yönetimi fetal büyüme hızının seri ultrason değerlendirmesini, biyofiziksel profili (BFP) ve fetal Doppler muayenesini içerir¹². Doppler muayenesinde ise umbilikal arter doppler, orta serebral arter doppler ve bunların birbirine oranı olan uteroplasental oran prognozu öngörmede belirleyicidir¹³.

Erken ve geç gelişme geriliği olan geniş bir hasta grubunun; simetrik-asimetrik gelişme geriliği ve preeklampsinin eşlik etmesine göre alt gruplara ayrılarak tekrar ayrıntılı olarak değerlendirilmesi prognozun ve perinatal sonuçların daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu da klinik izlemde algoritma oluşturmak için literatüre katkı sağlayacaktır. Amaç; erken doğumdan fayda görecekt fetüsleri zamanında tanımlamak, uygun yönetimle doğum zamanını iyi planlanlamak ve anne karnında ölüm riskini ve yenidoğan morbiditesini en aza indirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı 10.04.2020-98 alındı. Hastaların hepsi bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Çalışma 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin (www.wma.net/policy/b3.htm) etik standartlarına ve prensiplerine uygun şekilde tasarlanmış ve yapılmıştır. 1 Ocak 2015- 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesi'nde İUGG nedeniyle takibe alınmış 452 tekil gebe retrospektif olarak incelendi. Çoğul gebelikler ve konjenital malformasyonu olan fetüsler çalışmaya dahil edilmedi. Anomalisi olan fetüsler çıkarıldıktan sonra 334 gebe çalışmaya dahil edildi.

İşlem

Ultrasonografik değerlendirme

12 hafta altı bir ultrason kaydına göre hastaların gerçek gebelik yaşı doğrulandı. Fetüsün biyometrik ölçümleri yapıldı ve TFA hesaplandı. TFA 10. percentilinin altında olması ile İUGG tanısından şüphelenilerek amniyotik sıvı ve plasenta değerlendirilmesi, 2 hafta ara ile Doppler akım incelenmesi yapıldı. Amniyotik sıvı hacminin dört kadran ölçüm tekniği ile (AFI) <5 cm olması oligohidramniyos, >24 cm olması polihidramniyos olarak değerlendirildi. Umblikal arter (UA), Orta serebral arter (MCA), Duktus Venozus (DV) Doppler akımları değerlendirildi.

Patolojik doppler bulgularına UA direnç artışı (PI >95 percentil olması), UA diyastol sonu akım kaybı, UA diyastol sonu akımın ters dönmesi, MCA'da beyin koruyucu etki (PI <5 percentil olması), DV'ta direnç artışı (PI >95 percentil olması), DV'ta a dalgası görülmemesi veya ters dönmüş a dalgası gibi akım bozuklukları dahil edildi. Bunlarla birlikte hastanın boy, kilo gibi antropometrik ölçümleri, ayrıntılı tıbbi anamnez, gebelik öyküsü, kötü alışkanlıkları, bu gebelikteki sosyoekonomik durumları soruldu. Ultrasonografik parametreler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görevli Perinatoloji yandal uzmanları ve öğretim üyeleri tarafından ölçüldü.

Klinik takip

Ultrasonografi muayeneleri GE Voluson E6 ultrasonografi cihazı ve RAB 4-8 MHz volumetrik konveks prob ile yapılmıştır. Hastaların verileri hasta dosyası ve ViewPoint® 6.0 veri kayıt sistemine kayıt edilen bilgilerden elde edildi. Erken başlangıçlı şiddetli gelişme geriliği, ciddi doppler bozukluğu ve eşlik eden multiple anomali varlığında, kromozom anomalilerini dışlamak için prenatal tanı amaçlı amniyosentez önerildi.

Çalışmada demografik verilerin yanı sıra gebelik sonuçları da ele alındı. Gebelik sonuçları arasında doğum haftası, doğum şekli, bebeğin 5. dk Apgar

(aktivite, nabız, yüz buruşturma, görünüm ve solunum) puanı, doğum kilosu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı, bebeklerin yenidoğan ve 2 yaş dönemi sonuçları (sekelli taburcu veya zaman içinde gelişen sekel, taburcu olduktan sonra evde ölüm, herhangi bir sekel olmadan sağkalım) ele alındı. Veriler hasta dosyalarından ve ailelerden elde telefon yolu ile elde edildi. Klinik takip Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görevli doktorlar tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için toplanan tüm veriler *Statistical Package for the Social Sciences*, sürüm 22, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ve histogramlar ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Chi-Square testi ya da Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (minimum, maksimum) olarak sunuldu. Kategorik veriler sayı (%) olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 452 İUGG'li hasta alındı. Çalışmada konjenital anomali dahil tüm İUGG tanılı fetüslerin sonuçları incelendi. 118 hastada (%26,1) konjenital anomali saptandı, 334 hastada (%73,9) konjenital anomali saptanmadı. Konjenital anomali saptanan 118 hastanın 96'sında (%81,4) simetrik gelişim geriliği, 22'de (%18,6) asimetrik gelişim geriliği saptandı. Anomali saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Anomali olmayan ve İUGG tanısı alan 334 hastanın demografik özellikleri Tablo 1'de gözden geçirildi.

71 hastada (%21,2) fetüsün TFA %5-10 percentil, 45 hastada (%13,5) fetüsün TFA %3-5 percentil, ve 218 hastada (%65,3) fetüsün TFA ≤ 3 percentil olarak belirlendi. Hastaların 273'ünde (%81,7) preeklampsi oluşmadı, 61'inde (%18,3) preeklampsi oluştu. Doppler bulguları 141 hastada (%43,1) normal, 193 (%56,9) hastada bozulmuş (UA direnç artışı, UA diyastolik akım kaybı, UA diyastolik akımın ters dönmesi, MCA'da beyin koruyucu etki, DV'de a dalgası görülmemesi veya ters dönmüş a dalgası gibi akım bozuklukları) olarak saptandı.

Tablo 1 Demografik özellikler

N (%)		n=334(100%)
Yaş	≤20	24(7,2)
	21-34	226(67,7)
	≥35	84(25,1)
Sosyo-ekonomik düzey	Düşük	59(17,8)
	Orta	197(59,5)
	Yüksek	75(22,7)
Vücut Kütle İndeksi	<18,5	11(3,3)
	≥18,5 ve <25	175(52,9)
	≥25 ve <30	110(33,2)
	≥30 ve <35	32(9,7)
	≥35 ve <40	3(0,9)
Sigara kullanımı	Yok	283(87,3)
	Var	41(2,7)
Tanıdaki gebelik haftası	<28	88(26,3)
	28-31	71(21,3)
	32-36	140(41,9)
	>37	35(10,5)
Parite	Nullipar	160(47,9)
	Multipar	174(52,1)
Abortus öyküsü	Yok	242(72,5)
	1	62(18,6)
	≥2	30(9,0)
Konsepsiyon	Spontan	317(94,9)
	IVF	17(5,1)

Tablo 2 İUGG tiplerinin doğum değişkenleri ve bebeğin son durumu ile ilişkisi

Değişken	Gelişim Geriliği		P
	Asimetrik n=113(%33,8)	Simetrik n=221(%66,2)	
Doğum kilo	<600	1(0,9)	<0,0001
	600-1499	13(11,6)	
	1500-2399	43(38,4)	
	>2400	55(49,1)	
Doğum haftası	<34	34(30,1)	<0,0001
	>35	79(69,9)	
Doğum şekli	Spontan vajinal yol	13(11,5)	0,042
	İndüksiyon ile vajinal yol	16(14,2)	
	Acil sezaryen/fetal distress	22(19,5)	
	Elektif sezaryen	62(54,9)	
Apgar skoru	5dk. Apgar ≥7	105(92,9)	<0,0001
	5dk. Apgar <7	6(5,3)	
	Ölü doğum	2(1,8)	
Yoğun bakım ihtiyacı	Yok	44(38,9)	<0,0001
	Var	67(59,3)	
	Ölü doğum	2(1,8)	
Bebeğin son durumu	Taburculuk sonrası takiplerde sorun yok	106(93,8)	<0,0001
	Sekelli taburcu veya zaman içinde sekel	3(2,7)	
	Yeni doğan yoğun bakımda ölüm	2(1,8)	
	Evde, taburcu olduktan sonra ölüm	0(0,0)	
	Ölü doğum	2(1,8)	
Son durum	Sağ	106(93,8)	<0,0001
	Sekel	3(2,7)	

	Ölüm	4(3,5)	51(23,1)	
--	------	--------	----------	--

Tablo 3. Tanıdaki gebelik haftası ile doğum değişkenleri ve bebeğin son durumu ile ilişkisi

Değişken		Gebelik Haftası				P
		<27+6 n=88(%26,3)	28-31 n=71(%21,3)	32-36 n=140(%41,9)	>37 n=35(%10,5)	
Doğum kilo	<600	33(37,5)	1(1,4)	0(0)	0(0)	<0,0001
	600-1499	28(31,8)	40(58,0)	17(12,1)	1(2,9)	
	1500-2399	9(10,2)	15(21,7)	73(52,1)	12(34,3)	
	>2400	18(20,5)	13(18,8)	50(35,7)	22(62,9)	
Doğum şekli	spontan vajinal yol	5(5,7)	7(9,9)	7(5,0)	5(14,3)	<0,0001
	indüksiyon ile vajinal yol	29(33,0)	5(7,0)	15(10,7)	6(17,1)	
	acil sezaryen/fetal distress	16(18,2)	25(35,2)	40(28,6)	5(14,3)	
	elektif sezaryen	38(43,2)	34(47,9)	78(55,7)	19(54,3)	
Apgar skoru	5dk. Apgar \geq 7	40(45,5)	63(88,7)	136(97,1)	35(100,0)	<0,0001
	5dk. Apgar <7	16(18,2)	8(11,3)	4(2,9)	0(0,0)	
	ölü doğum	32(36,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Yoğun bakım ihtiyacı	Yok	13(14,8)	10(14,1)	38(27,1)	20(57,1)	<0,0001
	Var	43(48,9)	61(85,9)	102(72,9)	15(42,9)	
	ölü doğum	32(36,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Bebeğin son durumu	taburculuk sonrası takiplerde sorun yok	39(44,3)	59(83,1)	136(97,1)	34(97,1)	<0,0001
	sekilli taburcu veya zaman içinde oluşan sekel	3(3,4)	5(7,0)	3(2,1)	0(0,0)	
	yenidoğan yoğun bakımda ölüm	14(15,9)	7(9,9)	1(0,7)	0(0,0)	
	evde, taburcu olduktan sonra ölüm	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(2,9)	
	ölü doğum	32(36,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Son durum	Sağ	39(44,3)	59(83,1)	136(97,1)	34(97,1)	<0,0001
	Sekel	3(3,4)	5(7,0)	3(2,1)	0(0,0)	
	Ölüm	46(52,3)	7(9,9)	1(0,7)	1(2,9)	

Tablo 2'de 334 hasta gelişim geriliği tipine göre iki gruba ayrıldı: 113 hasta (%33,8) asimetric İUGG ve 221 hasta (%66,2) simetric İUGG. Bu tabloda İUGG tiplerinin doğum kilosu, doğum haftası, doğum şekli, 5.dk Apgar skoru, YYBÜ ihtiyacı, bebeğin son durumu ile ilişkisi ortaya konuldu. Asimetrik gelişme geriliği yüzdesi anomali olmayan hastalarda anomali olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Tablo 3'de İUGG tanısı konulduğu gebelik

haftası ile doğum kilosu, doğum şekli, apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve yenidoğan olumsuz sonuçlarla ilişkisi ele alındı. Bu 334 hasta tanı aldıkları gebelik haftasına göre <27+6, 28-31, 32-36, >37 olarak gruplar şeklinde incelendi. Diğer tanı haftaları ile kıyaslandığında >37 tanı alan hastaların spontan yolla vajinal yoldan doğum için yüzdesi daha fazla (5/35(%14,3)) ve fetal distress nedeniyle yapılan acil sezaryen için daha düşüktü (5/35(%14,3)).

Tablo 4. IUGG'li hastaların doğum haftasına göre preeklampsi varlığının ve doğum şeklinin değerlendirilmesi.

Doğum şekli	Doğum Haftası						P
	<=27+6 n=36(%10.7)		28-34 n=112(%33.5)		≥35 n=186(%55.6)		
	Preeklampsi		Preeklampsi		Preeklampsi		
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
	n=19 (%52.8)	n=17 (%47.2)	n=73 (%65.1)	n=39 (%34.8)	n=181 (%97.3)	n=5 (%2.6)	
Spontan vajinal yol	0 (0)	1 (5,9)	2 (2,7)	0 (0)	21 (11,6)	0 (0)	0,028
İndüksiyon ile vajinal yol	13 (68,4)	7 (41,2)	4 (5,5)	3 (7,7)	27 (14,9)	1 (20,0)	
Acil sezaryen/fetal distress	1 (5,3)	3 (17,6)	31 (42,5)	18 (46,2)	32 (17,7)	1 (20,0)	
Elektif sezaryen	5 (26,3)	6 (35,3)	36 (49,3)	18 (46,2)	101 (55,8)	3 (60,0)	

Tablo 5. Tahmini fetal ağırlık ve Doppler bulgularının; doğum değişkenleri ve bebeğin son durumu ile ilişkisi.

Değişken	Tahmini Fetal Ağırlık				P	
	4-10 persentil n=116(%34.7)		≤3 pc n=218(%65.3)			
	Doppler		Doppler			
	Normal	Normal Değil	Normal	Normal Değil		
	n=78(%67.2)	n=38(%32.7)	n=66(%30.2)	n=152(%69.8)		
Doğum Kilo	<600	0(0)	3(8,1)	2(3,2)	27(18,1)	0,0001
	600-1499	5(6,6)	4(10,8)	10(15,9)	66(44,3)	
	1500-2399	23(30,3)	16(43,2)	24(38,1)	44(29,5)	
	>2400	48(63,2)	14(37,8)	27(42,9)	12(8,1)	
Doğum Haftası	<34	16(20,5)	13(35,1)	14(22,2)	102(68,5)	0,0001
	>35	62(79,5)	24(64,9)	49(77,8)	47(31,5)	
Doğum Şekli	Spontan vvd	10(12,8)	3(8,1)	6(9,5)	4(2,7)	0,029
	İndüksiyon ile vvd	11(14,1)	7(18,9)	10(15,9)	25(16,8)	
	Acil sezaryen/fetal distress	13(16,7)	7(18,9)	12(19,0)	52(34,9)	
	Elektif sezaryen	44(56,4)	20(54,1)	35(55,6)	68(45,6)	
5.dk APGAR Skoru	5dk. Apgar ≥7	75(96,2)	31(83,8)	55(87,3)	109(73,2)	0,061
	5dk. Apgar <7	2(2,6)	3(8,1)	5(7,9)	18(12,1)	
	Ölü doğum	1(1,3)	3(8,1)	3(4,8)	22(14,8)	
Yoğun bakım İhtiyacı	Yok	39(50,0)	10(27,0)	22(34,9)	9(6,0)	0,0001
	Var	38(48,7)	24(64,9)	38(60,3)	118(79,2)	
	Ölü doğum	1(1,3)	3(8,1)	3(4,8)	22(14,8)	
Bebeğin Son Durumu	Taburculuk sonrası takiplerde sorun yok	75(96,2)	31(83,8)	53(84,1)	106(71,1)	0,155
	Sekelli taburcu veya zaman içinde oluşan sekel	1(1,3)	2(5,4)	3(4,8)	4(2,7)	
	Yenidoğan yoğun bakımda ölüm	1(1,3)	1(2,7)	4(6,3)	16(10,7)	

	Evde, taburcu olduktan sonra ölüm	0(,0)	0(,0)	0(,0)	1(,7)	
	Ölü doğum	1(1,3)	3(8,1)	3(4,8)	22(14,8)	
Son Durum	Sağ	75(96,2)	31(83,8)	53(84,1)	106(71,1)	0,045
	Sekel	1(1,3)	2(5,4)	3(4,8)	4(2,7)	
	Ölüm	2(2,6)	4(10,8)	7(11,1)	39(26,2)	

Hastalar doğum haftasına ve preeklampsi varlığına göre kendi içinde gruplara ayrılarak doğum kilosu, doğum haftası, doğum şekli, 5.dk Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve yenidoğan olumsuz sonuçları ile ilişkisi incelendi. <27+6 gebelik haftasında doğum yapan hastaların sayısı 36 olup bunların 17`sinde (%47,2) preeklampsi gelişti, 28-34 gebelik haftaları arasında 112 hastanın doğumu gerçekleşti, bunların 39`u (%34,8) preeklampsi ile komplike oldu ve 35 gebelik haftası üzerinde 186 hasta doğum yaptı ve bunların sadece 5`i (%2,6) preeklampsi ile komplike oldu. İUGG ve eş zamanda preeklampsi yaşanan gebeliklerde erken doğum anlamlı şekilde yüksek oranda ortaya çıktığı görülmektedir (Tablo 4).

Hastalar; tahmini fetal ağırlığına göre 2 gruba ayrıldı, gestasyonel yaşa göre %3p altında olanlar 218 hasta (%65,3) ve %4-10p olanlar 116 hasta (%34,7). Onlar da kendi içinde doppleri normal ve bozuk olarak incelendiler (Tablo 5). Doğum haftası parametresini ele aldığımızda 35.gebelik haftası üzerinde doğum için TFA %4-10 persentil olan ve doppleri normal değerlendirilen hastalarla doppleri bozuk olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 62 (%79,5) vs 24 (%64,9); (p>0,05). Yine doğum haftası parametresini ele aldığımızda 34.gebelik haftası altında doğum TFA ≤3 persentil olan ve doppleri bozuk olan hastalarda doppleri normal olarak değerlendirilen hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla 102 (%68,5) vs 14 (%22,2); (p<0,05).

TARTIŞMA

Gaudineau ve ark. İUGG ve SGA için başlıca risk faktörlerini, önceki SGA doğum (4 kat risk artışı), diyabet ve vasküler hastalıklar (5 kat), kronik hipertansiyon (2 kat), preeklampsi (5-12 kat), gebeliğe bağlı hipertansiyon (2 kat), sigara içme (2-3 kat), uyuşturucu ve alkol kullanımı (2-4 kat), 35 yaş üstü anne yaşı (3 kat) ve etnik köken (Afrika-Amerikan veya Asya kökenleri için 2-3 kat) olarak tanımlamıştır¹⁴. Çalışmamızda 334 hastanın 72'sinin (%21,5) önceki gebelik öyküsünde; 31 hastada İUGG veya SGA, 11 hastada preeklampsi, 2 hastada HELLP

sendromu, 3 hastada plasenta dekolmanı, 2 hastada diyabetis mellitus, 19 hastada erken doğum, 4 hastada erken membran rüptürü öyküsü mevcut idi.

Maternal sigara içimi, İUGG için iyi araştırılmış bir risk faktörüdür ve gebelik sırasında sigara içmek SGA riskini 3-10 kat artırmaktadır^{7,15}. Bizim çalışmamızda 50 (%11,4) hastada sigara kullanımı mevcuttu.

İleri maternal yaş, düşük sosyo-ekonomik seviye ve yüksek Vücut Kütle İndeksi (VKİ), İUGG'nin bilinen risk faktörleridir^{14,16}. Çalışmamızda, 89 (%19,8) hastada düşük sosyo-ekonomik düzeyi tespit edildi, 393 (%87,6) hastanın gebelik öncesi VKİ'si 18,5-30 arasında idi ve 308 (%68,1) hasta 21-34 yaş arasında idi.

Çalışmamızda 118 hastada (%26,1) fetal anomali saptandı. En fazla kardiyak sistemde anomali 16 hastada (%3,5) ve 50 hastada (%11,1) ise birden fazla organda anomaliye rastlandı. Khoury ve arkadaşları da benzer şekilde bebekte artan sayıda defekt ile İUGG sıklığının arttığını bulmuşlardı¹⁷. Meler ve ark. yaptığı çalışmada erken ve şiddetli İUGG ile ilişkili en sık görülen kromozomal anormalliklerden triploidiler ve Trizomi 18, 22q11.2 mikrodüplikasyon sendromu ve tek gen bozuklukları analiz edilmiştir¹⁸. Bizim çalışmada anomali saptanan gruptaki hastaların 48`ine genetik analiz yapıldı. Bunlardan 39`unda (%81,2) normal sonuç, 4`ünde (%8,3) Trizomi 18, 3`ünde (%6,2) Trizomi 13 ve 2`sinde (%4,2) 22q11.2 delesyonu saptandı.

Lindsay ve ark. İUGG olan ve umbilikal arter Doppler'de direnç artışı saptanan ancak ek komplikasyonları olmayan gebeliklerin doğumunun 37. gebelik haftasında planlanmasının iyi sonuçlara yol açtığını ortaya koydu¹⁹. Bizim çalışmamızda hastalardan 141`inin (%43,1) doppleri normal ve 186'sının (%56,9) doppleri bozuk olarak değerlendirildi. Doppleri patolojisi olan ve olmayan bebeklerin doğum kilosu, doğum haftası ve doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Yine doppleri bozuk olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı daha fazlaydı ve bu istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,05). Doppler patolojisi olanlarda total mortalite doppler patolojisi

olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı şekilde yüksek sırasıyla 46 (%12,3) vs 9 (%2,4) idi. Rodney ve ark. doppler patolojisinin şiddeti arttıkça mortalite ve morbiditenin arttığını gösterdiler yaptıkları çalışmada UA dopplerde ters diyastolik akım ile diyastolik akım kaybı karşılaştırıldığında yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon, yenidoğan mortalitesi ve perinatal mortalite oranları ters diyastolik akım olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi²⁰. Baschat ve ark. İUGG`den şüphelenilen 224 gebede UA, UV ve DV Doppler analizini değerlendirdiler²¹. Analizde UA`da diyastolik akımın ters dönmesinin perinatal mortalite ile güçlü ilişkisi olsa da yenidoğan ölümü en fazla DV`de a dalgası kaybı ve ters dönmesi ve UV`de pulsatil akım ile ilişkili bulundu²¹. Bizim çalışmamızda Doppler bulgularına bakarsak 83 (%44,6) hastada UA`da direnç artışı, 34 (%18,2) hastada UA`da diyastolik akım kaybı, 6 hastada (%3,2) UA`da ters diyastolik akım, 60 hastada (%32,2) MCA`da beyin koruyucu etki ve 3 hastada (%1,6) DV`de a dalgasının kaybı ve ters a dalgası saptandı. Perinatal sonuçları incelediğimizde ölüm oranı sırasıyla UA`da diyastolik akım kaybı, UA`da ters diyastolik akım ve DV bozukluğu olan bebeklerde 15(%44,1); 5(%83,3); 2 (%66,7) şeklinde idi. Çalışmamız yapılan çalışmalarla benzer sonuç göstermekte ve doppler bulgularının şiddeti ile perinatal sonuçların kötüleştiğini ortaya koymaktadır.

PORTO çalışmasında TFA %10 persentilden daha az olan 24 ile 36 gebelik haftası arasındaki 1116 gebelik değerlendirildi¹. TFA`nın %3 persentilden düşük hastalar TFA %3-10 arasında olanlar ile karşılaştırıldığında, TFA %3P altında olması olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı derecede ilişkiliydi ($p=0.0131$). Bizim çalışmamızda TFA \leq %3p olan 218 (%65,3) ve TFA %4-10p olan 116 hasta (%34,7) mevcuttu. 32 hastada ölü doğum oluştu, bunlardan 28`nin (%87,5) TFA \leq 3p idi ($p<0,05$). Toplamda 22 bebekte neonatal ölüm gerçekleşti, bunların 20`sinin (%90,9) TFA \leq 3p idi ($p<0,05$). 11 bebekte sekel oluştu, yine bunların 8`inin (%72,7) TFA \leq 3p idi ($p<0,05$). Çalışmamızda TFA \leq 3 persentil olan bebeklerin perinatal olumsuz sonuçları PORTO çalışması ile benzerlik gösterdi¹.

Bizim çalışmamızda 148 hasta 34. gebelik haftası altında ve 186 hasta 35.gebelik haftası üzerinde doğurtuldu. 34. gebelik haftasından önce doğum yapanlarda; 9 ölü doğum, 20 yenidoğan ölümü ve 9 bebekte erken çocukluk döneminde sekel oluştu. 35 gebelik haftası üzerinde doğum yaptırılmış hastalarda ise 2 ölü doğum, 2 yenidoğan ölümü, 1 bebek ölümü

ve 2 bebekte sekel oluştu. Bu veriler, erken başlangıçlı İUGG`nin (<34.gebelik haftası) belirsizlikler varlığında doğumun geciktirilmesinin olumsuz perinatal sonuçlara yol açtığını düşündürmektedir.

DIGITAT çalışmasında 36 gebelik haftasından büyük İUGG tanılı hastalar çalışmaya alındı²². Doğum indüksiyonu yapılan hastalar ve spontan travay için beklenen hastalar neonatal sonuçlar (fetal ölüm, 5.dk Apgar skoru <7 olması, umbilikal arteri pH <7,05 olması ve YYBÜ yatus) ve acil sezaryen oranları için incelendi. Her iki grup istatistiksel olarak benzer sonuçlara sahipti. İki yaştaki gelişimsel ve davranışsal sonuçlarda her iki grup için de benzerdi. Bizim çalışmamızda 35 gebelik haftasından sonra doğum yapan İUGG tanılı 186 hasta incelendi. 21 hasta spontan vajinal yoldan doğum, 28 hasta indüksiyon ile vajinal yoldan doğum, 33 hasta acil sezaryen ile doğum ve 104 hasta daha önceki doğumun sezaryen olması nedeniyle elektif şartlarda sezaryen ile doğum yaptı. Olumsuz yenidoğan sonuçlarına baktığımızda sadece 2 hastada ölü doğum, 2 hastada 5.dk Apgar skoru <7, 2 hastada yenidoğan ölümü, 1 hastada taburculuk sonrası evde ölüm ve 2 hastada sekel meydana geldi. Çalışmamızda 35. gebelik haftası üzerinde total mortalitenin sadece 5 (%2,8) olduğunu dikkate alırsak, sonuçlar fetüsün yakından izlendiği ve erken doğum için başka endikasyonların bulunmadığı sürece 37. gebelik haftasına kadar doğumun ertelenmesinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Yine çalışmamızda İUGG`li hastalar preeklampsi olan ve olmayan diye alt gruplara ayrılarak incelendi. Plasental kanama, kronik dekolman, anormal doppler bulguları ve erken doğum preeklampsi olan grupta anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). 35.gebelik haftası üzerindeki hastaları ele alıp grupları karşılaştırdığımızda preeklampsi olmayanlarda spontan ve indüksiyon ile vajinal doğum ve daha yüksekti (sırasıyla 21 (%11,6) vs 0 (%0,0); 27 (%14,9) vs 1 (%20,0)). 5.dk Apgar skoru, ölü doğum, yoğun bakım ihtiyacı ve neonatal sonuçlar için karşılaştırıldığında; sonuçlar benzerdi ve istatistiksel olarak fark anlamlı değildi. Bu veriler geç preeklampsinin bebeklerin perinatal sonuçlarını olumsuz etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Yenidoğanların uzun dönemli sonuçlarının olmaması ve yenidoğan takiplerinin farklı merkezlerde yapılmış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca retrospektif yapıda bir çalışma olması bir başka kısıtlılıktır. Uzun dönemli sonuçların da incelendiği prospektif tarzda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız yapılan önceki çalışmalarla benzer sonuç göstermekte ve Doppler bulgularının şiddeti ile perinatal sonuçların kötüleştiğini ortaya koymaktadır. Doppler bozuk olan fetüslerde doppleri normal olanlara göre total mortalite anlamlı şekilde yüksek (sırasıyla 46 (%12,3) vs 9 (%2,4)) idi. Çalışmamız TFA \leq 3persentil olmasının bebeklerin perinatal sonuçlarını olumsuz etkilediğini gösterdi. TFA \leq 3persentil ise mortalite ve morbiditenin artacağı akıldaki tutulmalıdır. Geç başlangıçlı preeklampsisi IUGG'li bebeklerin perinatal sonuçlarını olumsuz etkilememektedir fakat erken başlangıçlı preeklampsisi yenidoğan morbidite ve mortalitesindeki artışa neden olmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsinin eşlik ettiği IUGG'li hastalar daha yakından takip edilmeli ve perinatal morbidite ve mortalite için uyanık olunmalıdır. 35.gebelik haftası üzerinde doğumu gerçekleşen bebeklerde total mortalitenin sadece 5 (%2,8) ve sekinin 2 (%1,0) bebekte olduğunu dikkate alırsak fetal iyilik hali izin verdiği sürece ve erken doğum için başka obstetrik endikasyon bulunmadığı sürece IUGG'li fetüslerin 37. gebelik haftasına kadar takip edilmesi gerekmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: MS, GA; Veri toplama: GA; Veri analizi ve yorumlama: MS, GA; Yazı taslağı: MS, GA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: MS; Son onay ve sorumluluk: GA, MS; Teknik ve malzeme desteği: MS; Süpervizyon: MS; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.04.2020 tarih ve 98/16 sayılı karar ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : MS, GA; Data acquisition: GA; Data analysis and interpretation: MS, GA; Drafting manuscript: MS, GA; Critical revision of manuscript: MS; Final approval and accountability: GA, MS; Technical or material support: MS; Supervision: MS; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine with the decision dated 10.04.2020 and numbered 98/16.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:290.e1-6.
- Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125:e214-24.
- Odibo AO, Francis A, Cahill AG, Macones GA, Crane JP, Gardosi J. Association between pregnancy complications and small-for-gestational-age birth weight defined by customized fetal growth standard versus a population-based standard. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:411-7.
- Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:449.e1-41.
- Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;122:248-54.
- Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 2008;51:1002-9.
- Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:66.e1-6.
- Strandberg-Larsen K, Tinggaard M, Nybo Andersen AM, Olsen J, Gronback M. Use of nicotine replacement therapy during pregnancy and stillbirth: a cohort study. *Bjog.* 2008;115:1405-10.
- Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG.* 2006;113:430-40.
- Arduini D, Rizzo G, Caforio L, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S. Behavioural state transitions in healthy and growth retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1989;19:155-65.
- Simon NV, O'Connor TJ, 3rd, Shearer DM. Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:685-90.
- Işıkalan MM, Yeniçeri H, Toprak E, Güleröglü FY, Acar A. Effect of previous cesarean sections on second-trimester uterine artery Doppler. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46:1766-71.
- Melekoglu R, Yilmaz E, Yasar S, Hatipoglu I, Kahveci B, Sucu M. The ability of various cerebroplacental ratio thresholds to predict adverse neonatal outcomes in term fetuses exhibiting late-onset fetal growth restriction. *J Perinat Med.* 2020;doi:10.1515/jpm-2020-0244.
- Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42:895-910.
- Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84:1127-31.

16. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110:904-12.
17. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82:83-90.
18. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020;40:432-46.
19. Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Albright CM, Chauhan SP, Wenstrom KD. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2015;12:863-9.
20. Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Júnior CA. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28:160-6.
21. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:240-5.
22. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:344.e1-7.