



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

**İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER PREEKLAMSI VE
İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI OLAN
FETÜSLERDE SONOGRAFİK UMBİLİKAL KORD
MORFOLOJİSİNİN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Okan ARSLAN

Antalya, 2012



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

**İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER PREEKLAMSI VE
İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI OLAN
FETÜSLERDE SONOGRAFİK UMBİLİKAL KORD
MORFOLOJİSİNİN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Okan ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Uzman olarak yetişmemde ve tez çalışmalarında beni yardım ve önerileri ile destekleyen başta Sayın Prof.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK, Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK ve Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Emekli olana kadar engin tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr. Mine ÜNER'e teşekkürü borç bilirim. Kendisiyle çalışma şansına sahip olduğum Prof.Dr. Bilal TRAK'a Allah'tan rahmet diliyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve kliniğin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim sürecinde desteklerini esirgemeyen aldığım kararları sorgulamaksızın yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Umbilikal Kordun Anatomisi ve Embriyo	3
2.1.1. Anatomi	3
2.1.2. Embriyoloji	3
2.2. Anormal Umbilikal Kord Gelişimi	7
2.2.1. Damar sayısı anomalileri	8
I. Tek umbilikal arter	8
II. Umbilikal kordun diğer sayısal anomalileri	8
2.2.2. Destek dokusu anomalileri (Warton jeli yokluğu)	9
2.2.3. Embriyonik doku kalıntıları	10
I. Omfalomezenterik kanal kalıntıları	10
II. Allantoik kistler	10
III. Meckel divertikülü	11
2.3. Umbilikal Kord Uzunluğu ve Sarmalı	11
2.3.1. Umbilikal kord uzunluğu	11
2.3.2. Umbilikal kord sarmalı	12
2.4. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (IUGR)	12
2.4.1. İnsidans	13
2.4.2. Etiyoloji	13
I. Fetal nedenler	13
II. Plasental nedenler	13
III. Maternal nedenler	14

2.4.3. Perinatal mortalite ve morbidite	14
2.4.4. İntrauterin gelişme kısıtlılığının teşhisi	14
I. Öykü ve fizik muayene	15
II. Endokrin testler	15
III. Ultrasonografi	15
2.5. Preeklamsi	16
2.6. Doppler USG	19
2.6.1. İntrauterin gelişme kısıtlılığında doppler	19
I. Uterin arterler	20
II. Umblikal arterler	20
III. Middle serebral arter	22
IV. Duktus venozus ve umblikal ven	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	41
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Ortalama maksimum akım hızı
AC	Abdominal Circumference
AEDF	Absent End Diastolic Flow
ASS	Alt Segment Sezeryan
BPD	Biparietal Diameter
CRL	Crown-Rump Length
D	Diastolde minimum hızın tepe değeri
DV	Duktus Venosus
EFW	Estimation of Fetal Weight
FL	Femur Length
HELLP	Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets
HPL	Human Placental Lactogen
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
MCA	Middle Cerebral Artery Doppler
NA	Indicates Not Applicable
NST	Nonstress Test
PI	Pulsatility İndeksi
PS	Ortalama Pik Sistolik Hız
REDF	Reversed End Diastolic Flow
RI	Rezistans İndeksi
S	Sistolde maksimum hızın tepe değeri
SGA	Small for Gestational Age
SUA	Single Umbilical Artery
UC	Umbilical Cord
UA	Umbilical Arter
USG	Ultrasonografi
UV	Umbilical Ven
WJ	Warton Jeli

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Umbilikal kordun başlangıcı	4
2.2. Umbilikusun erken oluşumu ve gövde sapının diferansiasyonu	4
2.3. Allantoik gelişimin ileri evresi ve yolk kesesinin sıkıştırılması	4
2.4. Amniyonun genişlemesi ve umbilikal kordun sınırlandırılması	5
2.5. Amniyonun genişlemesi ve umbilikal kordun sınırlandırılması	6
2.6. Postovulasyon	6
2.7. Normal umbilikal kordun yatay kesiti	7
2.8. Gestasyonel hafta arttıkça diastolik komponentin artması	20
2.9. UA doppler	22
3.1. WJ alan hesaplaması	25
3.2. Yatay kesitte alınan umbilikal kordun 2 arter ve 1 ven görüntüsü	26
4.1. Doğum haftasının gruplar arasında karşılaştırılması	28
4.2. Bebek doğum ağırlığının karşılaştırılması	28
4.3. Hasta ve kontrol grubunda doğum ağırlığının WJ'ne göre dağılımı	31
4.4. UA doppler normal olan ve UA direnç artışı olan gruplarında WJ alanın gebelik haftasına göre dağılımı	32
4.5. UA doppler parametrelerinde umbilikal kord alanın gebelik haftasına göre dağılımı	32
4.6. UA doppler direnç artışında umbilikal kord alanın gebelik haftasına göre dağılımı	33
4.7. UA doppler parametrelerinde WJ alanın gebelik haftasına göre dağılımı.	33

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Demografik özelliklere ilişkin karşılaştırmalar	27
4.2. Umbilikal kord özellikleri	29
4.3. UA doppler özellikleri	29
4.4. Tüm gruptaki olguların, umbilikal kord parametrelerinin fetal biometri, bebek doğum ağırlığı ve UA doppler parametrelerine korelasyonu	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Umbilikal kord (UC), fetüs ile plasenta arasındaki ilişkiyi sağlayan, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak basit görülen, ancak gelişmekte olan fetüsün yaşamında kritik bir rol üstlenen yaşam bağıdır. Plasenta-fetüs arasındaki ilişki, UC aracılığıyla sağlanır. UC, gebeliğin ilk trimesterinin geç dönemlerinde ultrasonografik olarak her zaman görülebilen, çoğu olguda tüm uzunluğu gözlenebilen fetal bir organdır.

Embriyolojik hayatın 3. haftasından itibaren gelişmeye başlayan UC, termde yaklaşık 50 – 60 cm uzunluğunda, 1,5 – 2 cm kalınlığında mezoblastik bir yapıdır. Kesitinde; oksijenize kanı plasentadan fetüse getiren bir umbilikal ven (UV), fetal kanı plasentaya götüren iki umbilikal arter (UA) ve Warton jeli (WJ) adı verilen; damarları çevreleyen pelte kıvamında, lamellar yapıda, mezodermal hücrelerden yapıli bir bağ dokusu görülür. Fetüsten plasental insersiyon yerine dek 10 – 11 sarmalı tamamlar (1). UC, yaşam başladıktan sonra kaybolan tek organ olmasına rağmen, fetoplasental ünitenin en önemli bileşenidir ve ekstrauterin yaşamın başlangıcında belirleyici bir rol oynar (2).

UC'nin morfolojik ve morfometrik özellikleri ve perinatal sonuçla ilişkisi, uzun yıllar boyunca patologlarca doğum sonrası incelenmiştir. Bunun nedeni; obstetrik ultrasonografide kullanılan ultrasonografi (USG) ekipmanın rezolüsyonun getirdiği kısıtlamalardır (3). Geleneksel olarak, umbilikal kordun; prenatal değerlendirilmesi damar sayısı, arter dirençlerinin Doppler incelemesiyle sınırlıyken, klinik deneyimler ve deneysel kanıtlar göstermiştir ki, UC'nin morfolojisi ve bileşenleri gebelik sürecini, doğum şeklini ve sonucunu etkilemektedir (4-6).

İlk trimesterde sonografik UC uzunluğu ile gestasyonel yaş ve baş-popo mesafesi (CRL) arasındaki belirgin ilişim Hill ve arkadaşları (7) tarafından bildirilmiştir. Pek çok araştırmacı grubu; ikinci ve üçüncü trimesterde, değişmiş UC morfolojisinin kötü perinatal sonuçlar, bunlar hipertansif bozukluklar, fetal distress, gestasyonel diabet, fetal gelişme geriliği, intrapartum komplikasyonlar ve değişmiş UV kan akımı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3-6, 8). Buna ek olarak gebeliğin ikinci trimesterinde, ince UC varlığı, fetüsün gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı olmasına ve doğum sırasında distress belirtileri göstermesine neden olmaktadır (9,10). Özellikle ikinci trimesterde yapılan çalışmalarda, umbilikal damarlarla WJ bileşenlerinin karşılıklı ilişkisinin gebelik prognozunu etkileyebildiği gösterilmiştir (4,8,9,10).

İlk ve erken ikinci trimesterde WJ miktarı, üçüncü trimesterdekinden daha az olduğundan, ilk trimesterde UC çapının büyümesinde asıl faktör, UC damarlarının progresif büyümesidir. WJ, ilk trimesterden terme dek devam eden sürekli bir tekrar şekillenme süreci içindedir. Literatürde WJ'nin ilerleyen gestasyonel yaşla değişen önemi vurgulanmaktadır (11,12,13). Komputere mikroskop kullanılarak yapılan çalışmalarda büyüme - gelişme geriliği olan fetüslerin, UC damarları ve WJ elektromikroskopik yapısı, normal fetüslerden farklılık göstermiştir. Bu durum, WJ miktarının azalmasının bir sonucu olarak gözükmektedir. İnce UC'nin, normal UC'ye oranla daha az WJ içerdiği bildirilmiştir (4,5,8).

Intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve preeklamsi tanısı alan gebelerde yapılan çalışmalarda, ilk bulgu olarak WJ ve UV alanlarında azalma saptanmış (5,107). Bu değişikliklerin en önemli yönü, fetal büyüme bozuklukları ve değişmiş UA Doppler parametrelerinin yokluğunda mevcut olmasıdır. Preeklamsi ve IUGR fetüslerde, umbilikal damar alanı azalmasını lokal etkili faktörlerin değişmiş bir fonksiyonu aracılığıyla umbilikal damarların vazokonstriksiyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler. İnsan umbilikal kord damarları, nöral innervasyon yoksun olduğundan, vazoaaktif maddelerin eylemi umbilikal kordun damarı kontrolü için çok önemli olabilir.

Gebelikte fetal iyilik halinin doğru tahmini, klinisyene, fetüs ve yenidoğanın sağlığını değerlendirmek için yararlı bilgiler sağlayabilir. UC kalınlığı, UC alanı ve Wharton Jeli (WJ) ile fetal biyometri ve tahmini fetal ağırlığı (EFW) arasındaki ilişki hakkında birçok çalışma olmuştur. Günümüzde, UC'nin değerlendirmesi çeşitli faktörler nedeniyle rutin uygulamanın bir parçası olamamıştır. Bu çalışma, preeklampsi ve IUGR olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, UC alanı, UV alanı, Wharton jeli (WJ), UA alanı gibi UC parametrelerin fetal iyilik hali markerı olarak kullanılabilirliğini araştırmak için yapıldı. Kord parametrelerin oranları (UC/UV, UC/UA, UV/UA), gözlemciler arası değişkenliği azaltmak ve gestasyonel yaş arasındaki standardizasyonun hesaplaması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Umbilikal Kordun Anatomisi ve Embriyo

2.1.1. Anatomi

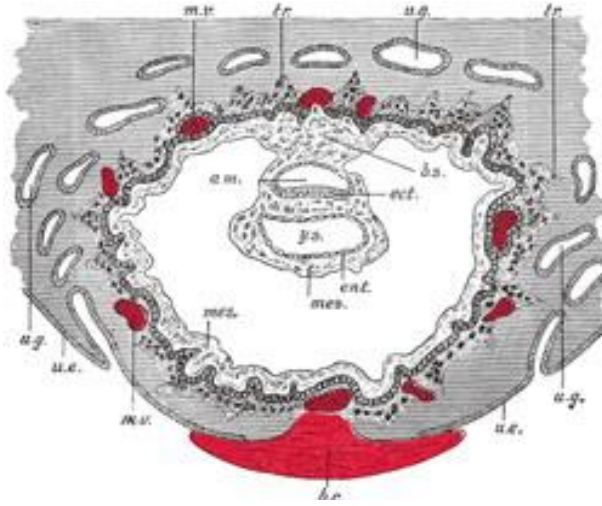
UC, fetüsü plasentaya bağlayan, ortalama 50 – 60 cm (15 – 120 cm) boyunda, 1,5 – 2 cm kalınlığında, mesoblastik bir yapıdır. UC'nin yapısı; fetal kanı plasentaya götüren 2 UA ile arteriolize kanı plasentaya getiren UV ve WJ olarak adlandırılan; damarları çevreleyen pelte kıvamında, lamellar yapıda, mezodermal hücrelerden oluşan bir bağ dokusundan meydana gelir.

UV, fetüste duktus venosusla devam eder. UA'ler yer yer kalınlaşmalar gösterir, bu kalınlaşmış yapılar ilk kez Hobokenii tarafından tarif edildiğinden, "Hobokenii valvleri" adı verilmiştir. UA'lerin yaptıkları bu kıvrıntılar Hobokenii tarafından kapakçık olarak nitelendirilmiştir (15). Fakat bu yapıların, anatomik ve fonksiyonel olarak işlevleri olmadığı görüldüğünden valv olarak kabul edilmemiştir (16). UA'lerde yer yer var olan genişlemelere de "gemmulae" veya "noduli Hobokenii" denmiştir. UA'lerin müköler tabakası iyi gelişmiş olup lamina elastika internaları yoktur, ayrıca damarların vazo vazorum içermemeleri de diğer bir özelliğidir. Fetüste UA'ler hipogastrik arterlerden köken alırlar ve deoksijene kanı fetüsten plasentaya iletirler. UV sefalik pozisyonda orta hatta ilerler, umbilikustan portal venin sol dalına, oradan da duktus venosus aracılığıyla plasentada oksijenize edilmiş kanı fetüse iletir. UC'nin fetüs ile plaseenta arasında uzanan kısmı dışında, bir de intraabdominal parçası vardır ve ince barsağı kadar uzanır. Bu kısım zamanla atrofiye olursa da, nadiren persiste ederek Meckel divertikülünü meydana getirir (16).

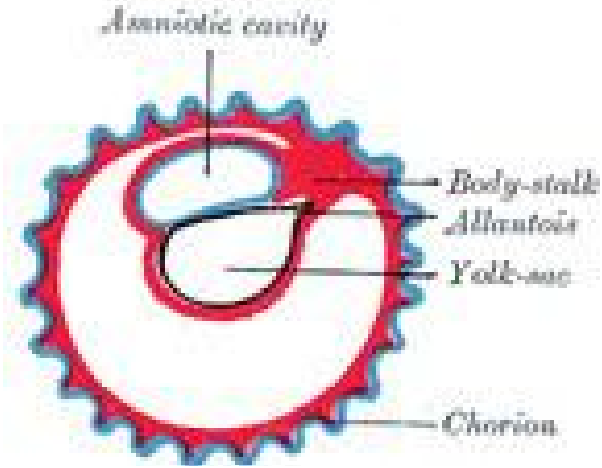
UC spiral şekilde sarmallaşır. Herhangi bir bükölme olursa spiral şekilde olması damarların tıkanmasını önler ve kan akımının güvenle akmasını sağlar. UA'ler kalın duvarlıdır, oksijen azlığında genişleyerek cevap verirler. Doğumdan sonra, dış ortamdaki düşük ısı ile şiddetli bir spasm ile kapanırlar (2).

2.1.2. Embriyoloji

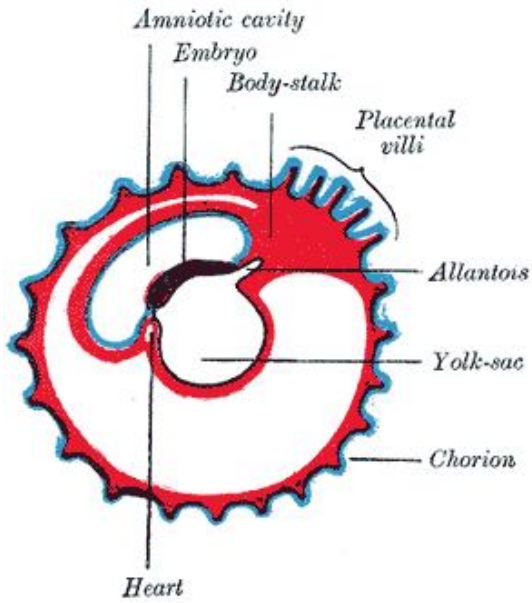
Embriyo, gelişiminin 3. haftasında gövde sapı (body stalk) ile plasentaya bağlanır (Şekil 2.1) (17). İntrauterin hayatın ilk bir kaç haftalık döneminde, embriyo ve ilişkin yapılar şu şekildedir: Arkada geniş bir amnion kesesi, bunun hemen önünde embriyo ve onun da önünde yaklaşık 25. günde oluşan yolk kesesi vardır (Şekil 2.2 ve 2.3) (17,18,19).



Şekil 2.1. UC'nin başlangıcı:
Embriyolojik hayatın 21. gününde
embriyo gövde sapıyla gelişmekte olan
plasentadan ayrılmaya başlar (17).

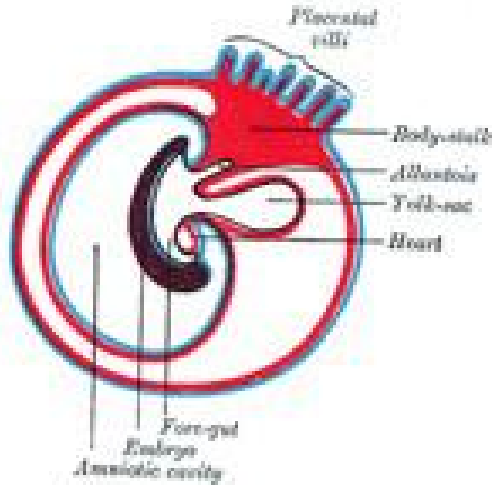


Şekil 2.2. Umbilikusun erken oluşumu ve
gövde sapının diferansiasyonu (19).



Şekil 2.3. Allantoik gelişimin ileri evresi ve
yolk kesesinin sıkıştırılması (19).

4. ve 8. gestasyonel haftalar arasında, amniotik sıvı üretimindeki artış, amnion zarının korionik alanı doldurana dek şişmesine neden olur. Amnion zarı, korion zarına dokunduğunda her iki zarı döşeyen ekstraembriyonik mesoderm birleşir. Bu nedenle korionik boşluk birkaç rudimenter vezikül haricinde kaybolur. Embriyo büyüyüp kıvrıldıkça, amniyon zarı bu gelişime ayak uydurarak gövde sapı (body stalk) ve yolk kesesi çıkışı haricinde tüm embriyoyu sarar. Bu dönemde, embriyonun öne doğru kıvrılmasıyla birlikte arkadaki amnion zarı embriyoyu etraftan öne doğru sarar ve embriyonun önündeki yolk kesesini sıkıştırır (Şekil 2.4).



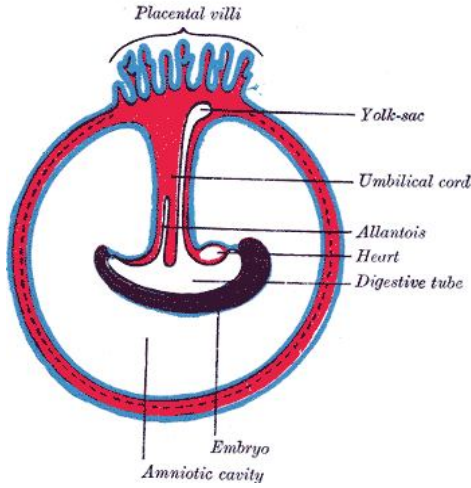
Şekil 2.4. Amniyonun genişlemesi ve UC'nin sınırlandırılması (19).

Embriyonun öne doğru kıvrılması ve yolk kesesinin sıkıştırılması sonucu yolk kesesi üst ve alt olarak iki bölüme ayrılır. Üst bölümün öndeki kese kısmı vitellin arter ve venini oluştururken, arkadaki sap kısmı orta barsağı (mid gut) oluşturur. Yolk kesesinin alt bölümünde ise, öndeki vücut sapı (body stalk) kısmı UV ve UA oluştururken, daha gerideki kısmı arka barsak (hindgut) ve sonradan mesaneyi oluşturacak olan Allantois kesesini oluşturur. Yolk kesesinin orta barsakla ilişkide olan, vitellin kanalı (omfalomezenterik kanal), alttaki vücut sapından gelişen umbilikal damarlarla, sonradan birbirlerine yaklaşıp yapışarak fetüsün göbeğini oluştururlar (18,19). 5. haftanın sonunda primitif umbilikal halka içinden;

- 1) Allantoisin (primitif boşaltım kanalı) geçtiği gövde sapı, iki adet UA ve UV
- 2) Vitellin kanal (yolk kesesi sapı)
- 3) İntra- ve ekstraembryonik çölemik boşlukları bağlayan kanalı içerir.

Embriyonik katlanma tamamlandıktan sonra, amnion zarı, vitellin kanalı ve gövde sapının köklerini saran umbilikal halkadan kaynaklanır. Progresif artış gösteren amnion, vitellin kanalı ve gövde sapını çevreleyen bir amniotik zar tüpü oluşturur

(Şekil 2.5). Bu karma yapı “UC” adını alır. UC uzadıkça, vitellin kanalı daralır ve yolk kesesinin armut-biçimli gövdesi umbilikal kılıf içinde kalır. UC, amniyonun devamı olan ektodermal bir katmanla sarılır, içerdiği çeşitli yapılar ise embriyonik jelötinoz dokuyla, WJ ile kaplanmıştır. Vitellin damarlar ve sağ UV, atrofiye uğrayarak kaybolur. Bu nedenle UC, doğumda bir çift UA ve 1 (sol) UV içerir (19,20).



Şekil 2.5. Amniyonun genişlemesi ve UC'nin sınırlandırılması (19).

Embriyonik dönemin 10. haftasında gastrointestinal sistem gelişir ve umbilikal halkada çıkıntı yaparak fizyolojik herniyi oluşturur (şekil2. 6). Normalde barsak ansları 3.ayın sonunda geriye çekilirler. Nadiren termde, özellikle UC'nin fetal ucu incelendiğinde, vitellin ve allantoik kanallar ile eşlik eden damarların kalıntılarına rastlanabilir.



Şekil 2.6. Postovulasyon 53.gününde fetus (CRL=21,5mm) Proksimal umbilikal kord içine fizyolojik intestinal herniasyon okla gösterilmektedir. UC sarmalı ok başı ile gösterilmektedir (18).

UC'de normalde iki arter ve bir ven yer alır. Bu yapılar gevşek, proteoglikandan zengin bir matriks olan WJ içinde gömülüdür (Şekil 2.7). Bu jel, bir poliüretan yastık gibi fiziksel özelliklere sahiptir, dönmeye ve kompresyona dirençlidir. Bu özellik, plasenta ve fetüs arasındaki hayati vasküler yapıların korunmasını sağlar (18,19,20).



Şekil 2.7. Normal UC'nin yatay kesiti (18). Süngerimsi, proteoglikandan zengin matriks olan WJ'ne gömülü 2 arter, bir ven izlenmektedir.

WJ, metabolik olarak aktif bir doku olup amniotik kavite ve umbilikal damarlar arasında sıvı alış-verişinde rol alır. WJ, suda çözülmeyen çeşitli kollajen tiplerinin, açık zincirli suda çözülebilen polisakkaridlerin içinde oluşturdukları fibriller ağdan oluşmuştur. Bunlar içinde en çok gösterileni hyaluronik asittir, bu da büyük miktarlarda su tutulumu sağlar. WJ ekstraselüler matriksinin çok küçük bir kısmı da sülfatlı glikozaminoglikanlardan oluşur. Bu yapılar proteinlere bağlanarak proteoglikanları oluştururlar. WJ, umbilikal damarlara bağlanır ve onları sararak gebelik ve doğum süresince, basıdan ve dönmekten korur (21,22).

2.2. Anormal Umbilikal Kord Gelişimi

UC'nin patolojik değişiklikleri oldukça nadirdir. UC'nin yapısal değişiklikleri ovumun gelişimsel defektlerinden kaynaklanır. Bu değişiklikler 3 grupta değerlendirilir:

- 1) Damar anomalileri
- 2) Destek doku (WJ) anomalileri
- 3) Embriyonik doku kalıntıları (23).

2.2.1. Damar sayısı anomalileri

I. Tek umbilikal arter (SUA)

Tek umbilikal arter yokluğu; hem vizüel hem de mikroskopik olarak kolayca izlenebilen, iyi bilinen bir anomalidir. SUA gelişimi, aşağıda sıralanan üç olası mekanizmayla açıklanabilir:

1. UA'lerin primer agenezi
2. Önceden normal olan arterin atrofisi veya atrezisi
3. Tek allantoik arterin persistansı

Olguların çoğunda, önceden oluşmuş UA'in atrofisi veya atrezisi söz konusudur. Prospektif, non-selektif çalışmalar tek UA insidansını %0,27 - %1,13 canlı doğum olarak bildirmiştir (23,24,25). Yaklaşık tüm umbilikal kordların %1'inde iki yerine yalnızca bir tane arter vardır. SUA ve fetal malformasyonlar arasında, yüksek korelasyon (%20) izlenmiştir. Bu durum perinatal mortaliteyi arttırmaktadır (24). SUA izlenen olguların %15-20'sinin kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (23,24). Bu anomaliler tek başına genetik faktörlerin sonucu olabileceği gibi, çevresel faktörler de bir parça rol oynayabilir. Örneğin; Naeye (26) tek SUA ve maternal sigara içiciliği arasında ilişkiyi göstermiştir.

Normal fetüslerde SUA varlığı, fetal sirkülasyonda ciddi sınırlama oluşturarak kan akımına karşı rezistansı arttırarak, fetüse az oksijen gitmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, Cederqvist (98) SUA varlığı ile doğum kilosu ve prematürite arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır. Bu durum Bryan ve Kohler'in bulgularına ters düşmektedir (23). Günümüzde antenatal sonografi ile SUA tanısı mümkündür. SUA'li fetüslerde antenatal ölüm riski arttığından, gereksiz intrauterin ölümlerden kaçınmak için riskli gebelik kapsamında izlem yapılmalıdır (23,24).

II. Umbilikal kordun diğer sayısal anomalileri

Normal koşullarda sağ UV, fetal hayatın ikinci ayında regrese olur. Normal kordda sol UV ve 2 UA bulunur. Birkaç olguda sağ UV'in persistansı rapor edilmiştir. Bu durumda kord 2 arter ve 2 ven içermektedir. Literatürde yalnız 3 olgu bildirilmiştir (26,27,28). Olgulardan biri yapışık ikiz, ikincisi multiple anomalili ölü doğum ve diğeri term normal fetüstür. Meyer ve arkadaşları (29), yaptığı bir çalışmada 4. bir aksesuar damarın varlığı insidansı sürpriz bir şekilde yüksek (%5) bulunmuştur. Bu çalışmadaki

olgularda fetal kayıp ve malformasyon izlenmemiştir. Takipleri sonucu sağlıklı bebekler doğmuştur. Bu aksesuar damar, embriyonik hayatta izlenen allantois, vitellin kanalı veya sağ UV'in artığı olarak kabul edilmiştir (23,29).

2.2.2. Destek dokusu anomalileri (Warton jeli yokluğu)

WJ'nin total veya parsiyel yokluğu nadir de olsa rapor edilmiştir. Makroskopik olarak lezyon velementöz insersiyona benzer, fakat damarlar çıplaktır ve membranlarla kaplı değildir. WJ'nin en büyük bileşeni mukopolisakkaritlerdir, bunlar hyalüronik asit ve kondroitin sülfürik asittir. Yer yer mukoid birikimi gösteren dejeneratif alanlara rastlanabilir, bu durum jel içinde küçük kistlerin oluşumuna yol açar (30). Eğer bu dejeneratif alanlar damarların üzerini soyarsa, fetüsün hayatı riske girebilir. Bu konuda birkaç tane olgu bildirilmiştir. Olgulardan biri antenatal, diğer ikisi doğum sonrası kaybedilmiştir. Bu dejeneratif alanların oluşumuna neden olabilecek etiyoloji açıklanamamıştır (31). WJ içeriğindeki değişiklikler kendini en sık UC kalınlığındaki değişikliklerle gösterir. WJ bileşimlerindeki değişiklikler veya farklılıkların bazı patolojik durumlarla birlikteliği tanımlanmıştır. Bunlar; hipertansif bozukluklar (3), fetal distress (2,8), gestasyonel diabet (4,31,32) ve fetal gelişme geriliğidir (3,4).

WJ; hem umbilikal damarlarla hem de amniotik sıvıyla metabolit ve sıvı değiş-tokuşu yapabildiğinden, doğum sonrası yapılan çalışmalar WJ'nin intrauterin miktarını yansıtmamaktadır (33). Pek çok araştırmacı UC kalınlığı ve içerdiği WJ alanının büyük değişiklik gösterdiğini bildirmektedir (4,6,34,35).

Literatürde; ultrasonografik olarak intrauterin UC kalınlığı ve yatay kesit alanı ölçümlerinin fetal antropometrik parametrelerle belirgin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (4). Özellikle 2. trimestride, ince UC tanısı düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu ve travay sırasında fetal distress ile ilişkilidir (4). Bunun yanı sıra, damar çapının değişmediği geniş umbilikal çap, gestasyonel diabeti olan olgularda bildirilmiştir (6).

Raio ve arkadaşları (4), ince UC'nin perinatal sonuçlarını incelemişler. Rutin sonografik inceleme geçiren hamile kadınlar çalışmaya dahil edilmiş. Alınma kriterleri; gestasyonel yaşı 20 haftadan büyük, intakt membranlı ve tekiz gebelik olarak belirlenmiş. UC sonografik kesit alanı, fetal karın içine ekleme bitişik bir düzlemde ölçülmüş. UA Doppler dalgaları fetal apne sırasında kaydedilmiş ve fetal antropometrik parametreler ölçülmüş. Çalışma süresince, 860 hastadan %3,6'sı SGA bebek ölçütlerine

uygun bulunmuş. Ultrason muayenesinde SGA fetüslerin UC'si kontrol grubuna göre daha bir ince bulunmuş (%11,5 vs %2.6, $p < 0.05$). İnce UC'si olanlarda doğumda SGA olma riski 4.4 kat daha yüksek bulunmuş. UC normal büyüklükte iken, 25. gestasyonel haftadan sonra UC ince ölçüldüğünde SGA olma riski 12.4 kat daha fazla bulunmuş. Doğumda mekonyumlu amnion sıvısı, ince UC'si olan fetüslerde daha yüksek bulunmuş (%14.6 vs %3.1, $p < 0.001$). 5. dakika Apgar skoru <7 olan bebeklerin oranı (%1,3 vs %5.2, $p < 0.05$), ince UC'si olanlarda daha yüksekmiş. Miadında, doğum anında amnion membranı intakt gebelerde oligohidroamnioz görülme oranı ince UC olanlarda yüksek saptanmış (%17.6 karşı %1.3, $p < 0.01$).

WJ oluşumu ve depolanması hakkında çok az şey bilinmektedir. Patolojik çalışmalar ve olgu sunumları ince UC'nin kötü fetal prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (3,4,8). Labarrere ve arkadaşları (12) azalmış WJ miktarı ile fetal-neonatal ölüm arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır. WJ miktarında azalma, WJ depolanmasında bozukluk oluşturan kalıtsal bir hastalık sonucu oluşabilir ki; bu durum fetal hastalıktan ziyade umbilikal dolaşımı etkilere daha duyarlı hale getirebilir. Ayrıca aynı ailede primer WJ yokluğu sonucu UC torsiyonu gelişen ardışık fetal kayıp olguları rapor edilmiştir (36).

2.2.3. Embriyonik doku kalıntıları

I. Omfalomezenterik kanal kalıntıları

Erken embriyonik hayatta omfalomezenterik kanal, midgut'la yolk kesesi arasında ilişkiyi sağlayan bir görev üstlenir. Omfalomezenterik kanal, 8. gestasyonel haftada genelde kapanır (37). Omfalomezenterik kanal kalıntıları kistik yapılar oluştururlar, bu kistlerin duvarları müsin salgılayan kolumnar epitelle döşelidir. Ayrıca bu kistler gastrik, kolonik, pankreatik veya ince barsak epiteli içerebilirler (23). Patologlar, UC'yi mikroskop ile incelediğinde, makroskopik olarak görülemeyen, omfalomezenterik kanal ve allantoisin kalıntısı olduğuna inanılan küçük kistleri görebilirler. Bu kistlerin hiçbir klinik önemi yoktur (23).

II. Allantoik kistler

Allantois, yolk kesesinden gövde sapına (body stalk) doğru bir divertikül olarak gelişir. Allantois kısmen embriyo gövdesinin bir parçası haline gelir, burada hindgut'ın ön yüzeyine tutunmaktadır. Allantoisin ekstraembriyonik kısmı, 6. gestasyonel haftada UC gelişimi tamamlanınca dejenere olur. Allantoisin mikroskopik kistleri sıklıkla

görülebilmektedir. Bu kistler genellikle tek katlı yassı epitelle döşenmiş damarların arasında yerleşir (23). Klinik olarak belirgin allantoik kistler, 4 kez rapor edilmiştir. Bu olgulardan bir tanesine ultrasonografik olarak antenatal tanı konulmuştur ve sağlıklı canlı bir bebek sezeryanla doğurtulmuştur. Diğer bir olgu, distal genitoüriner obstrüksiyona sekonder gelişen patent urachuslu fetüs, ölü doğumla sonuçlanmıştır. Diğer ikisi canlı yenidoğanlarda rastlanmıştır (23,37,38).

III. Meckel divertikülü

Daha önce belirtildiği üzere, barsak ansları 3. ayın sonuna dek kordun proksimal kısmında bulunabilir (Şekil 2.6) (18). Bu gerileme gerçekleşmezse peritoneal içeriğin herniasyonu terme dek persiste eder. Bu durum Meckel divertikülü adıyla anılır. Nadiren de vitellin kanalın çok küçük bir kısmı terme kadar kalır, vitellin kisti veya fistülü oluşturabilir, doğum sonrası cerrahi eksizyonu gerektirir (23).

2.3. Umbilikal Kord Uzunluğu ve Sarmalı

2.3.1. Umbilikal kord uzunluğu

UC'nin uzunluğu bir yandan genetik olarak belirlenirken, diğer yandan fetal hareketlere bağlıdır. Daha çok hareket, daha uzun kord gelişimini sağlarken, daha az fetal hareket kısa kord oluşumuna neden olur. Bu teori hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde gösterilmiştir: fetal kas paralizi uygulananlarda UC uzunluğunun azaldığı izlenmiştir. Kısa bir UC, daha az aktif fetüs, fetal malformasyonlar, miyopatik ve nöropatik hastalıklar, Down Sendromu ve oligohidroamniosla ilişkili olabilir (1,39).

Kısa UC; kord rüptürü, hemoraji ve striktüre neden olabilir. Yetersiz uzunluktaki kordlar; makat geliş ve diğer prezentasyon anomalilerine, doğumun 2. evresinin uzamasına, dekolman ve uterin inversiyona neden olabilir (40). Normalde UC termde 60-70 cm'ye ulaşır. UC uzunluğunun fetal kan akımında, intrinsik bir etkisi olmamakla birlikte; uzun bir kord düğüme, fetüs çevresine dolanmaya ve doğum sırasında prolapsusa daha eğilimlidir. Bu durumlardan herhangi biri intrauterin ölüme neden olabilir (41). UC uzunluğu ile mental-motor gelişim arasındaki ilişki Naeye (42) tarafından araştırılmıştır. Çok merkezli perinatal çalışmanın bir parçası olarak; Naeye 35799 UC uzunluğu, demografik ve sosyal özellikleri karşılaştırılmıştır. Kısa UC azalmış zeka derecesi ve anormal motor davranışlar ile diğer yandan çok uzun kord ise davranış kontrolsüzlüğü ve hiperaktiviteyle ilişkilendirilmiştir (42).

2.3.2. Umbilikal kord sarmalı

İntrauterin hareket, UC kalınlığını belirlemesi yanında, kord sarmalını da belirler. Kordun sarmallaşması gerilme, baskı ve düğümleme gibi güçlere karşı dayanıklılığı sağladığı düşünülür. Kord sarmallaşması 6. gestasyonel hafta kadar erken görülebilirken, 9. gestasyonel haftada iyice belirginleşir. Sarmal saat yönünde (sağ) veya ters yönde (sol) olabilir. Fakat sola sarmallaşma yaklaşık 7: 1 oranında daha sıktır (44). Sarmal oluşturmeyen kordlar yüksek perinatal morbidite ve mortalite, IUGR, oligohidroamnios, preterm doğum ve fetal ölümle ilişkilidir. Açık olan şudur ki; sarmalın derecesi intrauterin hareketle ilişkilidir ve kısa korda sarmallaşma az olduğundan fetüsün etkilenme riski yüksektir. Sonuç olarak süper-sarmallaşmada da WJ'nin kapasitesi aşıp fetal damarlar komprese olarak fetal ölüme neden olabilir (10).

2.4. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (IUGR)

Fetal dolaşım fizyolojisi önceleri hayvan deneylerinde anlaşılmaya çalışılıyordu. Bu deneylerde, fetüslerde kan akım dinamiğinin hipoksiye bağlı olarak değiştiği, vital organların lehine kan akımının yeniden düzenlendiği, arteriyel oksijen basıncının düşmesiyle beyine giden kan miktarının arttığı gösterildi. Daha sonraki yıllarda, kan akımlarının araştırılmasında Doppler prensibinin kullanılması, fetüsün hemovasküler dolaşım fizyolojisinin noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. İntrauterin gelişim ve bunun sapmaları modern obstetrikte önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli bulgulardandır. Doğum ağırlığı gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. IUGR ile birlikte doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, pulmoner hemoraji, hiperviskozite sendromu ve hipoglisemi görülür (45,46,47).

Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persantilin olması IUGR için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen başka değerler de kullanılmaktadır. Bunlar 25. ve 5. persantilin altında veya ortalamanın iki standart sapma altında olmasıdır (46,47,48). IUGR fetüsün potansiyel gelişimini yapamadığı devamlı bir süreçtir. Fetüs, yenidoğanda olduğu gibi strese gelişimini azaltarak yanıt verir. Gelişme geriliği saptandığında altta yatan olay araştırılmalıdır. Alta yatan etiyoloji fetal prognoz ve gebelik takibi yönünden önemlidir. Fetüsün, karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki, IUGR'nin paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Simetrik

IUGR’de fetal abdomen ve baş gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetrik tipte, fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir azalma vardır. Bu duruma **“baş koruyucu etki”** denir. Simetrik IUGR, fetal hücresel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki olay sonucu meydana gelir ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde azalma görülür. Progresif uteroplental yetmezlikte asimetrik gelişme geriliği görülür (49). IUGR’lerin %70’i asimetrik şekildedir (50). Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken uzun sürede beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişmede bozukluk saptanabilir.

2.4.1. İnsidans

IUGR insidansı popülasyona göre farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanların %4-8’inde gelişmekte olanlarda %6-30’unda IUGR saptanmaktadır (51).

2.4.2. Etiyoloji

I. Fetal nedenler

Genetik nedenler IUGR’nde önemli bir yer tutar. IUGR olan fetüste majör konjenital anomali riski yaklaşık %8’dir (52). Otozomal trizomiler en sık rastlanan karyotip anomalisidir. IUGR ile beraber görülen konjenital malformasyon merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitoüriner sistemi ve kas iskelet sistemi içerebilir. IUGR gelişiminde fetal infeksiyonlar olguların %10’unda görülür (53). Suçlanan ajanlar sitomegalo virüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır.

II. Plasental nedenler

Plasenta fetal yaşamın devam etmesi için besin ve solunum desteği sağlayan organdır. Bu nedenle plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar IUGR’dan sorumludur. Anormal kord insersiyonu – velamentoz insersiyon, battledore plasenta, plasental infarktlar, plasenta previa, sirkumvalete plasenta, çoğul gebelik, koryoanjom IUGR’ye neden olabilir (98).

III. Maternal nedenler

Fetüsün, intrauterin dönemdeki gelişimi fetüs, plasenta ve anne arasındaki dengeye bağlıdır. Fetüs hem anneden yeteri kadar besine, hem de bu besini fetoplasental yapıya getirecek maternal vasküler sisteme gereksinim duyar. Maternal hemostazda bozulma fetal gelişim üzerine kötü etki eder. Maternal vasküler yapının durumu, fetüse besin taşınmasını sınırlandıracağı için önemlidir. Preeklampsi ve diğer hipertansif hastalıklar fetüse besin desteğini kısıtlar ve IUGR'ye neden olur (99). Mikrovasküler patoloji yapan hastalıklar diabetes mellitus ve kollajen-damar hastalıkları fetal gelişimi engelleyebilirler (100).

2.4.3. Perinatal mortalite ve morbidite

IUGR'de artmış fetal ve neonatal mortalite ve morbidite görülür. Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen IUGR'de perinatal mortalite halen yüksektir. Termde 1500-2500 gr arasında doğan bebeklerde perinatal mortalite onuncu ve 50.persantil arasında doğanlara göre 5-30 kez fazladır (54). Doğum ağırlığı 10. persantilin altında olduğu olgularda gebelik haftası ilerlemesine rağmen fetal ağırlığın artmaması fetal mortalite oranını artırır. Örneğin, 38. gebelik haftasında 1250 gram doğan bebekte fetal mortalite aynı ağırlıkta 32. gebelik haftasında doğandan daha fazladır. Genel olarak fetal mortalite oranı neonatal mortalite oranına göre %50 daha fazladır ve gelişme geriliği olan erkek fetüslerde kızlara göre daha fazla mortalite oranı izlenmektedir. Minör ve majör konjenital anomali insidansında %10-30'luk artış gelişme geriliğindeki perinatal ölümlerin %30-60'ından sorumludur (103). Preterm doğanlarda gelişme geriliği varsa mortalite insidansı daha yüksektir (55). İntrapartum fetal distress insidansı simetrik gelişme geriliği olanlarda %40-50 civarındadır (56).

2.4.4. İntrauterin gelişme kısıtlılığının teşhisi

Doğumdan önce IUGR'nin nedeni saptanmaya çalışılmalı ve nedene göre uygun danışma verilmeli, hem gelişim hem de anatomik değerlendirme için USG yapılmalıdır. Gelişme geriliğinin nedeni çoğu olguda saptanabilir. Annede kronik hipertansiyon, diabetes mellitus varlığında ve fetüste konjenital ve/veya kromozomal anomali tespit edildiğinde gelişme geriliğinin nedeni kolaylıkla tespit edilir ve ona göre takip programı yapılır. Bununla beraber bazen neden saptanamayabilir. Örneğin preeklampsi ile beraber görülen gelişme geriliği hipertansiyon ve/veya proteinuri ortaya çıkmadan

önce saptanabilir (57). Çoğunlukla öykü, fizik muayene ve USG ile etioloji saptanabilir.

I. Öykü ve fizik muayene

Fizik muayene ile gelişme geriliğinin teşhisini koymak zordur ve çoğu zaman doğumdan sonra mümkün olmaktadır. Fundus pubis ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldığında intrauterin gelişimin devam ettiği saptanabilmesine rağmen gelişme geriliği olan yenidoğanların çoğu bu yöntemle saptanamaz.

Annenin öyküsünden fetüsün normal gelişimini engelleyecek durumlar saptanabilir. Hipertansiyon, siyanotik kalp hastalığı, vasküler tutulum gösteren diyabetes mellitus olgularında sıklıkla gelişme geriliği izlenir. Diğer maternal risk faktörleri; rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonları, sigara kullanımı, esrar veya kokain bağımlılığı, alkol alışkanlığı, konsepsiyon öncesinde ve gebelikte kötü beslenmedir (101).

II. Endokrin testler

Anne idrarında veya kanında estriol ölçümlerinin gelişme geriliği olan gebeliklerin teşhis ve takibinde kullanılmasının, günümüzde fetal kalp hızının monitorizasyonu ve USG'nin kullanılmasıyla bir önemi kalmamıştır. Human plasental laktojen (HPL) gelişme geriliğinin tanısında kullanılmıştır. HPL fetal gelişimden çok plasenta büyüklüğü ile uyum gösterir ve gelişme geriliği olan gebeliklerde normal ve anormal değerler arasında bir kesişme vardır (103). Günümüzde bu hormon klinik değerlendirmede nadiren kullanılmaktadır.

III. Ultrasonografi

Günümüzde ultrasonografi fetal gelişme kısıtlılığının tanısında tercih edilen yöntemdir. Fetal ağırlığın saptanmasında birçok fetal uzunluğun ölçülmesini sağlayarak büyüme bozukluğunun saptanmasını sağlar. Bu ölçümlerin kullanılması için gestasyonel yaşı doğru olarak bilinmesi gereklidir. Bunun için özellikle riskli olgularda birinci trimesterde CRL ölçümü gereklidir. Günümüzde obstetriğin en önemli amaçlarından biri perinatal morbidite ve mortalite riskinin arttığı, gelişme geriliği olan fetüslerin saptanmasıdır. Klasik olarak fetal biometri ve amniyotik sıvı ölçümüyle beraber antenatal kalp hızının monitorizasyonu (NST) gelişme gerilikleri olan fetüslerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (58). Doppler ultrason anormal uteroplental ve/veya fetal dolaşımla beraber olan fetal gelişme geriliklerini saptayabilen non invazif tekniktir (59,60,61).

Buna ek olarak pek çok yazar, izole ince UC ile SGA (düşük doğum ağırlığı) arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır (3,4,5,8,9,90,91,92). Komputeze mikroskopik morfometrik çalışmalarda; gelişme geriliikli fetüslerin doğumdaki UC Warton Jeli miktarının, normal fetüslere oranla azalmış olduğu gösterilmiştir (3). Raio ve arkadaşları (75), IUGR fetüslerde, UC morfolojik özellikleri ile UA Doppler parametreleri incelenmişler. 84 IUGR tanısı alan fetüsler ile gestasyonel yaşı 20 haftadan büyük 168 uygun fetüsler çalışmaya alınmış. Tüm UC bileşenleri (UC kesit alanı, UV alanı, UA alanı ve WJ alanı) IUGR fetüslerde daha küçük saptanmış. İnce UC prevalansı (kesit alanı gebelik haftası için 10. persentilden küçük), uygun gebelik çağındaki fetüsler ile karşılaştırıldığında IUGR olan fetüslerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < 0.0001$ %73.8 karşı %11.3). IUGR olan fetüslerde, 10. persentil altında UV alanlarının oranı, normal Doppler parametrelerine göre REDF olanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ($p < 0.05$). Ortalama UV alanlarının oranı, UA Doppler parametreleri kötüleşmesi ile belirgin azalma tespit edilmiş (varyans Kruskal-Wallis analizi, $P = 0.019$).

2.5. Preeklamsi

Gebelikte hipertansif hastalıklar gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin ikinci en sık nedenidir (62), gebeliklerin %3-10'unu komplike eder. Preeklamsi anlamlı proteinüriyle (> 0.3 gram/24 saat veya 6 saat ve daha fazla aralıklarla alınan en az 2 örnekte 0.1 g/l veya dipsticte $> +2$) beraber kronik hipertansiyonu olmayan 20 haftadan büyük gebelerde en az 6 saat ara ile en az 2 ölçümün $> 140/90$ mmHg ölçülmesi olarak tanımlanır. Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklamsi oranı %2-7 arasında değişir. Oran çoğul gebeliklerde, önceden preeklampsi öyküsü olanlarda, üremede yardımcı teknikler kullanılanlarda, obezlerde, trombofilik hastalarda belirgin derecede artar. Ayrıca ileri anne yaşı (> 35 y) önemli bir risk faktörüdür, primigravidalarda multiparlardan (%3-4) daha sık görülür. Ciddi preeklampsi ise aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanır:

1. Şiddetli gestasyonel hipertansiyon (haftadan büyük gebeliklerde en az 2 ölçüm $> 160/110$ mmHg).
2. Şiddetli proteinüri (> 5 gr / 24 veya dipstick ile en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı değerlendirmede $+3$ veya üstü proteinüri olması).

3. Oligüri (<500 ml /24 saat).
4. HELLP sendromu (Hemoliz, karaciğer enzim yükselmesi, düşük platelet sayımı).
5. Trombositopeni (<100.000/mm³)
6. Pulmoner ödem
7. Persistan, ciddi serebral bozukluklar veya görme bozuklukları

Preeklampsi semptomları; vizuel değişiklikler ve epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı, bulantı-kusmadır. Eklampsi; preeklampsi tablosuna tonik-klonik konvülsiyonların eklenmesidir. HELLP sendromu gelişen hastaların %10-15'inde eklampsi gelişen hastaların %20-25'inde proteinüri ve hipertansiyon olmayabileceği için yanılgılar olabilir.

Raio ve arkadaşlarının (107) yaptıkları çalışmada, ilk bulgu WJ morfolitik değişiklikler, erken başlangıçlı preeklampsiye sahip fetüslerin kordonunda mevcut olmasıdır. Preeklampsi tanısı alan grupta WJ alanı daha küçük ölçülmüş. Bu değişikliklerin en önemli yönü, fetal büyüme bozuklukları ve değişmiş UA Doppler parametrelerinin yokluğunda mevcut olmasıdır. WJ, amniotik kavite ve umbilikal damarlar arasındaki sıvı değişimi ile ilgili metabolik olarak aktif bir dokudur. Biyokimyasal çalışmalar, preeklampsi kadınlarda UC ekstrasellüler matriksinde değişmiş olduğunu gösterdi. Bankowski arkadaşları (104) ve Pawlicka arkadaşları (105), preeklampsi kadınlarda WJ'sinde, sülfatlanmış glikozaminoglikanlar ve tip III kollajende önemli bir artış ve hyaluronik asit de ise azalma saptanmıştır. Bu bulgular preeklampsi, WJ azaltılmış hidrasyon ile karakterize olduğunu düşündürmektedir. İkinci bulgu ise UV alanı, sağlıklı gebelere göre preeklampsi kadınlarda daha küçük olmasıdır.

Primer trofoblast invazyonu plasantasyonun tamamlanması (12-14 hafta) ile sona ererken ekstrasellüler sitotrofoblastların maternal spiral arterlerdeki düz kas hücrelerini tahrip ederek onların yerine geçtiği ve bu damarların adrenerjik denervasyonunu oluşturduğu ve bu damarları daha geniş ve elastik arterlere dönüştürdüğü sekonder trofoblast invazyonu 20. hafta civarına kadar devam eder. Anjiogenez sırasında spiral arterler etkilenirken bazal arterler etkilenmez (63,64). Preeklampsi ve IUGR olan vakalarda normal fizyolojik değişiklikler olmaz, sekonder trofoblast invazyonu yetersiz

olur, spiral arterlerdeki değişiklikler sadece desidual kısımlarda sınırlı kalır, myometrial segmentlere ulaşmaz, dilatasyon oluşamaz ve spiral arterler adrenerjik sinir sistemi tarafından hala kontrol edilir haldedir. Bu damarlarda obliterasyon olur ve trombüs oluşur. Bu durum plasental enfarktılara yol açar (63,65). Fetoplasental ünite de iskemi gelişir. Spiral arterioller ve bazı bazal ve radial arteriollerde ‘akut aterosiz’ olarak adlandırılan, etkilenen damarların nekrotik hal aldığı lezyonlar görülür. Villöz parankimin %5’inden azını kapsayan küçük enfarktüsler herhangi bir klinik öneme sahip olmayıp, normal gebeliklerin %25’inde gözlenirken, villöz parankimin %10’dan fazlasını kapsayan enfarktüsler patolojik olarak sınıflandırılır ve maternal fetal kan akımının bozulmasına yol açarak fetüste bir dizi patolojik değişikliklere neden olurlar. Bu patolojinin başlıca klinik göstergeleri oluşabilecek fetal hipoksiye bağlı gelişme geriliği ve intrauterin fetal ölümdür (66-68). Sonuç olarak kötü trofoblast invazyonu ve sonrasında plasental perfüzyonun bozulmasının sonucu olarak preeklampsi, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, ablasio, fetal kayıplar, oligohidramnios ve erken doğumu içeren durumlar gelişir (69,70). Preeklamsi ve IUGR fetüslerde umbilikal damar alanı azalmasını lokal etkili faktörlerin değişmiş bir fonksiyonu aracılığıyla umbilikal damarların vazokonstriksiyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler. İnsan UC damarları nöral innervasyon yoksun olduğundan, vazoaktif maddelerin eylemi UC’nin damarı kontrolü için çok önemli olabilir. IUGR ve preeklamside trofoblast ve plasenta kan damarlarında gözlenen yapısal değişiklikler sırayla, nitrik oksitin potansiyel vasodilatör madde üretimi düşürmesine, vazoaktif maddeler, değişmiş bir dengenin sonucu olarak açıklanmıştır (71-73). Bu kısmen normal UA Doppler parametreleri ile IUGR fetüslerde gözlenen vazokontrikte UC damarlarının histolojik bulguları açıklayabilir (3,74,75). Gerçekten de, nitrik oksit plasenta içinde değil, aynı zamanda umbilikal damar endotelial hücrelerde, özellikle de insan UV içinde tespit edilmiştir (76). Langille damar gelişimi gebelik boyunca kan akış veya basınç bağımlı olduğunu bildirilmiştir (77). UA doppler parametreleri kötüleştikçe UV alanında önemli bir azalma bulunmuştur. UA alanı, UA’deki kan akımının hemodinamik değişiklikleriyle ilgili değildi.

2.6. Doppler USG

1842 yılında Christian Johann Doppler ilk olarak sonradan kendi adıyla anılan Doppler efektini tarif etmiştir. Buna göre bir ses kaynağından çıkan ses dalgasını algılayan alıcı ile ses kaynağı arasındaki mesafenin değişmesine bağlı olarak ses dalgasının frekansında meydana gelen değişme Doppler efekti olarak bilinmektedir.

Doppler akımları 3 türlü değerlendirilebilir. Bunlar:

- 1- Kantitatif
- 2- Kalitatif
- 3- Semikantitatif yöntemler

Kantitatif değerlendirme hız ölçümlerini içerir. Bunlar arasında maksimum pik sistolik hız, minimum diastolik hız gibi ölçümler yer alır. Kantitatif yöntemler açı ölçümü, çap ölçümü ve damar içi akım karakteristiğinin ölçümünde hatalar yapıldığı için klinik uygulamada pratik değildir bu nedenle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sadece araştırma amacıyla kullanılabilir. Kalitatif yöntemler diastol sonu akım azalması, diastol sonu akım kaybı, diastolik çentiklenme ve ters akımın değerlendirilmesidir. Semikantitatif olarak Doppler akımının değerlendirilmesi ise pulsatilite indeksi (PI), Rezistans indeksi (RI) ve Sistol / Diastol (S/D) oranını içerir. Bu indeksler açı düzeltilmesinden bağımsız olması ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermediği için daha avantajlıdır (78).

Genel akım indeksleri akım şeklinin hatlarını kullanır. Burada gösterilenler:

S: Pik sistolik akım

D: End diastolik akım (aynı zamanda bu akım şeklindeki minimum akımdır)

A (Average): Ortalama maksimum akım hızı

Bunlar aşağıdaki indeksleri oluşturmak için kullanılırlar:

$$PI = S-D/A$$

$$RI = S-D/S$$

2.6.1. İntrauterin gelişme kısıtlılığında doppler

Doppler USG, plasental ve fetal vasküler alanda plasental disfonksiyonun vasküler etkilerinin değerlendirilmesini sağlar. Plasental yetmezlik durumunda fetüs kendisini zararlı etkilere karşı korumak için çeşitli adaptasyon mekanizmalarına sahiptir. Bu adaptasyon mekanizmaları bozulduğu zaman Doppler ile tespit edilebilen bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Arteriyel ve venöz Doppler plasental kaynaklı

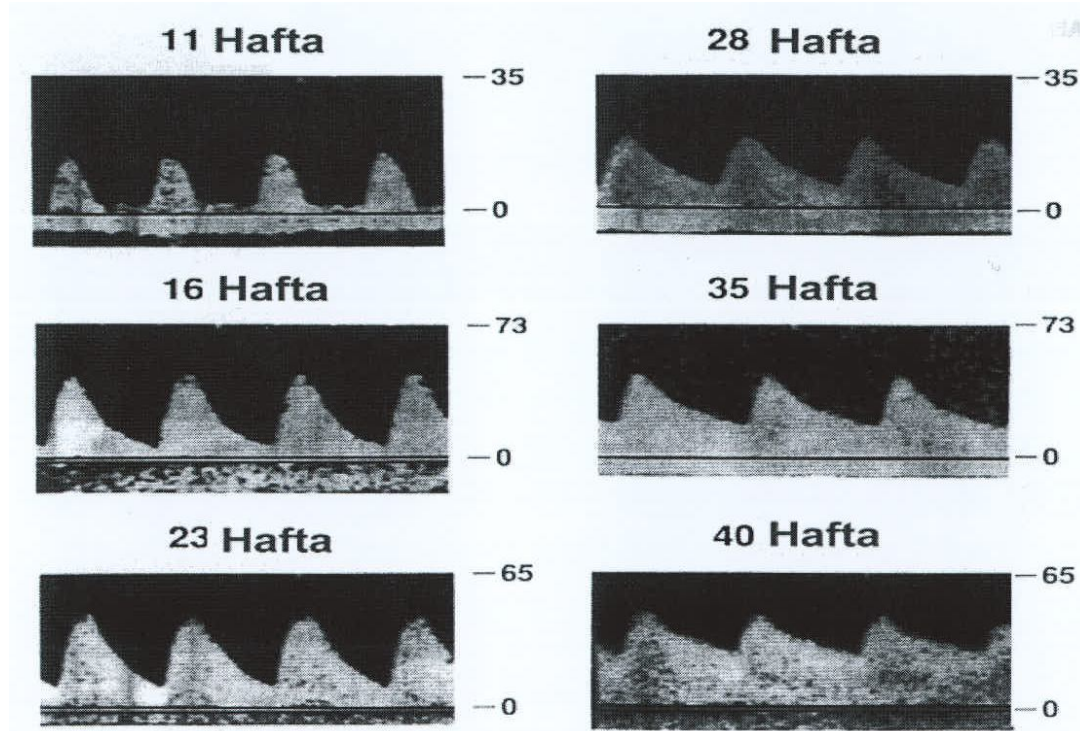
IUGR'yi tanımak ve takibini yönlendirmek için gereklidir. Uterin arterler ve UA plasenta için, middle serebral arter (MCA) sistemik arteriyel özellikleri göstermek için ve venöz Doppler detaylı kardiovasküler durum ve solunum sistemi durumunun değerlendirilmesi için gerekli komponentlerdir (79).

I. Uterin arterler

Uterin arteriyel remodelling başarılı plasantasyonun göstergesidir. Gebelik öncesinde uterin arterlerde yüksek rezistans, erken diastolik notch ve düşük diastolik akım görülür. Gebelikte başarılı plasental invazyon maternal spiral arterlerde intima tabakasını ortadan kaldırır, direnç azalır. Böylece 12. haftaya kadar notch kaybolur. Eğer plasantasyon yetersizse notch devam eder. Bu bulgular maternal kompartmanda akım rezistansı yüksek olduğu zaman uterin perfüzyonun bozulduğunu gösterir (80).

II. Umblikal arterler

U'da kan akım hızı gebelik yaşı ilerledikçe artmaktadır. Kan akımına direnç de, artmış sistolik ve diastolik kan akımına bağlı olarak sürekli düşmektedir. Diastol sonu akım genellikle ilk trimesterde izlenmezken, gebelik yaşının artmasıyla diastolik komponent belirginleşmektedir (Şekil 2.8) (94,95).

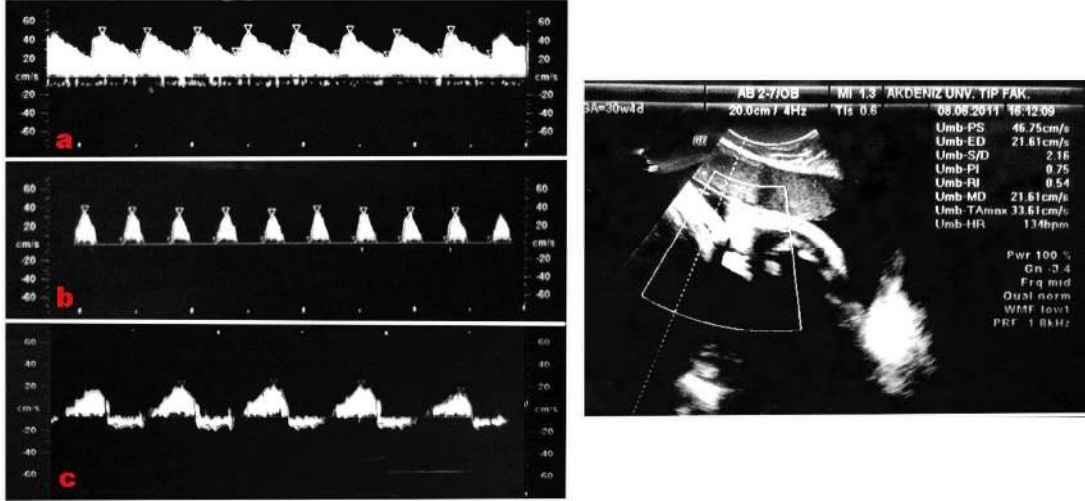


Şekil 2.8. Gestasyonel hafta arttıkça diastolik komponentin artması (93).

Plasental yetmezliğe bağlı IUGR'de plasentada küçük müsküler damarların kaybı veya obliterasyonu vardır. Bu durum UC'de akım hızının düşmesine neden olur. Bu olayın Doppler yansıması kardiyak siklusun diastolik evresinde hızın azalmasıdır. Rezistans artışı ile kan akımında progresif düşme ve diastol sonu hızda azalma devam eder. Rezistans daha da arttığında kan akımı ve dolayısıyla diastol sonu Doppler hızı durur. Bu durum diastol sonu akımın yokluğu (AEDF = absent end diastolic velocity) olarak ifade edilir. UA diastol sonu akımda azalma fetal villöz vaskülarite %30 oranında anormal olduğu zaman belirgin hale gelir. Direnç daha da arttığında UA'da diastol sonu sırasında ileriye devam etmesi gereken akım geriye doğru döner. Doppler profilinde bu olay diastol sonu hızın ters dönüşü (REDF =revers end diastolic velocity) olarak adlandırılır (Şekil 2.9). AEDF veya REDF villöz vasküler alanın %60-70'i zarar gördüğu zaman oluşur. UA'da A/REDF olması düşük pozitif prediktif değere sahip olmakla birlikte kötü perinatal sonuçlarla ve yüksek perinatal mortalite ile ilişkilidir. Fetal hipoksemi ve asidemi riski UA Doppler bozukluğunun şiddeti ile orantılıdır (81,82).

Naro ve arkadaşları (87), normal ve IUGR olan gebeleri, 2 hafta ara ile UV akımı ve umbilikal damar çapları açısından karşılaştırmışlar. Fetüslerde kıyaslama yapabilmek için, dakikada UV kan akımı karın çevresi için normalize edilmiş. Çalışmalarında önemli bir gözlem, normal UA doppler parametrelerinin varlığında bile IUGR fetüslerde, UV kan akımında zamanla ilerleyici bir azalma saptanmış. İkinci ve ilk muayene arasındaki karın çevresi için normalize UV kan akımı farkı uygun gebelik haftasındaki fetüslere göre IUGR fetüslerde anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p<0,05$). Ayrıca, hayvan deneylerinde kord oklüzyonu ve plasental embolizasyon nedeniyle kan akımı azaldığında, plasental kan akımı ciddi derecede bozulmuş olduğundan, UA doppler değeriinde önemli değışiklikler saptanmış.

Raio ve arkadaşları (75), IUGR fetüslerde, UC morfolojik özellikleri ile UA Doppler parametreleri incelenmişler. IUGR olan fetüslerde, 10. persentil altında UV alanlarının oranı, normal Doppler parametrelerine göre REDF olanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ($p < 0,05$). Ortalama UV alanlarının oranı, UA Doppler parametreleri kötüleşmesi ile belirgin azalma tespit edilmiş (varyans Kruskal-Wallis analizi, $P= 0,019$). UA alanı, UA'deki kan akımının hemodinamik değışikliklerinde anlamlı fark saptanmamış.



Şekil 2.9. a. Normal UA doppler b. AEDF c. REDF

III. Middle serebral arter

MCA sistemik dolaşıma cevabı değerlendirmede önemlidir. MCA rezistansı normalde gebelik boyunca yüksektir. Plasental hastalık varlığında sistemik fetal dolaşım değişiklikleri başlar. Bunun sonucunda diastolik akım artar, PI azalır (80). MCA PI'da azalma beyin koruyucu etkinin direkt delilidir. Fetoplasental rezistansı UA gösterirken, serebral rezistansı MCA gösterir. Progresif plasental disfonksiyona fetal adaptasyonun bir sonraki basamağında bölgesel akım değişiklikleri yer alır (83). DV şantı vasıtasıyla umbilikal venöz kan karaciğerden geçer, kalbe ve beyne doğru yönelir. Fetal sirkülasyonun paralel düzenlenmesi nedeniyle kardiyak afterload değişiklikleri bu artmış kan volümünün dolaşıma nasıl dağılacığına karar verir. Sağ ventrikül afterloadının artışı veya sol ventrikül afterloadının azalması kardiyak outputun sol ventriküle ve böylelikle koroner dolaşım ve beyne yönlendirilmesini sağlar (82). MCA'da diastolik velosite artar bu da beyin koruyucu etki olarak karşımıza çıkar. Plasental solunum fonksiyonundaki bozulmayı gösteren beyin koruyucu etki hipoksinin indüklediği serebrovasküler dilatasyona bağlıdır. Bu kompanzatuvar değişiklikler genellikle yeterli kardiyak output varlığında gerçekleşir. IUGR terminal döneme girdiğinde kardiyak fonksiyondaki yetersizlik MCA akımında azalma ile sonuçlanır bu ise normalizasyon olarak adlandırılır (80).

Plasental yetmezliğin son evresinde hipoksik veya iskemik myokardial disfonksiyon sonucu kardiyak outputta azalma meydana gelir, koroner vazodilatasyon gerçekleşir. Eğer bu myokardial beslenmeyi yeterince destekleyemezse kardiyak

disfonksiyon ciddi hale gelir. Troponin I'da artış myokardial hücrel hasarı gösterir (84). Kardiyak disfonksiyon ve yüksek afterload santral venöz basıncı artırır. Artmış santral venöz basınç, venöz sistem ve UV'de pulsasyonlara yol açar. Bu progresyon erken başlangıçlı IUGR'si olan fetüslerin yaklaşık %80'inde görülür (83).

IV. Duktus venozus ve umbilikal ven

IUGR'de venöz Dopplerin önemi iki türdür. Birincisi, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. İkincisi, fetal solunum durumu hakkında bilgi verir. Normalde sağ atrial kontraksiyon sırasında kalbe doğru venöz akış azalır, bu Duktus venozus (DV) Dopplerinde a dalgası olarak tanımlanır. Afterload arttığı zaman a dalgası derinleşir. Retrograd a dalgası fetal kardiyak yetmezliğin başladığının göstergesidir (79). Kardiyak dekompanzasyon olduğunda ventriküler sistol sırasında oluşan y dalgalarında da iniş meydana gelir (80). Kardiyak dekompanzasyon genellikle preterminaldır. Retrograd a dalgaları genellikle UV'de pulsasyonlarla ilişkilidir. Umbilikal venöz pulsasyonlar ise genellikle fetal asidoz ve hipoksemi ile ilişkilidir. DV'da atrial sistol sırasındaki akım kaybı (a dalgalarının yokluğu) ve UV pulsasyonları, UA kord pH'sının <7.20 olması ile ilişkili bulunmuştur (86). Bu bulgu çok ciddi olduğu için doğum daha fazla geciktirilmemelidir.

Venöz Doppler şiddetli fetal sıkıntının tespitinde oldukça etkilidir. Perinatal mortalite, asidemi, doğum asfiksisi ve neonatal yoğun destek ihtiyacını gösterir. Arterial Doppler plasental fonksiyon ve onun bölgesel fetal dolaşım üzerine etkilerini gösterirken, venöz Doppler fetal kardiovasküler durumu değerlendirerek fetal durumun tam olarak anlaşılabilmesi için gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2011 - Temmuz 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ve gerekli tetkikler sonrasında IUGR ve preeklamsi tanısı konulan, gestasyonel yaşı 26-40. gebelik haftaları arasında olan 40 hasta ve gestasyonel yaşı 34-41. gebelik haftaları arasında fetal gelişimleri normal olarak saptanan 49 kontrol olgusu dahil edildi. Prospektif bir çalışma yapıldı.

Olguların çalışmamıza alınma kriterleri:

1. Tekil gebelik
2. 24. gestasyonel haftadan büyük olanlar
3. Normal UA (2 arter, 1 ven)
4. İntakt membran
5. Bilinen gestasyonel hafta veya son adet tarihi

Olguların çalışma dışında tutulma kriterleri:

Fetal anomaliler.

Gebelerin yaşı, gravida, parite, geçirilmiş abortus ve kürtaj sayıları, özgeçmişleri, eşleri ile akrabalık ilişkileri sorgulandı ve kaydedildi. Doğum sürecinde ve sonrasında gebeler izlenerek abort veya intrauterin kayıp olup olmadığı, doğum şekli, fetüsün doğum kilosu, eğer sezeryan olmuşsa endikasyonu kaydedildi. Tahmini doğum ağırlığının, 10. persantilin altında olması halinde intrauterin gelişme geriliği tanısı konuldu.

Sistolik kan basıncı ≥ 140 ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 üzeri olan; spot idrar örneğinde $\geq 1+$ proteinüri veya 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinürisi olan hastalar preeklampatik olarak kabul edilmişti.

Ultrasonografik ekipman olarak Voluson 730 ekspert ve Logic Pro5 kullanıldı. İncelemelerde 3.5 MHz konveks prob kullanıldı. Her bir değerlendirme için antropometrik parametreler hesaplandı: biparietal çap, abdomen çevresi, femur uzunluğu ve fetal ağırlık tahmini.

Amnion sıvısı miktarı için doğum öncesi transabdominal USG ile 4 kadran vertikal ölçüm yapıldı, < 50 mm'lik değerler oligohidroamnioz olarak kabul edildi. Doppler ölçümleri gebeler süpin ve hafif sola dönük pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm doppler indekslerinin ölçümü sırasında fetal solunum ya da hareketin olmamasına

dikkat edildi. Doppler ölçümleri yapıldı. UA'den yapılan Doppler incelemesi için öncelikle kordun yerleşiminde ve yapısına bakıldı. Ölçümler umbilikal kordun serbest ansından fetüse ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı. Elde edilen dalga formlarının en az beş kardiyak siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben hesaplandı. UA PI, UA RI ve UA sistol-diastol oranları karşılaştırıldı.

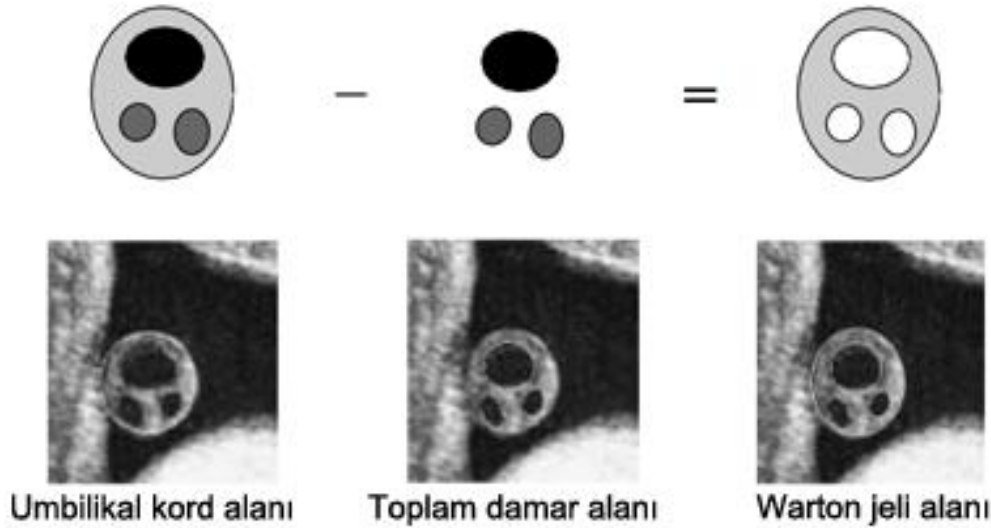
Kan akımı dalga formlarının analizinde kullanılan formüller:

Sistol-Diastol (S/D): Maksimum sistolik hız / Minimum diastolik hız.

Rezistans İndeksi (RI): Maksimum sistolik hız - Minimum diastolik hız / Maksimum sistolik hız.

Pulsatilité İndeksi (PI): Maksimum sistolik hız - Minimum diastolik hız / Ortalama hız.

USG ile serbest ansta, yatay kesitte ve maksimum büyütme kullanılarak UC, UV ve UA çevreleri ölçüldü. USG, yerleşik yazılımından çevreden alanı hesapladı. WJ yüzölçümü, UC kesitsel alanından, iki UA ve UV alanları çıkartılarak hesaplanmıştır (WJ alanı = UC alanı - 2UA alanı - UV alanı) (Şekil 3.1). UC /UV, UC /UA ve UV/UA alanlarının oranları hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. WJ alan hesaplaması (95).



Şekil 3.2. Yatay kesitte alınan UC'nin 2 arter ve 1 ven görüntüsü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri (yaş, muayene olduğu gestasyonel yaş, doğum yaptığı gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, gebelik sayısı, BPD, AC, FL, WJ, UC, UV ve UA alanları, UC/UV, UC/UA, UV/UA alanların oranları, UA Doppler parametreleri) değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin (yaş, doğum ağırlığı, BPD, AC, FL, WJ, UC alanı, UC/UV alanların oranı) gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin (muayene olduğu gestasyonel yaş, doğum yaptığı gestasyonel yaş, UV, UA alanları, UC /UA ve UV/UA alanların oranı) gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin (hasta grubu ile kontrol grubu arasında; sezaryen, cinsiyet, UA doppler indeksleri) karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler (doğum ağırlığı, BPD, AC, FL, UC, UA, UV, WJ alanları, UC/UV, UC/UA, UV/UA alanların oranları, UA Doppler PS, PI, RI) arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde toplam 89 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular Hasta grubu (n=40) ve Kontrol grubu (n=49) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Tablo 4.1'de çalışmaya katılan gebelerin USG bakıldığı son adet tarihine göre olan gebelik haftaları, fetal biometrik ölçümleri (BPD, AC, FL), bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum haftaları, sezaryen ile doğum oranları, preeklamsi, intrauterin ölüm, neonatal ölüm sayılarının tanımlayıcı istatistikleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Demografik özelliklere ilişkin karşılaştırmalar.

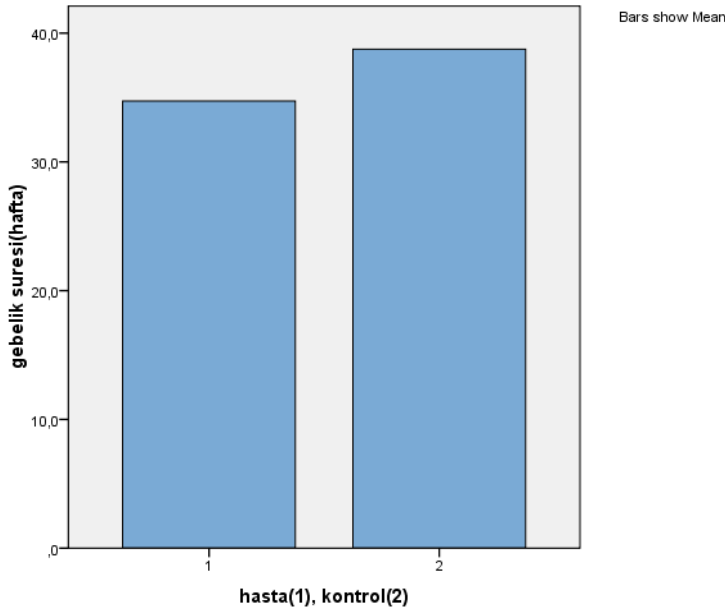
Özellikleri	Hasta Grubu n=40	Kontrol Grubu n=49	P
Anne yaşı, y (Ort. +Standart Sapma)	29,48 +4,873	29,1+5,432	.770
Gebelik kontrol hafta (Ort. +Standart Sapma)	33,0+3,62	33,5+1,63	.618
Gebelik doğum hafta (Ort. +Standart Sapma)	34,7+3,6	38,7+1,3	<.0001
Sezaryen doğum, n (%)	34(85)	27(55)	.003
Preeklamsi, n (%)	12(30)	0	<.0001
Doğum Ağırlığı, gr (Ort. SS)	1819,18+652,598	3364,2+384,821	<.0001
İntrauterin ölüm, n (%)	2(5)	0	.113
Neonatal ölüm, n (%)	1(2,5)	0	.266

p < 0.05 anlamlı değer.

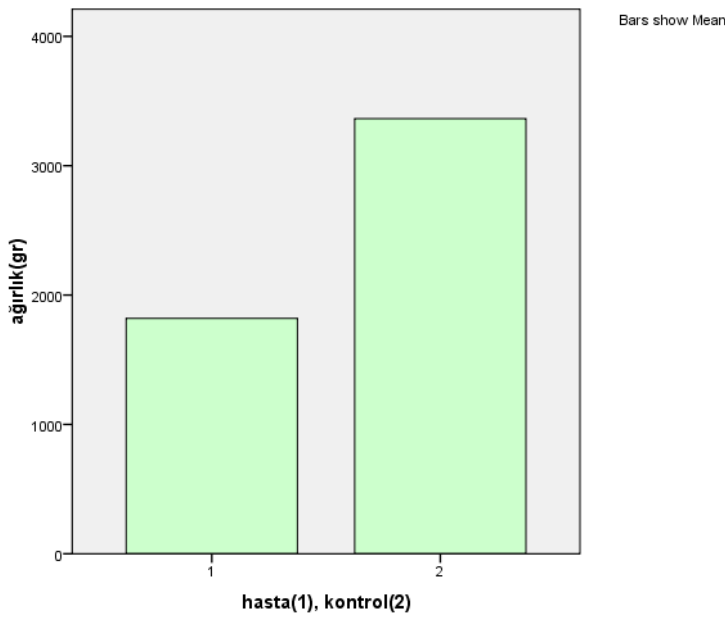
Gebelerin yaşları 18 ile 41 arasındaydı (ortalama 29,7). Hasta grubun yaş dağılımı, 21-41 arasındayken (ortalama 29,4), kontrol grubu ise ortalama 29,1'di (18-41). Anne yaşına ve muayene olduğu gebelik haftasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gebelerin doğum haftasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (<0.05) (Şekil 4.1). Hasta grubu olgularının doğum haftası ortalamaları, kontrol grubu olgulardan ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.05$). Yenidoğan ağırlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$) (Şekil 4.2). Hasta grubun ortalama yenidoğan ağırlığı, kontrol grubu olgularına göre düşük saptandı ($p<0.05$).

Doğum şekline göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Hasta grubunda sezaryen oranı %85 iken kontrol

grubunda ise bu oran %55,1 ile daha düşük saptandı. Hasta grubundaki 40 olgunun 12'sinde (30) preeklamsi tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise hiç preeklamsi hastası bulunmamaktadır. Hasta grubunda intauterin ölüm 2 (5), neonatal ölüm 1 (2,5) gerçekleşmiştir. Kontrol grubunda intrauterin ölüm ve neonatal ölüm gerçekleşmemiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Şekil 4.1. Doğum haftasının gruplar arasında karşılaştırılması.



Şekil 4.2. Bebek doğum ağırlığının karşılaştırılması.

Tablo 4.2. Umbilikal kord özellikleri.

Özellikleri	Hasta Grubu n=40	Kontrol Grubu n=49	P
UC alanı, mm ²	203,3 (80-291)	247,6 (165-354)	<.0001
UV alanı, mm ²	43,8 (9-75)	50,7 (30-90)	.064
UA alanı mm ²	11,1 (4-18)	12,1 (6-24)	.393
WJ alanı, mm ²	137,0 (64-208)	172,5 (91-273)	<.0001
UC /UV alanı, mm ²	4,9 (2,6-8,7)	5,1 (2,8-8)	.380
UC /UA alanı, mm ²	19,4 (12-42)	22,1 (9,2-36)	.220
UV/UA alanı, mm ²	4,1 (1,6-10)	4,4 (2,3-9)	.221

Veri mean parantez içinde minimum ve maksimum değeri ile birlikte sunulmaktadır. p < 0.05 ileri düzeyde anlamlı

UC alanı ve WJ alanına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Kontrol grubunda umbilikal kord ve WJ alanı anlamlı düzeyde büyüktür. Diğer alanlarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.3. UA doppler özellikleri.

Özellikleri	Hasta Grubu n=40	Kontrol Grubu n=49	P
RI>95th (gestasyonel yaş için yüzdelik) (AEDF ve REDF hariç)	2 (2,2)	NA	NA
AEDF, n (%)	12 (13,5)	NA	NA
REDF, n (%)	2 (2,2)	NA	NA
UA PI	1,82±1,80	0,83±0,58	<0.001
UA RI	0,70±0,27	0,45±0,11	<0.001

NA: geçerli veri yok

p < 0.05 ileri düzeyde anlamlı

UA PI'ne göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Hasta grubu olguların UA PI ortalamaları kontrol grubu olgulardan anlamlı şekilde yüksektir. UA RI'ne göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Hasta grubu olguların UA RI ortalamaları kontrol grubu olgulardan anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 4.4. Tüm gruptaki olguların, UC parametrelerinin fetal biometri, bebek doğum ağırlığı ve UA Doppler parametrelerine korelasyonu.

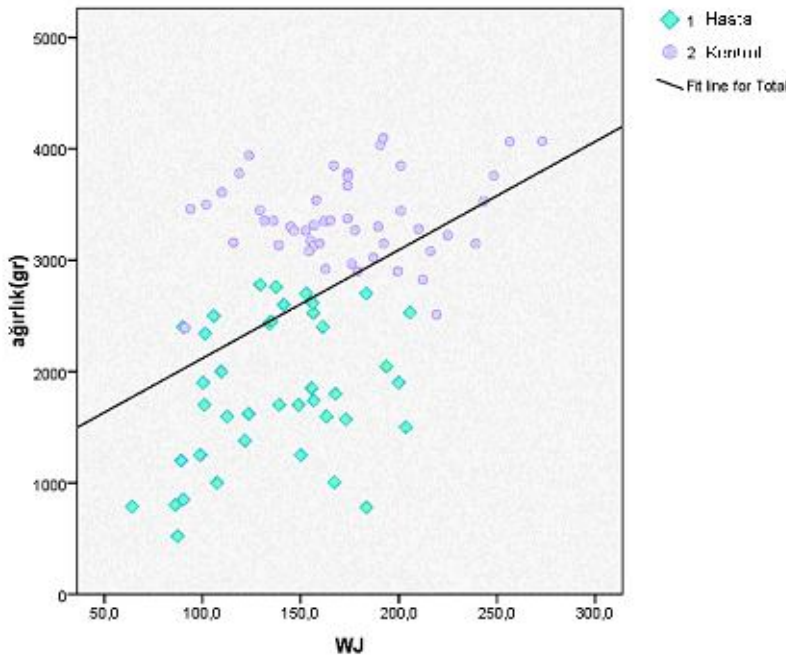
	Umbilikal kord alanı	Umbilikal ven alanı	Umbilikal arter alanı	Warton Jeli alanı	Umbilikal kord/ven alanı	Umbilikal kord/arter alanı	Umbilikal ven/arter alanı
AC	r:0.45 p<0.001"	r:0.28 p:0.006"	r:0.34 p:0.001"	r:0.39 p<0.001"	r:0.07 p:0.510	r:0.49 p:0.643	r:0.23 p:0.832
BPD	r:0.46 p<0.001"	r:0.33 p:0.002"	r:0.35 p:0.001"	r:0.39 p<0.001"	r:0.04 p:0.704	r:0.04 p:0.712	r:0.01 p:0.928
FL	r:0.37 p<0.001"	r:0.31 p:0.002"	r:0.41 p:0.001"	r:0.27 p<0.008"	r:0.01 p:0.905	r:-0.07 p:0.470	r:-0.09 p:0.371
Doğum Ağırlığı	r:0.44 p<0.001"	r:0.27 p:0.010'	r:0.22 p:0.037'	r:0.39 p<0.001"	r:0.07 p:0.495	r:0.17 p:0.105	r:0.09 p:0.363
UA PI	r:-0.37 p<0.001"	r:-0.19 p:0.063	r:-0.18 p:0.869	r:-0.38 p<0.001"	r:-0.10 p:0.342	r:-0.28 p:0.007"	r:-0.27 p:0.014'
UA RI	r:-0.37 p<0.001"	r:-0.28 p:0.007"	r:-0.20 p:0.056	r:-0.38 p<0.001"	r:-0.02 p:0.832	r:-0.15 p:0.142	r:-0.27 p:0.025'
UA PS	r:0.28 p:0.007"	r:0.27 p:0.010'	r:0.43 p:0.689	r:0.22 p<0.031'	r:-0.10 p:0.318	r:0.16 p:0.118	r:0.28 p:0.007"

r: Spearman's rho Korelasyon Testi **. Correlation is significant at the 0.01 level (2 tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

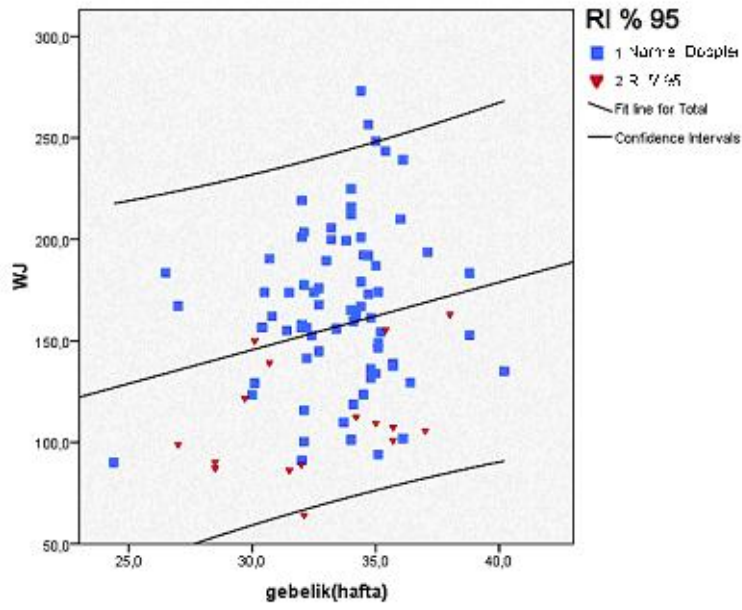
BPD, AC ve FL ile UC, UV, UA ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). BPD, AC ve FL ile UC /UV, UC/UA ve UV/UA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Bebek doğum ağırlığı ile UC ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Doğum ağırlığı ile UV ve UA alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Doğum ağırlığı ile UC/UV, UC /UA ve UV/UA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.



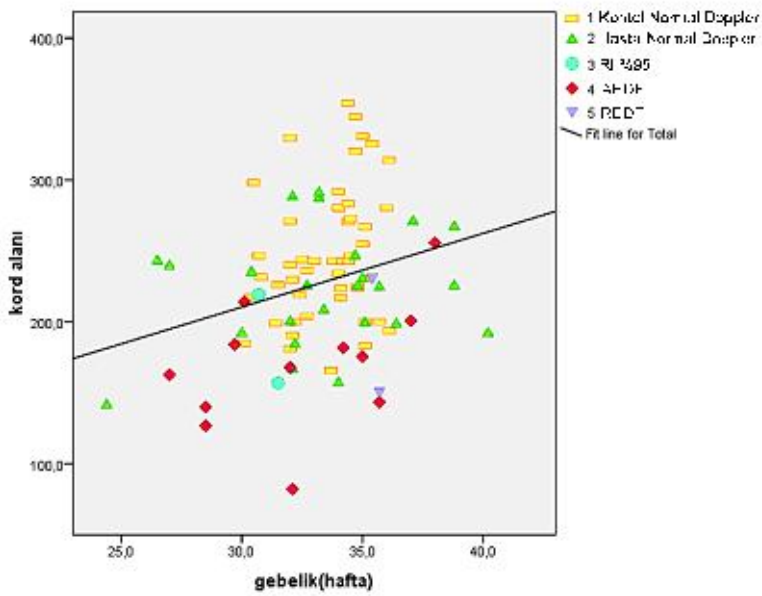
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda doğum ağırlığının WJ'ne göre dağılımı.

UA PI ile UC ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). UA PI ile UC/UV ve UV/UA alanı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). UA RI ile UC ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). UA RI ile UV alanı ve UV/UA alanı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

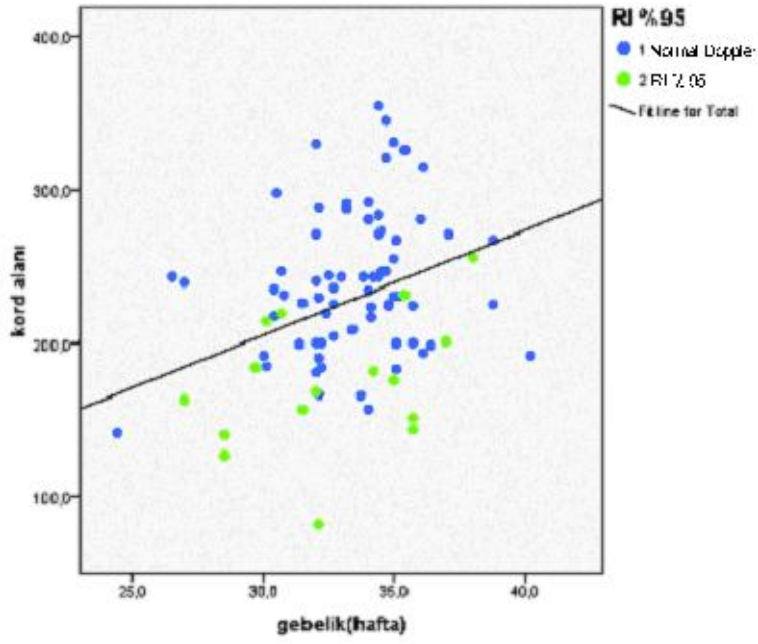


Şekil 4.4. UA doppler normal olan ve UA direnç artışı olan gruplarında WJ alanının gebelik haftasına göre dağılımı.

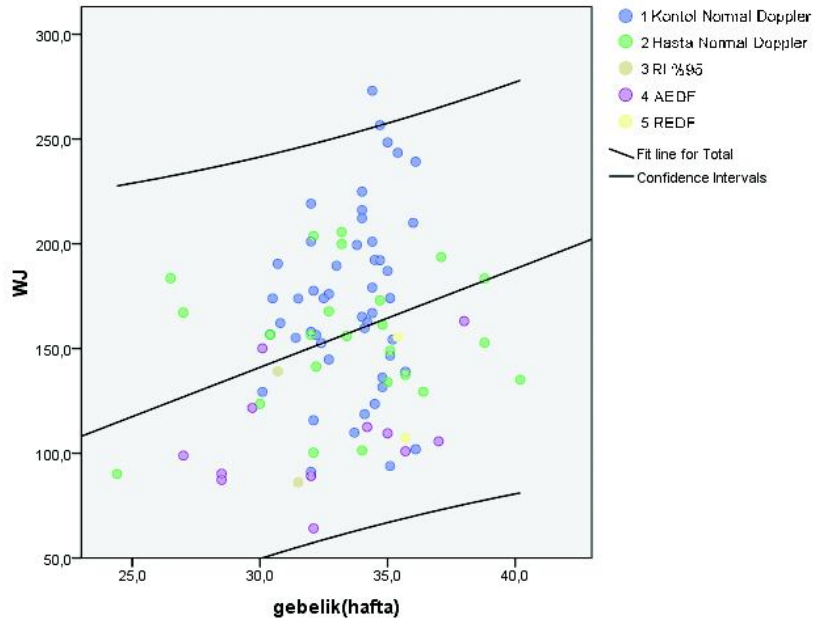
UA PS ile UC, UV, WJ ve UV/UA alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 4.5. UA doppler parametrelerinde, UC alanının gebelik haftasına göre dağılımı.



Şekil. 4.6. UA doppler direnç artışında, UC alanın gebelik haftasına göre dağılımı.



Şekil.4.7. UA doppler parametrelerinde, WJ alanın gebelik haftasına göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

Fetüsün ağırlığını etkileyen pek çok faktör vardır. Gebelikte fetal ağırlığın doğru tahmini klinisyene fetal ve yenidoğanın sağlık durumunu değerlendirmek için yararlı bilgiler sağlayabilir. UC kalınlığı, umbilikal kord alanı ve WJ alanı ile fetal biyometri ve tahmini fetal ağırlığı (EFW) arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma olmuştur ama UC damar alanlarının oranları üzerinde çok az çalışma olmuştur. Bu çalışma, hasta grubundaki IUGR'lı ve preeklamsili fetüsler ile kontrol grubundaki fetüslerin UC damar alanları oranlarını karşılaştırmak için yapılmıştır.

Çalışmamızda, UC ve WJ alanının, hasta grubundaki IUGR ve preeklamsili fetüslerde, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Raio ve arkadaşları (4), ince UC'nin perinatal sonuçlarını incelemişler. Alınma kriterleri; gestasyonel yaşı 20 haftadan büyük, intakt membranlı ve tekiz gebelik olarak belirlenmiş. Çalışma süresince, 860 hastadan %3,6'sı SGA bebek ölçütlerine uygun bulunmuş. Ultrason muayenesinde SGA fetüslerin UC'yi kontrol grubuna göre daha bir ince bulunmuş (%11,5 vs %2,6, $p < 0.05$). İnce UC'si olanlarda doğumda SGA olma riski 4,4 kat daha yüksek bulunmuş. UC normal büyüklükte iken, 25. gestasyonel haftadan sonra UC ince ölçüldüğünde SGA olma riski 12,4 kat daha fazla bulunmuş. Doğumda mekonyumlu amnion sıvısı, ince UC'si olan fetüslerde daha yüksek bulunmuş (%14.6 vs %3.1, $p < 0.001$). 5. dakika Apgar skoru <7 olan bebeklerin oranı (%1,3 vs %5.2, $p < 0.05$), ince UC'si olanlarda daha yüksekmiş. Miadında, doğum anında amnion membranı intakt gebelerde oligohidroamnioz görülme oranı ince UC olanlarda yüksek saptanmış (%17.6 karşı %1.3, $p < 0.01$).

Naro ve arkadaşları (87), normal ve IUGR olan gebeleri, 2 hafta ara ile UV akımı ve umbilikal damar çapları açısından karşılaştırmışlar. Fetüslerde kıyaslama yapabilmek için, dakikada UV kan akımı karın çevresi için normalize edilmiş. Çalışmalarında önemli bir gözlem, normal UA doppler parametrelerinin varlığında bile IUGR fetüslerde, UV kan akımında zamanla ilerleyici bir azalma saptanmış. İkinci ve ilk muayene arasındaki karın çevresi için normalize UV kan akımı farkı uygun gebelik haftasındaki fetüslere göre IUGR fetüslerde anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p < 0.05$). Ayrıca, hayvan deneylerinde kord oklüzyonu ve plasental embolizasyon nedeniyle kan akımı azaldığında, plasental kan akımı ciddi derecede bozulmuş olduğundan, UA doppler değerlerinde önemli değişiklikler saptanmış. IUGR grupta,

UA alanı dışındaki UC alanları (umbilikal kord, UV, WJ alanı), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmış ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda ise UC ve WJ alanı, IUGR fetüslerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.05$). UV alanı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.06$).

Barbieri ve arkadaşları (88), 13-40 hafta arasında düşük riskli gebeliklerde, WJ alanı referans eğrisi inşa etmek ve tahmini fetal ağırlığı (EFW) ile ilişkisini değerlendirmek için araştırma yapmışlar. 2.189 düşük riskli gebeliklerin, tahmini WJ alanı, USG ve üçüncü derece polinom regresyon prosedürü kullanılarak, 10. 50. ve 90. persantil olarak hesaplanmış. USG ile ölçülen EFW ve WJ alanı, korele saptanmış. WJ alanı, gestasyonel haftaya göre lineer artmış ($R^2 = 0.64$), 32. haftadan itibaren stabilize seyretmiş. WJ alanı ile EFW arasında 26. gestasyonel haftaya kadar anlamlı lineer korelasyon ($R = 0.782$) varmış. Ayrıca literatürde; UC çapının 32-36. haftaya dek belirgin olarak gestasyonel yaşla beraber artış gösterdiğini, sonrasında bu büyüklüğün azaldığı bildirilmektedir (4,34,89). Predanic yaptığı nomogramda bu sınırı 32. hafta, Weissman 36. hafta ve Raio ise 34. hafta olarak vurgulamaktadır. Çalışmamızda, WJ ile EFW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Ghezzi, Raio ve Predanic (4,11,89) yaptıkları çalışmalardan çıkan sonuçlarla uyumlu olarak; fetal biyometrik ölçümlerden biri olan BPD ölçümünün de, fetal gelişimin bir sonucu olarak, UC kalınlığıyla belirgin pozitif korelasyonu izlenmiştir ($p<0.05$). Çalışmamızda BPD, AC ve FL ile UC, UV, UA ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Buna ek olarak pek çok yazar, izole ince UC ile SGA (düşük doğum ağırlığı) arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır (3,4,5,8,9,90,91,92). Komputerize mikroskopik morfolometrik çalışmalarda; gelişme geriliği fetüslerin doğumdaki WJ miktarının, normal fetüslere oranla azalmış olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda bebek doğum ağırlığı ile UC ve WJ alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0.05$).

Aydın Köküş ve arkadaşları (108), prospektif bir çalışmada 20-40 gebelik haftası arasında 720 düşük riskli gebelerde, UA ve UV sonografik çapının EFW ile ilişkisini değerlendirmişler. Gebelik haftası ve EFW ile umbilikal damar çapları arasında güçlü bir korelasyon saptamışlar. Umbilikal damar çapları, 34. haftaya kadar lineer artış, sonrasında plato çizmiş. UA/UV ile gestasyonel hafta ve EFW arasında bir ilişki

saptamamışlar. Çalışmamızda, doğum ağırlığı ile UC, UV ve UA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon vardı ($p<0.05$). Doğum ağırlığı ile UV/UA arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Raio ve arkadaşları (75), IUGR fetüslerde, UC morfolojik özellikleri ile UA Doppler parametreleri incelenmişler. 84 IUGR tanısı alan fetüsler ile gestasyonel yaşı 20 haftadan büyük 168 uygun fetüsler çalışmaya alınmış. Tüm UC bileşenleri (UC kesit alanı, UV alanı, UA alanı ve WJ alanı) IUGR fetüslerde daha küçük saptanmış. İnce UC prevalansı (kesit alanı gebelik haftası için 10. persentilden küçük), uygun gebelik çağındaki fetüsler ile karşılaştırıldığında IUGR olan fetüslerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < 0.0001$ %73.8 karşı %11.3). IUGR olan fetüslerde, 10. persentil altında UV alanlarının oranı, normal Doppler parametrelerine göre REDF olanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ($p < 0.05$). Ortalama UV alanlarının oranı, UA Doppler parametreleri kötüleşmesi ile belirgin azalma tespit edilmiş (varyans Kruskal-Wallis analizi, $P= 0.019$). Çalışmamızda, UA RI ile UC, UV, WJ ve UV/UA alanlarının negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Yine çalışmamızda UA PI ile UC, WJ, UC/UV ve UV/UA alanların oranı arasında istatistiksel olarak iler anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). IUGR fetüslerde umbilikal damar alanlarının azalmasını, lokal etkili faktörlerin değişmiş bir fonksiyonu aracılığıyla umbilikal damarların vazokonstriksiyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler. İnsan umbilikal kord damarları nöral innervasyon yoksun olduğundan, vazoaaktif maddelerin eylemi, UC damarlarının kontrolü için çok önemli olabilir. IUGR ve preeklamside, trofoblast ve plasenta kan damarlarında gözlenen yapısal değişiklikler sırayla, nitrik oksitin potansiyel vasodilatör madde üretimi düşürmesine, vazoaaktif maddeler ile değişmiş bir dengenin sonucu olarak açıklanmıştır (71,72,73). Bu kısmen normal UA Doppler parametreleri ile IUGR fetüslerde gözlenen vazokontrikte UC damarlarının histolojik bulgularını açıklayabilir (3,74,75). Gerçekten de, nitrik oksit plasenta içinde değil, aynı zamanda umbilikal damar endotelial hücrelerde, özellikle de insan UV içinde tespit edilmiştir (76). Langille (77) damar gelişimini, gebelik boyunca kan akışı veya basınç bağımlı olduğu bildirilmiştir. UA doppler parametreleri kötüleştikçe UV alanında önemli bir azalma bulunmuştur. UA alanı, Un'daki kan akımının hemodinamik değişiklikleriyle ilgili değildi.

Sonuç olarak şunu söylemek isteriz ki; UC'nin kalınlığı özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde görüntülenmesi günümüz ultrasonografi cihazlarıyla kolaylıkla ve hızlıca

yapılabilir. Hipercoiling UC, oligo-anhidramnioza bağı kord basısı, USG cihazının rezolüsyonunun düşük olması ve maternal subkutan doku nedeniyle görüntülemenin zor olmasına bağı WJ ve UC damar alanlarını hesaplamak zor olsa da ve zaman alsa da sağlayacağı faydalar netleştğinde zamanla rutin kullanımı mantıklı olacaktır.

UV'in kesit alanı ile ilgili olarak, Ghezzi ve arkadaşları (92), ince UC'si olan fetüslerde, olumsuz neonatal sonuç ile 10. persentilden az UV alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış. Bu nedenle rutin gebelik taraması sırasında UC'ye yönelik hedeflenmiş inceleme yapılmasını öneriyoruz. Günümüzde antenatal sonografi ile tek UA tanısı mümkündür. Tek UA'lı ve ince UC'si olan fetüslerde antenatal ölüm riski arttığından, gereksiz intrauterin ölümlerden kaçınmak için riskli gebelik kapsamında izlem yapılmalıdır (23,24).

UA doppler parametreleri kötüleştikçe, UV alanında önemli bir azalma bulunmuştur. UA alanı, UA'deki kan akımının hemodinamik değişiklikleriyle ilgili değildi. Çalışmamızda UA RI artışı ile UV ve UV/UA arasında negatif korelasyon saptandı. UC'nin morfometrik oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı. Bu sonuçlarda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde bu eksikliğin giderilmesi durumunda, fetal gelişimin ve özellikle de fetal iyilik halinin şu anda klinik kullanımda olan fetal iyilik testleri ve umbilikal kord doppler parametrelerine oranla daha erken dönemde tespit edilmesi mümkün olabilecektir.

UA Doppler ile antepartum fetal izlem, IUGR ve preeklampsi gibi komplike gebeliklerde, fetal risk belirlemede önemli tanısal etkinlik göstermiştir. Anormal Doppler indeksleri ile fetal hipoksi, fetal asidoz ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki vardır (109). Ayrıca, randomize klinik çalışma ve meta-analizlerde, perinatal mortaliteyi azaltan etkinliği gösterilmiştir. Fetal iyilik halini anlamada etkinliği, en yüksek olan antepartum fetal testtir (110). UA Doppler, IUGR ve preeklampsi gibi komplike yüksek riskli gebeliklerin yönetiminde, standart uygulamada olması gerektiği önerilmektedir. Çalışmamızda, UC doppler parametreleri ile UC alan parametrelerinin bazıları (UC alanı, WJ alanı, UV alanı) arasında korelasyon saptanması, gelecekte bu alan parametrelerinin gebelik haftasına göre standardizasyonu yapılarak doppler parametreleri ile kombine kullanımıyla, hali hazırda pozitif prediktivitesi düşük olan fetal iyilik testlerinin yerini alabileceğini düşünülmektedir.

Geç gelişen düşük doğum ağırlıklı vakalarda UA Doppler değerlendirmesi değerini yitirmektedir (111). Bu tip vakalarda farklı bir fetal değerlendirme metoduna ihtiyaç vardır. Bu tip riskli vakalarda, UC parametrelerinin değerlendirilmesi faydalı bir yöntem olabilir.

Bu çalışmada IUGR, %10 persantil fetal doğum kilosu olarak kabul edilmiştir. Elbetteki bu vakaların önemli bir kısmı düşük doğum ağırlıklı normal fetüslerdir (100). Buna rağmen çalışmamızda bu vakaları da içeren hasta grubu ile kontrol grubu arasında UC alanı ve WJ alanı açısından anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak yüksek riskli vakalarda, UC parametrelerinin değerlendirmesi fetüsün durumu hakkında bilgi veren bir yöntem olarak görünmektedir. Bu yöntemin Doppler parameterleri ile korelasyon göstermesi bu yöntemin etkinliğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. IUGR ve preeklamsili fetüslerin, UC ve WJ alanı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde küçük saptandı.
2. Hasta grubunda sezaryen oranı (%85), kontrol grubuna (%55,1) göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (<0.05).
3. Bebek doğum ağırlığı ile UC, WJ, UV ve UA alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Doğum ağırlığı ile UC /UV, UC /UA ve UV/UA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.
4. UA RI ile UC, WJ, UV alanı ve UV/UA alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu.
5. Çalışmamızda gestasyonel hafta ve EFW ile UC, UV ve UA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon vardı. Gestasyonel hafta ve EFW ile UV/UA arasında ilişki saptanmadı.

UA doppler parametreleri kötüleştikçe UV alanında önemli bir azalma bulunmuştur. UA alanı, Un'daki kan akımının hemodinamik değişiklikleriyle ilgili değildi. Çalışmamızda UA RI artışı ile UV ve UV/UA arasında negatif korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde, bu eksikliğin giderileceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTER PREEKLAMPSİ VE İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI OLAN FETÜSLERDE SONOGRAFİK UMBİLİKAL KORD MORFOLOJİSİNİN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Gebelikte fetal iyilik halinin doğru tahmini, klinisyene, fetüs ve yenidoğanın sağlığını değerlendirmek için yararlı bilgiler sağlayabilir. Umbilikal kord (UC) kalınlığı, UC alanı ve Wharton Jeli (WJ) ile fetal biyometri ve tahmini fetal ağırlığı (EFW) arasındaki ilişki hakkında birçok çalışma olmuştur. Günümüzde, UC'nin değerlendirmesi çeşitli faktörler nedeniyle rutin uygulamanın bir parçası olamamıştır. Bu çalışma, preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, UC alanı, UV alanı, WJ alanı, UA alanı gibi UC parametrelerin fetal iyilik hali markerı olarak kullanılabilirliğini araştırmak için yapıldı. Kord parametrelerin oranları (UC /UV, UC /UA, UV/UA), gözlemciler arası değişkenliği azaltmak ve gestasyonel yaş arasındaki standardizasyonun hesaplaması amaçlandı.

Gestasyonel yaşı 26-41 hafta arasında olan 89 hasta, çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi ve IUGR tanısı alan 40 hasta, kontrol grubu (n = 49) ile karşılaştırıldı. Tüm olgularda, UC parametreleri, UA Doppler parametreleri, fetal biyometri ve EFW değerleri ölçüldü. UC ve WJ alanları, preeklampsi ve IUGR olan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p <0.05). UC parametrelerin oranlarında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). UA RI, UC alanı, WJ alanı, UV alanı ve UV / UA oranı, iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı (UA RI ve UC area: r= -0.37, UA RI ve WJ area: r= -0.38, UA RI ve UV area: r= -0.28, UA RI ve UV/UA area: r= -0.28, p<0.05).

Sonuç olarak, UC parametrelerin sonografik değerlendirilmesi, preeklampsi ve IUGR olan hastaların fetüsü için önemli bir ölçüt olabilir. UC parametrelerinin oranları, anormal gebeliklerin değerlendirilmesinde etkili olduğu görünmemektedir. Ancak, preeklampsi ve IUGR olan fetüslerde, UC sonografisinin rolü hakkında kesin bir sonuca ulaşmak için daha geniş hasta grupları içeren prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı, Umbilikal Arter Doppler, Kordon, Preeklampsi.

8. ABSTRACT

SONOGRAPHIC UMBILICAL CORD MORPHOLOGY AND PERINATAL OUTCOME IN FETUSES WITH PRECLAMPSIA AND INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION IN SECOND AND THIRD TRIMESTER

Accurate estimation of fetal well-being during pregnancy can provide useful information to assess the health of the fetus and newborn to the clinician. There have been many studies about the relation between fetal biometry and estimated fetal weight (EFW) with the thickness of umbilical cord (UC), UC area and Wharton Jelly (WJ). To date UC assesment has not been a part of the routine practice due to various factors. This study has been performed in patients with preeclampsia and intrauterine growth restriction (IUGR) comparing to controls to investigate the UC parameters including UC area, umbilical vein (UV) area, WJ, umbilikal artery (UA) area as markers for fetal well being. The rates of cord parameters (UC/UV, UC/UA and UV/UA) were calculated to decrease the interobserver variability and to stardardize among gestational age.

Eighty-nine patients between 26-41 weeks were included. 40 patients diagnosed as preeclampsia and/or IUGR were compared to control subjects (n=49). UC parameters, UA Doppler parameters, fetal biometry and EFW were measured in all cases.

UC and WJ areas were statistically significantly lower in the group with preeclampsia and/or IUGR than the control group ($p < 0.05$). For the rate of UC parameters, there was no statistically significant difference between two groups ($p > 0.05$). There was a statistically significant negative correlation for UA RI, UC area, WJ area, UV area and UV/UA rate in two groups (UA RI and UC area: $r = -0.37$, UA RI and WJ area: $r = -0.38$, UA RI and UV area: $r = -0.28$, UA RI and UV/UA area: $r = -0.28$, $p < 0.05$).

As a conclusion, sonagraphic assesment of UC parameters can be valuable in evaluating patients with preeclampsia and/or IUGR for the status of fetus. The rates of UC parameters do not seem to be effective in the evaluation of the abnormal pregnancies. However prospective studies are needed to reach a definite conclusion about the role of UC sonography in fetuses with preeclampsia and IUGR.

Keywords: Intrauterine Growth Restriction, Umbilical Artery Doppler, Umbilical Cord, Preeclampsia.

9. KAYNAKLAR

1. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human placentas. 3rd ed. New York: Springer, 1995.
2. Kazım Arısan. Doğum Bilgisi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi 1978.
3. Bruch JF, Sibony O, Benali K, Challer C, Blot P, Nessmann C. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Hum Pathol* 1997; 28: 1139–45.
4. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, Brühwiler H. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 176–80.
5. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V, Lanzillotti G, Schneider H. Umbilical vein blood flow in fetuses with normal and lean umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 224–8.
6. Weissman A, Jakobi P. Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancy complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 691–4.
7. Hill LM, DiNofrio DM, Guzick D. Sonographic determination of first trimester umbilical cord length. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 435–8.
8. Goodlin RC. Fetal dysmaturity, 'lean cord', and fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 56: 716.
9. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 716–20.
10. Strong TH Jr, Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 409–11.
11. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Bruhwiler H, D'Addario V, Schneider H. First-trimester sonographic umbilical cord diameter and the growth of the human embryo. *Obstet Gynecol* 2001; 18(4): 348–51.
12. Labarrere C, Sebastiani M, Siminovich M, Torassa E, Althabe O. Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries: an unusual cause of perinatal mortality. *Placenta* 1985; 6: 555–9.
13. Togni FA, Araujo E Jr, Moron AF, Vasques FA, Torloni MR, Nardozza LM, Guimaraes Filho HA. Reference intervals for the cross sectional area of the umbilical cord during gestation. *J Perinat Med* 2007; 35: 130–4.
14. Gebrane-Younes J, Minh HN, Orcel L. Ultrastructure of human umbilical vessels: a possible role in amniotic fluid formation? *Placenta* 1986; 7: 173–85.
15. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord. *Placenta* 1997; 18: 53–64.
16. Doç. Dr. Ali Gürgüz. Placentas ve ekleri. Doğum bilgisi: 2. Bölüm, 2. baskı 1973; 43–7.

17. Sadler TW, Langman's Medical Embryology, 5th edition, Williams & Wilkins, 1985; 44.
18. http://www.med.yale.edu/obgyn/kliman/placenta/articles/EOR_UC/Umbilical_Cord.html
Kliman HJ. The Umbilical Cord. Encyclopedia of Reproduction. Yale University School of Medicine.
19. Ptaldring S. Gray's Anatomy. 39th ed, Elsevier Ltd, Philadelphia 2005.
20. Moore KL. The developing human. Fifth edition. WB Saunders, Philadelphia 1993.
21. Vizza E, Correr S, Goranova V, Heyn R, Angelucci PA, Forleo R, Motta PM. The collagen skeleton of the human umbilical cord at term. A scanning electron microscopy study after 2N-NaOH maceration. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 885–94.
22. Klein J, Meyer FA. Tissue structure and macromolecular diffusion in umbilical cord. Immobilization of endogenous hyaluronic acid. *Biochim Biophys Acta* 1983; 22: 400–11.
23. Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 841-6.
24. Nyberg DA, Mahony BS, Luthy D and Kapur R. Single umbilical artery: Prenatal detection of concurrent anomalies. *J. Ultrasound Med* 1991; 10: 247-53.
25. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. *Arch Dis Child* 1974; 49: 844.
26. Naeye RL. Functionally important disorders of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes. *Hum Pathol* 1987; 18: 680-91.
27. Murdoch DE. Umbilical cord doubling. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 255.
28. Koontz WL, Herbert WNP, Seeds JW and Cefalo RC. Ultrasonography in the antepartum diagnosis of conjoined twins. *J Reprod Med* 1983; 28: 1983.
29. Meyer WW, Lind J, Moinian. An accessory fourth vessel of the umbilical cord. *Am Journ Obstet Gynecol* 1969; 105: 1063.
30. Bergman P, Lundin P, Malmstrom T. Mucoïd degeneration of Warton's Jelly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1961; 40: 372.
31. Singh SD. Gestational diabetes and its effect on the umbilical cord. *Early Hum Dev* 1986; 14: 89–98.
32. Ali FMA, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-Tobdge A. Lack of proteoglycans in Wharton's jelly of the human umbilical cord as a cause of unexplained fetal loss in diabetic infants. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 61.
33. Gilbert WM, Cheung CY, Brace RA. Rapid intramembranous absorption into the fetal circulation of arginine vasopressin injected intraamniotically. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1013–8.
34. Weissman A, Jakobi P, Bronshtein M, Goldstein I. Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 11–4.
35. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Mueller MD, Maymon E, Mazor M. Sonographic measurements of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 131–5.

36. Hersh J, Buchino JJ. Umbilical cord torsion/constriction sequence. In Saul RA, ed. *Proceedings of the Greenwood Genetics Conference*, Vol. 7. Clinton: Jacobson Press 1988; 181-2.
37. Moore TC. Omphalomesenteric duct anomalies. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 103: 569.
38. Sachs L, Fourcroy JL, Wenzel DJ. Prenatal detection of umbilical cord allantoic cysts. *Radiology* 1982; 145: 445.
39. Ranade R, Niphadkar KB, Mysorekar VR. Ekstraumbilical allantoic cyst: A case report. *Ind J Pathol Bacteriol* 1966; 9: 87.
40. Boyd JD, Hamilton WJ. *The human placenta*. W Heffer & Sons, Cambridge, England 1970.
41. Heifetz SA. The umbilical cord: obstetrically important lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 571-87.
42. Naeye RL. Umbilical cord length: Clinical significance. *J Pediat* 1985; 107: 278-81.
43. Naeye RL. Disorders of the placenta, fetus, and neonate: Diagnosis and clinical significance. Mosby Year Book, St. Louis 1992.
44. Strong TH, Finberg JH, Mattox JH. Antepartum Diagnosis of noncoiled umbilical blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1729-31.
45. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 1103-10.
46. Cunningham GF, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Larry CG, Clark S. Fetal growth restriction: Williams Obstetrics. Yirminci baskı. Appleton, Lange Connecticut 1997; 839-51.
47. Raphael NP, Micheal YD. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 99-107.
48. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 303-10.
49. Gruenwald P. Growth of human fetus: Normal growth and its variation. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 1112-8.
50. Campbell S. Fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 1: 41-7.
51. Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction: Maternal Fetal Medicine Principles and Practice. Üçüncü baskı. Creasy RK, Resnik R (eds.) W.B.Saunders Company Philadelphia 1994; 558-73.
52. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82: 83-90.
53. Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978; 21: 352-9.
54. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris MA. Feetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 624-30.

55. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small for gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988; 12: 84-91.
56. Lin C, Su SJ, River LP. Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1535-41.
57. Nova A, Sibai B, Barton J. Severe fetal IUGR may antedate clinical evidence of preeclampsia by several weeks. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 294-9.
58. Seeds JW. Impaired fetal growth: Ultrasonic evaluation and clinical management. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 577-88.
59. Berkowitz GS, Mehelet K, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C. Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 742-6.
60. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 675-81.
61. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 155-63.
62. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1987-1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 8: 46(4): 17-36.
63. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1998; 833-72.
64. Şen C, Yayla M. Preeclampsia maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 3: 217-30.
65. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2152-64.
66. Knuppel RA, Godlin RC. Maternal-Placental unit: Fetal and early neonatal physiology. De Cherney, Pernol (eds): *Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* Appleton and Lange, New York 1994; 155-82.
67. Fox H. General pathology of the placenta. In: Fox H, ed. *Hainers and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 3rd ed. Edinburg: Churchill-Livingstone 1987; 972-1000.
68. Yener NA, Iliaca Interna (A. Hypagasticus). *Materanl- Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG*. Ed. Berksaç MS, Demir N, Koç A, (Koordinatörler). *Obstetrik: Materanl- Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network 2001; 30-3.
69. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N, Zwarthoff EC, Drop SL. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 129-35.

70. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma proteinA critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 2003; 131: 1187–94.
71. Khaliq A, Dunk C, Jiang J. Hypoxia down-regulates placenta growth factors, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for “placental hyperoxia” in intrauterine growth restriction. *Lab Invest* 1999; 79: 151–70.
72. Tsurumi Y, Murohara T, Kransinski K. Reciprocal regulation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3: 879–86.
73. Chauduri G, Cuevas J, Buga G, Ignarro L. NO is more important than PGI₂ in maintaining low vascular tone in fetal placental vessels. *Am J Physiol* 1993; 256: 2036–43.
74. Inan S, Sancı M, Can D, Vatansever S, Oztekin O, Tinar S. Comparative morphological differences between umbilical cords from chronic hypertensive and preeclamptic pregnancies. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 177–86.
75. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1341–4.
76. Dikranian K, Trosheva M, Nikolov S, Bodin P. Nitric oxide synthase (NOS) in the human umbilical cord vessels: an immunohistochemical study. *Acta Histochem* 1994; 96: 145–53.
77. Langille BL. Remodeling of developing and mature arteries: Endothelium, smooth muscle and matrix. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21(suppl 1): 11–7.
78. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* (3rd ed). WB Saunders Company 1994.
79. Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 931-46.
80. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 147-57.
81. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 271-86.
82. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111: 1031-41.
83. Baschat AA, Harman CR. Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2001; 13: 161-8.
84. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu JJ. Subclinical myokardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 385-90.
85. Baschat AA, Güclü S, Kush ML. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 277-84.

86. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81: 877-87.
87. Di Naro E, Raio L, Ghezzi F, Franchi M, Romano F, D'Addario V. Longitudinal umbilical vein blood flow changes in normal and growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:527-33.
88. Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, Marussi EF, Costa JV. Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical cord to identify deviations in estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 286–91.
89. Predanic M, Perni SC, Chasen ST. The umbilical cord thickness measured at 18-23 weeks of gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(2): 111-6.
90. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 150-7.
91. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination at 12–16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 94–100.
92. Ghezzi F, Raio L, Günter D, Cromi A, Karousou E, Dürig P. Sonographic Umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord. *Journal of Clin Ultrasound* 2005; 1: 33: 18-23, 47.
93. Ertan AK, Tanriverdi HA, Schmidt W, Kurjak A, Cher-venak FA, editors. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 2003; 32, Doppler Sonography in Obstetrics; 395-421.
94. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 23-30.
95. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D'Addario V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 121-5.
96. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 432–8.
97. Cederqvist L: Die Bedeutung des Fehlens einer Arterie in der Nabelschnur: Eine prospektive epidemiologische Studie. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 113.
98. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332-7.
99. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950-5.
100. Resnik R. Intrauterin growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-6.
101. Resnik R, Creasy RK. Intrauterin growth restriction. In: Creasy Resnik (eds) *Maternal-Fetal Medicine* (5 nd ed) , WB Saunders Company, United States of America 2004, pp. 495-512.

102. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.
103. Reis FM, D'Antona D, Petraglia F. Predictive value of hormone measurements in maternal and fetal complications of pregnancy. *Endocr Rev* 2002; 23: 230-57.
104. Bankowski E, Sobolewski K, Romanowicz L, Chyczewski L, Jaworski S. Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1996; 66: 109-17.
105. Pawlicka E, Bankowski E, Jaworski S. Elastin of the umbilical cord arteries and its alterations in EPH gestosis (preeclampsia). *Biol Neonate* 1999; 75: 91-6.
106. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: A crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 574–81.
107. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bolla D, Schneider H. Altered sonographic umbilical cord morphometry in early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100:311–316.
108. Köşüş A, Köşüş N, Turhan N. Is there any relation between umbilical artery and vein diameter and estimated fetal weight in healthy pregnant women? *J Med Ultrasonics* 2012; 10396-012-0360-0.
109. Maulik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP. Efficacy of umbilical arterial Doppler velocimetry in predicting adverse perinatal outcome: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1518–23.
110. Current Controlled Trials. ISRCTN5620 4499, Lancet protocol 02PRT/34, revised 2007: "Trial of umbilical and foetal flow in Europe".
111. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(2):191-5. doi: 10.1002/uog.7738. Epub 2010 Jul 8.