



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

**HADLOCK BÜYÜME STANDARDINA GÖRE FETAL
BÜYÜME KISITLILIĞI TANISI ALAN OLGULARIN FENTON
BÜYÜME ÇİZELGESİNE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLAR
ARASINDA ERKEN YENİDOĞAN KOMPLİKASYONLARI
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sanem ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023



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

**HADLOCK BÜYÜME STANDARDINA GÖRE FETAL
BÜYÜME KISITLILIĞI TANISI ALAN OLGULARIN FENTON
BÜYÜME ÇİZELGESİNE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLAR
ARASINDA ERKEN YENİDOĞAN KOMPLİKASYONLARI
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sanem ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Özgür Özyüncü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. G. Serdar Günalp başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan, bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili babam M. Arif Özcan ve annem Funda Özcan'a, ayrıca kardeşlerim İrem ve Ceylin'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sanem ÖZCAN

ÖZET

ÖZCAN, S. Hadlock Büyüme Standardına Göre Fetal Büyüme Kısıtlılığı Tanısı Alan Olguların Fenton Büyüme Çizelgesine Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Erken Yenidoğan Komplikasyonları Açısından Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmalık Tezi, Ankara 2023. Fetal büyüme kısıtlılığı günümüzde perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. FBK tanısı alan bebekler erken yenidoğan döneminde; hipoglisemi, hipotermi, polistemi, sepsis, konvülsiyon, nekrotizan enterekolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), respiratuar distres sendromu(RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematür retinopatisi, fototerapi gereksinimi, artan yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı yönünden risk altındadırlar. Çocukluk ve erişkin dönemde ise nörogelişimsel problemler, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar. Biz bu retrospektif klinik çalışmada; 2016-2021 yılları arasında kliniğimizde fetal büyüme kısıtlılığı tanısı ile takip ettiğimiz bebeklerin neonatal dönemde kullanılan Fenton büyüme çizelgesine göre oluşturulmuş gruplar arasında erken yenidoğan komplikasyonları açısından fark olup olmadığını incelemeyi amaçladık. FBK tanısı için EFW < 10 persentil olarak kabul ettik. Yenidoğan döneminde ise doğum ağırlıkları persentillerine göre bebekleri SGA ve AGA olarak gruplandırdık. Çalışma popülasyonuna toplamda 24 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğan 290 hasta dahil edildi. FBK tanısı alan olguların 135'i (%46,6) Fenton büyüme çizelgesine göre SGA, 155'i AGA olarak değerlendirildi. Fenton'a göre oluşturulmuş SGA ve AGA grupları arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda; transfüzyon ihtiyacı (p=0.005) ve vücut ağırlığı artışı(gr/gün) (p=0.036) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. AGA olarak değerlendirilen grupta transfüzyon ihtiyacı azalmış ve yenidoğan döneminde kilo artışı daha yüksek oranda normal olarak tespit edildi. Diğer yenidoğan komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Doğum haftalarına göre oluşturulan gruplarda (<34 hafta ve ≥34 hafta), <34 hafta doğan grupta AGA ve SGA bebekler arasında transfüzyon ihtiyacı

($p=0.019$) yönünden , ≥ 34 haftada ise SGA ve AGA olan grupta RDS ($p= 0.039$) görülme ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi($p=0.009$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak bizim çalışmamıza göre erken yenidoğan komplikasyonlarını ön görme açısından fetal büyüme standartları prognostik önemini korumaktadır. Ancak fetal büyüme standartları ile yenidoğan büyüme çizelgeleri arasındaki uyumsuzluğun giderilmesi için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fetal büyüme kısıtlılığı, SGA, erken yenidoğan komplikasyonları

ABSTRACT

ÖZCAN, S. Comparison of Early Neonatal Complications of fetuses diagnosed as Fetal Growth Restriction according to Hadlock Growth Standard with Neonatal Fenton Growth Chart percentiles, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Expertise Thesis, Ankara 2023. Fetal growth restriction continues to be an important cause of perinatal morbidity and mortality. Infants diagnosed with FGR in the early neonatal period; are at risk for hypoglycemia, hypothermia, polycythemia, sepsis, convulsions, necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity, phototherapy requirement, increased need for intensive care and mechanical ventilation. In childhood and adulthood, they are at risk for neurodevelopmental problems, obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular diseases. In this retrospective clinical study, we aimed to examine whether there was a difference in terms of early neonatal complications between the groups formed according to the Fenton growth chart used in the neonatal period of the babies we followed with the diagnosis of fetal growth restriction in our clinic between 2016 and 2021. We accepted EFW < 10 percentile for the diagnosis of FGR. In the neonatal period, we grouped the babies as SGA and AGA according to the birth weight percentiles. A total of 290 patients born between 24 weeks and 36 weeks and 6 days were included in the study population. Of the patients diagnosed with FGR, 135 (46.6%) were evaluated as SGA and 155 as AGA according to the Fenton growth chart. A statistically significant difference was found in the need for transfusion ($p=0.005$) and body weight gain (g/day) ($p=0.036$) between the SGA and AGA groups according to Fenton's growth chart in terms of complications. In the group evaluated as AGA, transfusion requirement decreased and weight gain in the neonatal period was found to be normal at a higher rate. There was no statistically significant difference in terms of other neonatal complications. In the groups formed according to birth weeks (<34 weeks and ≥ 34 weeks), there was a statistically significant difference between AGA

and SGA babies in the group born at <34 weeks in terms of transfusion need ($p=0.019$), and in the group born at ≥ 34 weeks in terms of RDS ($p=0.039$) and transition time to full enteral nutrition ($p=0.009$).

In conclusion, according to our study, fetal growth standards maintain their prognostic importance in terms of predicting early neonatal complications. However, prospective studies with a larger number of patients are needed to eliminate the discordance between fetal growth standards and neonatal growth charts.

Keywords: Fetal growth restriction, SGA, early neonatal complications

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Fetal Büyüme Kısıtlılığı	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Sınıflandırılması.....	5
2.1.2.1. Erken başlangıçlı FBK.....	5
2.1.2.2. Geç başlangıçlı FBK.....	5
2.1.3. Patofizyolojisi	6
2.1.4. Etyoloji	8
2.1.4.1. Maternal Nedenler.....	8
2.1.4.2. Plasental Nedenler	10
2.1.4.3. Fetal Nedenler	11
2.1.4.4 Genetik Nedenler	11
2.2. Tanısı	12
2.2.1. FBK'da Ultrasonografik Ölçümün Yeri.....	14
2.2.2. FBK ve Doppler Ultrasonografi.....	15

2.2.2.1. Umblikal Arter (UA) Doppler	15
2.2.2.2. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler.....	17
2.2.2.3.Duktus Venozus (DV) Doppler.....	17
2.3. Yönetimi.....	18
2.4. Mortalite ve Morbidite	18
2.4.1. Erken Dönemde Morbidite	20
2.4.2. Geç Dönemde Morbidite	21
2.5. Fetal Büyüme Takibinde Kullanılan Hadlock Büyüme Standardı ve Neonatal Fenton Büyüme Çizelgesi.....	21
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	24
3.1.Çalışmanın Popülasyonu	24
3.2. Etik Onay ve Maddi Destek	24
3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri İle İlgili Tanımlar	24
3.4. İstatistiksel Verilerin Analizi	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Abdominal Çevre
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologist
AFAS	:Anti Fosfolipit Antikor Sendromu
AFİ	:Amniotik Sıvı İndeksi
AFP	:Alfa Feto Protein
AGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Uygun Bebek
APGAR	:Aktivite- Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BPP	: Biyofizik Profil
BPD	: Biparyetal Çap
BPD	:Bronkopulmoner Displazi
CRL	: Baş-Popo Mesafesi
CPR	: Serebro Plasental Oran
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DV	: Ductus Venosus
EFW	:Tahmini Fetal Ağırlık
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ET-1	: Endotelin-1
FL	: Femur Uzunluğu
FBK	: Fetal Büyüme Kısıtlılığı
GH	: Büyüme Hormonu
HC	: Baş Çevresi
HCG	: Human corionik gonadotropin
HIV	: İnsan İmmüyetmezlik Virüsü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3

IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	:İntraventriküler Kanama
LGA	:Gestasyonel Yaşa Göre Büyük Bebek
MFEM	:Maternal Fetal Medicine
MCA	: Orta Serebral Arter
MSAFP	: Maternal Serum Alfa Feto Protein
NEAT1	: Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 Geni
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development
NK	: Natural Killer Hücreler
NST	: Non Stres Test
P	: Persentil
PAPP-A	: Gebelik İlişkili Plasental Protein-A
PI	: Pulsatilite İndeksi
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PVL	:Periventriküler Lökomalazi
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
RI	: Rezistans İndeksi
RDS	:Respiratuar Distres Sendromu
SGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Küçük Bebek
SERPINA3	: Serpin Peptidaz İnhibitör A Ailesi 3 Numaralı Üyesi
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UA	: Umbilikal Arter
UV	: Umbilikal Ven

TABLolar

Tablo 1. FBK maternal nedenler	9
Tablo 2. FBK genetik nedenler	12
Tablo 3. FBK tanısı alan olguların Hadlock ve Fenton persentillerinin uyumluluk düzeyleri.....	26
Tablo 4. Hadlock'a göre FBK tanısı alan olguların, Fenton'a göre <10p bulunma olasılığı	27
Tablo 5. Hastaların sosyodemografik ve bazı klinik özelliklerinin, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan gruplar arasında karşılaştırılması	28
Tablo 6. Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	29
Tablo 7. Fenton'a göre <10p ve $\geq 10p$ olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	30
Tablo 8. Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olan grupların yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	32
Tablo 9. Yenidoğan komplikasyonlarının doğum haftasına göre karşılaştırılması	33
Tablo 10. <34 gebelik haftasında, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	34
Tablo 11. ≥ 34 gebelik haftasında, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	35
Tablo 12. <34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre <10p ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	36

Tablo 13. ≥ 34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre $< 10p$ ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 14. < 34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, $3-10p$ ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	38
Tablo 15. ≥ 34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, $3-10p$ ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	40
Tablo 16. < 34 haftada doğan Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve $3-10p$ olan olgularla, Fenton'a göre oluşturulmuş $\leq 3p$, $3-10p$ ve $\geq 10p$ olan grupların komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	42
Tablo 17. ≥ 34 haftada doğan Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve $3-10p$ olan olgularla, Fenton'a göre oluşturulmuş $\leq 3p$, $3-10p$ ve $\geq 10p$ olan grupların komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme; fetüsün genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir. Maternal, fetal ve plasental faktörlerden etkilenen dinamik bir süreçtir. Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK), bu faktörlerden herhangi birinde ortaya çıkan anormallik nedeniyle fetüsün beklenen genetik büyüme potansiyeline ulaşması durumudur. Günümüzde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) teriminin kullanımı FBK lehine terk edilmektedir. FBK, tüm gebeliklerin %10' u kadarında görülür. Günümüzde perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Fetal büyüme kısıtlılığı klinik bir tanıdır. Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) farklı kavramlar olmasına rağmen pratikte bazen birbiri yerine kullanılmaktadır. FBK, gestasyonel yaşa göre tahmini fetal ağırlığı 10 persentilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanılır. SGA ise doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10 persentilin altında olan yenidoğanı tanımlamak için kullanılmaktadır (2). FBK olan fetüsler doğumda her zaman SGA değildir ve SGA yenidoğanlar da intrauterin dönemde FBK tanısı almamış olabilir (3).

FBK olan bebekler yaşamları boyunca kısa ve uzun vadede birçok sorunla karşılaşmaktadır. Doğum sonrası erken dönemde karşılaştığı sorunlar; hipoglisemi, hipotermi, polistemi, sepsis, konvülziyon, nekrotizan enterekolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), respiratuar distres sendromu(RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematür retinopatisi, fototerapi gereksinimi, artmış yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olarak sıralanabilir. Uzun dönem sonuçlara bakıldığı zaman nörogelişimsel problemler açısından, erişkin dönemde ise obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar (4-6).

Son yıllarda, fetal büyümeyi değerlendirmek için kullanılması gereken en uygun büyüme çizelgesi konusunda süregelen bir tartışma vardır ve çok sayıda çalışma, farklı popülasyonlarda çok çeşitli çizelgelerin performansının farklı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir.

İntrauterin dönemde fetal büyümeyi değerlendirmek için ultrasonografi temelli çeşitli büyüme standartları geliştirilmiştir. ABD' de tahmini fetal ağırlık ve ağırlık persentilini hesaplamak için en yaygın kullanılan yöntem, Teksas'taki tek bir kurumda ağırlıklı olarak beyaz, orta sınıf kadınlarda 392 gebeliği içeren bir çalışmadan elde edilen Hadlock formülüne dayanmaktadır. Hadlock büyüme standardı (1991) ultrason tabanlı bir standarttır. Hadlock formülünde HC (baş çevresi), AC (karın çevresi) ve FL (femur diyafiz uzunluğu) kullanılarak fetal biyometrilerin bir kombinasyonundan gram cinsinden tahmini fetal ağırlık belirlenir ve gestasyonel yaş için persentil değeri elde edilir (7).

Neonatal büyümeyi değerlendirmek için kullanılan çizelgelerden bir diğeri ise, 22.gebelik haftasından 50.haftaya kadar iki farklı cinsiyete ait büyüme eğrilerinin olduğu Fenton büyüme çizelgesidir. 2013 yılında revize edilen Fenton çizelgesi; preterm bebeklerde büyüme izlem aracı olarak doğrulanmış olsa da, doğum sonrası büyümenin izlenmesinde Fenton büyüme çizelgelerinin kullanımı bazı sınırlamalarla ilişkilidir (8).

Term bir fetüste ultrasonografik olarak hesaplanan tahmini doğum ağırlığı için hata payı olabileceği unutulmamalıdır. Fakat yine de fetal büyüme kısıtlılığı tanısı için gebelik haftasına göre tahmini fetal ağırlığın <10p olması kabul edilmektedir. İntrauterin hayatta FBK tanısı alan bazı fetüsler doğum sonrası neonatal çizelgelere göre gestasyonel yaşa göre küçük (SGA), gestasyonel yaşa uygun (AGA) bebekler olarak değerlendirilebilmektedir. SGA kabul edilen grupla AGA olarak değerlendirilen yenidoğanların sonuçlarının aynı olup olduğu tartışmalıdır.

Bizim çalışmamıza 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında 24 hafta ile 36 hafta 6 gün gebelik haftasında canlı doğum yapan gebeler ve intrauterin olarak fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan bebekleri dahil edilecektir. Çoğul gebelikler, konjenital malformasyonu, kromozomal anomalileri olan fetüsler, intrauterin enfeksiyon hikayesi olan gebeler çalışmaya alınmayacaktır. Gebelerin yaşı, gebelik öyküleri, dahili hastalıkları, doğum şekli, doğum haftaları, bebeklerin cinsiyeti, bebeklerin doğum ağırlıkları, APGAR skorları, fetal ultrasonografi bulguları ile birlikte

sepsis, hipoglisemi, polistemi, fototerapi ihtiyacı, solunum desteği ihtiyacı, kan transfüzyonu uygulaması, inotrop gerektiren hipotansiyon varlığı, respiratuvar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri, yenidoğan döneminde vücut ağırlığı artışı(gr/gün) gibi durumlarının gelişip gelişmediğini de içeren yenidoğan verileri not edilecektir.

Bu çalışmanın amacı, intrauterin hayatta Hadlock büyüme standardına göre FBK tanısı alan bebeklerin, sonrasında neonatal Fenton çizelgesi kullanılarak $<10p$ ve $\geq 10p$ olarak ayrılan gruplar arasında erken neonatal sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Gruplar arasında erken neonatal sonuçlar arasında fark olmaması bize intrauterin Hadlock büyüme standardı ve Fenton çizelgesi arasında olan farklılıkların önemsiz olduğunu, fark çıkması ise bu standartların yenilenmesi gerekliliğini gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Büyüme Kısıtlılığı

2.1.1. Tanımı

Fetal büyüme kısıtlılığı; fetüsün beklenen büyüme potansiyeline ulaşamaması durumudur (9). Literatürde fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamak için tahmini fetal ağırlığın <10p, <5p, <3p, <2,5 percentil kabul edildiği çeşitli sınır değerler kullanılmıştır. Fetal büyüme kısıtlılığı prenatal bir tanıdır, en yaygın olarak gestasyonel yaşa göre tahmini fetal ağırlığın 10 percentilin altında olması kabul edilmektedir.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) yayınladığı kılavuzda fetal büyüme kısıtlılığını tahmini fetal ağırlığın <10 percentil olması olarak tanımlarken, Kraliyet Jinekoloji ve Obstetri Derneği (RCOG) ise tahmini fetal ağırlığın <10 percentil olması veya karın çevresinin (AC) <10 percentil olması olarak tanımlamıştır (10, 11).

FBK ile SGA yenidoğanı ayırt etmek önemlidir. SGA kabul edilen yenidoğan, intrauterin dönemde FBK tanısı almamış olabilir. Yine tersi durumda intrauterin dönemde FBK tespit edilen bebek, neonatal dönemde SGA ya da AGA olarak değerlendirilebilir.

FBK; gebeliklerin %10'u kadarında görülür ve günümüzde perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (1). Tüm gebelik haftaları göz önüne alındığında 10. percentilin altında ağırlığa sahip fetüslerde ölü doğum oranı yaklaşık %1,5'tur ve bu oran normal büyüme gösteren fetüslerdeki oranın iki katıdır (12, 13). Ayrıca, doğum ağırlığı 10. percentilin altında olan bebeklerde doğumda şiddetli asidoz, düşük 5. dakika APGAR skoru ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (14).

Kromozomal bozukluklar ve konjenital malformasyonlar vakaların yaklaşık %20'sinden sorumludur. Uteroplental dolaşımın yetersiz perfüzyonu ise fetal

büyüme kısıtlılığının en yaygın nedenidir ve tüm vakaların %25-30'unu oluşturur (15, 16).

FBK insidansı ülkeler, popülasyonlar ve ırklar arasında farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelere bakıldığı zaman gelişmiş ülkelere göre 6-10 kat daha fazla oranda tespit edilmektedir ve gebelik yaşı düştükçe bu oran artmaktadır. Ayrıca referans alınan doğum ağırlığı ve kullanılan farklı intrauterin büyüme çizelgeleri de FBK' nın sınıflandırılmasını ve insidansını etkileyecektir (17).

2.1.2. Sınıflandırılması

Fetal büyüme kısıtlılığı, prenatal ultrasonografide gestasyonel yaşa göre erken ve geç başlangıçlı olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Erken ve geç başlangıçlı FBK' nın klinik spektrumu farklıdır. Bu ayırmada 32.gebelik haftası sınır olarak kabul edilmiştir.

2.1.2.1. Erken başlangıçlı FBK

32.gebelik haftasından önce görülür. Genellikle plasental yapının bir problemi olarak ortaya çıkar. Erken başlangıçlı FBK, anormal doppler bulgularıyla daha çok ilişkilidir. Erken fetal bozulma görülmesi ve preterm doğuma yol açtığı için daha şiddetli kabul edilir. Preeklampsi, prenatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadırlar.

2.1.2.2. Geç başlangıçlı FBK

32. gebelik haftasından sonra görülür ve daha sıktır (18-20). Asıl nedenin plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişen hipoksiye sekonder olduğu düşünülmektedir. Bulguları daha hafiftir ve preeklampsi ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür. Genellikle normal umbilikal arter doppler bulgularıyla ilişkilidir (21).

2.1.3. Patofizyolojisi

Fetal gelişim; anneden substrat temini ve plasental substrat transferi tarafından belirlenirken, fetal büyüme potansiyeli fetal genler tarafından belirlenmektedir (22). Fetal büyüme birbirini izleyen doku ve organ büyümesi, farklılaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir. Fetal büyüme 3 faza bölünmüştür. Hiperplazinin başlangıç fazı ilk 16 haftada gerçekleşmekte ve hücre sayısında artış ile karakterizedir. 32. gebelik haftasına kadar süren ikinci faz hücre hiperplazisi ve hipertrofisini içermektedir. 32. haftadan sonra fetal büyüme, hücre hipertrofisi ile meydana gelir ve bu süreçte fetal yağ ve glikojenin büyük kısmı vücutta birikir (23).

Maternal- fetal dolaşım ve plasenta arasındaki etkileşimler fetüsün büyümesi için çok önemlidir. Bazı olası mekanizmalar maternal- plasental- fetal ünitenin kompanse edici etkisini aşarsa fetüs istenilen büyüme potansiyeline ulaşamaz, bu üç kompartman arasındaki dengesizlik fetal büyüme kısıtlılığına sebep olur.

Fetal büyüme kısıtlılığının en sık nedeni plasental yetmezliktir. Fetal büyüme kısıtlılığı gelişimi ve şiddeti plasental yetmezliğin geliştiği gebelik haftası ve şiddetiyle ilişkilidir. Trofoblastik invazyon, myometriumun desidua bölümüyle sınırlı kaldığında spiral ve radial arterler düşük dirençli damarlara dönüşemez (24, 25). Hipoksinin indüklediği anjiyogenezin yetersiz kalması ve vazoaaktif madde salınımının artması plasental otheregölasyonu bozar. Plasental yatakta görülen infarktlar, villöz obliterasyon ve fibrozis plasental vasküler direnci arttırarak maternal-fetal- plasental perfüzyon bozukluğuna yol açar (26).

Plasental yetmezliğin fetal endokrin etkileri bu durumla ilişkilidir, çünkü bu durum fetal büyüme sürecini olumsuz etkiler. Fetal glukoz ve aminoasit miktarında azalma indirekt olarak IGF 1-2' yi azaltır ki fetal büyüme ve kilo alımı düzenlenmesinde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri' nin (IGFs) önemli olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (27). Fetal büyüme ile ilişkili özellikle adipoz dokudan kaynaklı farklı hormonlar tanımlanmıştır. Bu hormonlar yaygın olarak adipokinler olarak bilinir ve obezite geninin protein ürünü olan leptin içerir. Fetal leptin konsantrasyonları gebelik

sırasında artar ve hem doğum ağırlığı hem de yenidoğan yağ kütlesi ile koreledir (28). Fetal büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde leptin düşük tespit edilmiştir. FBK' da yağ asidi metabolizması ve transferi düzensiz olabilir. Fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüste yağ asitlerinin plasental transferi özellikle de esansiyel yağ asitleri için seçiciliğini kaybeder. Azalmış kullanım, fetal serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerinin artmasına ve sonrasında yağ dokuda depolanmasının bozulmasına neden olur. Fetal büyüme aynı zamanda yeterli besin maddesi varlığına bağlıdır. Maternal glukoz seviyesi fetal büyümeyi etkilemektedir. Fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda tipik olarak kord kanında ciddi boyutlarda düşük glukoz düzeyleri tespit edilemese de azalmış maternal glukoz seviyesinin düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır (29). Fetal aminoasit konsantrasyonu maternal taraftan daha yüksek olduğu için aminoasitler aktif transportla fetüse geçer. Fetal büyüme kısıtlılığında bu durum tersine döner. İnsan plasentalarında fetal büyüme, I-tipi aminoasit reseptörleri 1 ve 2'nin plaseenta düzenlemesini yöneten peroksizom proliferatör aktivatör reseptörü gama (PPAR- γ) aktivitesi ile koreledir (30).

Fetüse ulaşan besin miktarı azaldığında, fetüs hayatta kalma şansını artırmak için boyutunu küçültür, hipoksiye yanıt olarak kan akımını daha az hayati organlardan beyin, kalp, adrenal bezler ve plasentaya yönlendirir, akciğer matürasyonunu hızlandırır, kırmızı kan hücresi yapımını artırır (31). Toplam vücut yağı, yağsız kütle ve kemik mineral içeriği azalır bu da FBK olan bebeklerde zayıf bir görünüme neden olur (32).

Fetal hipoksi; eritropoetin salınımı ve polistemi ile sonuçlanan, ilikte ve ilik dışında kırmızı kan hücreleri yapımını tetikler, hematokrit düzeyi artar (33). Oksijen taşıma ve tamponlama yeteneği bu şekilde hemoglobin düzeyi artırılarak sağlanmış olur. Fetal hipoksiye, fetal hipoglisemi eşlik eder ve hipoksinin derecesiyle orantılı olarak azalır. Azalan fetal plazma glikozu ve insülin konsantrasyonları iskelet kası ve karaciğerde glikojen içeriğinin azalmasına neden olur. Hipogliseminin yoğunlaşması ile ilişkili olarak oksidatif metabolizmanın artan kısıtlılığı ile diğer fetal enerji kaynaklarına yönelim olmakta ve daha yaygın metabolik sonuçlar karşımıza

çıkmaktadır. Glikojenik aminoasitleri elde etmek için aminoasit transferinin sınırlandırılması ve endojen kas proteini yıkımı, dallı zincirli aminoasit ve diğer esansiyel aminoasitlerin azalmasına neden olur (34). Aynı zamanda oksidatif metabolizma için sınırlı kapasite olmasından dolayı laktik asit miktarında artış meydana gelir.

2.1.4. Etyoloji

FBK'nın etyolojik nedenlerine baktığımız zaman maternal, fetal ve plasental nedenler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz. Bu 3 grup için her ne kadar primer olarak alltan yatan mekanizmalar farklı olsa da; bu mekanizmaların son aşamasının sıklıkla aynı olduğu görülmektedir: Yeteriz utero-plasental perfüzyon ve buna bağlı bozulmuş fetal beslenme (15, 35).

2.1.4.1. Maternal Nedenler

İrk ve anne yaşı (16 yaş altı ve 35 yaş üstü) FBK için risk faktörü bulunmuştur (36, 37).

Uteroplasental kan akımını bozarak kronik hipoksiye yol açan hipertansif bozukluklar, diyabet, siyanotik kalp hastalıkları, sistemik lupus eritematozis (SLE), anti- fosfolipit antikor sendromu (AFAS), orak hücreli anemi gibi hastalıklar fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili bulunmuştur.

Sigara içimi, FBK için önemli risk faktörüdür ve doğum ağırlığını doz bağımlı olarak yaklaşık olarak 150-200 gr azaltmaktadır (38). Maternal sigara içiminin olumsuz etki mekanizması ise maternal kandaki yüksek karbon monoksit düzeylerinin fetal doku hipoksisine yol açması ayrıca nikotinin vazokonstrüktif etkilerinden kaynaklanmaktadır (39) .

Yetersiz gestasyonel kilo alımı, özellikle düşük vücut kitle indeksine (BMI, kilogram cinsinden ağırlığın metre kare cinsinden boya bölünmesiyle hesaplanır) sahip kadınlarda artmış FBK riskiyle ilişkili bulunmuştur (21).

Hem gebelik öncesi düşük kiloda olmak hem de gebelikte düşük kilo alımı FBK için risk faktörüdür (40). Ayrıca gebelikler arası sürenin uzun ya da kısa olması da FBK ile ilişkilidir.

Düşük sosyoekonomik durum ve gelişmekte olan bir ülkede yaşamak fetal büyüme kısıtlılığı için bağımsız bir risk faktörüdür (41).

Varfarin, steroidler, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, anti-metabolit ve folik asit antagonistleri gibi çeşitli ilaçlar da fetal büyüme kısıtlılığına yol açabilmektedir (42).

Sitomegalovirüs, kızamıkçık, HIV, toxoplazma, sıtma, tüberküloz fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili bulunmuştur (17).

Tablo 1. FBK maternal nedenler

• Irk
• Anne yaşı
• Sosyoekonomik durum
• Malnütrisyon
• Yüksek rakımda yaşamak
• Sigara
• Annenin madde bağımlılığı
• Kullandığı ilaçlar
• Gebelik öncesi kilosu, gebelikteki kilo alımı
• Nulliparite
• Önceki gebelik öyküsü
• Gebelikler arası aralık
• Hipertansif bozukluklar
• Pregestasyonel diyabet
• Siyanotik kalp hastalıkları
• SLE, AFAS, orak hücre anemisi gibi hematolojik ve immünolojik bozukluklar
• Restriktif pulmoner hastalıklar
• Maternal enfeksiyon
• Yapay üreme teknikleri

2.1.4.2. Plasental Nedenler

Plasenta gelişiminin, FBK görülmesinde önemli rolü vardır. Fetal büyüme kısıtlılığı olanların plasentasında, terminal villus sayısında ve yüzey alanında azalma vardır. Büyüyen fetüsün ihtiyacını karşılamak için yeterli trofoblast invazyonu ve utero plasental kan akışında artış gereklidir. Bununla birlikte umbilikal arter dolaşımındaki direnç FBK patogenezinde rol oynayan plasental disfonksiyona katkıda bulunan diğer önemli faktörlerden biridir. Umbilikal ve uterin arter doppler velosimetre teknikleri, fetal büyüme kısıtlılığı tespit edilen fetüslerin bu damarlarında artmış bir vasküler direnç olduğunu ve bunun spiral arterlerin yetersiz trofoblast invazyonuna sekonder olarak ortaya çıktığını göstermiştir (43).

Plasenta, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren maternal dolaşıma çok sayıda faktör salgılar ve bu faktörlerden bazılarının ilk trimester serum düzeylerinin daha sonraki plasenta aracılı komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44, 45).

Sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen bir plasental glikoprotein olan gebelikle ilişkili plazma protein – A'nın(PAPP-A) düşük düzeyleri, SGA dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur (46).

Yüksek ikinci trimester maternal serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyelerinin anormal plasental geçirgenliğini yansıttığı, FBK ve ölü doğum dahil olmak üzere plasenta aracılı komplikasyon riskinde artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (47, 48).

İlk trimesterde düşük PAPP-A ve ikinci trimesterde yüksek AFP kombinasyonu özellikle şiddetli FBK için belirleyicidir.(49) İkinci trimesterde 2,5 MoM'dan yüksek insan koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri de tek başına veya yüksek alfa-fetoprotein seviyeleri ile birlikte SGA riskinde artış ile ilişkilidir (50).

Birçok plasental anomali fetal büyüme kısıtlılığının nedeni olabilir. Ablasyo plasenta, yaygın infarktüs, enfeksiyon, hemanjiom, velamentöz kord girişi, plasenta previa, sirkumvallat plasenta ve tek umbilikal arter gibi plasental anormallikler FBK ile ilişkilendirilmiştir (51).

2.1.4.3. Fetal Nedenler

Fetal kromozom anomalileri, fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin %7-19'unu oluşturmaktadır. En sık görülen kromozom anomalileri; trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu) ve trizomi 21 (Down sendromu)'dir. Bu sendromlara eşlik eden ve FBK'ya yol açtığı düşünülen mekanizma ise; tersiyer villuslardaki küçük arteriollerin sayısının azalmasına bağlı olarak plasental vasküler direncin artmasıdır (52).

FBK'ya neden olduğu bilinen genetik sendromlar; Bloom Sendromu, Russel-Silver Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Brachmann de Lange Sendromu, Mulibrey Nanism Sendromu, Rubenstein-Taybi Sendromu, Dubowitz Sendromu, Seckel Sendromu, Johanson-Blizzard Sendromu, Fanconi Sendromu, Roberts Sendromu ve De Sanctis-Cacchionne Sendromu sayılabilir (53).

Konjenital malformasyonlar ise yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. Trakeo-özofageal fistül, konjenital kalp hastalığı, konjenital diyafram hernisi, omfolosel ve gastroşizis gibi karın duvar defektleri, anensefali gibi nöral tüp defekti ve anorektal malformasyonlar yer almaktadır (54, 55).

Fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlandığı bilinen metabolik bozukluklar ise pankreas agenezisi, konjenital langerhans adacıklarının yokluğu, konjenital lipodistrofi, galaktozemi, jeneralize gangliosidoz tip 1, hipofosfataz, I-hücre hastalığı, fetal fenilketonüri ve geçici neonatal diyabetes mellitus'tur (56).

Çoğul gebeliklerin, FBK vakalarının yaklaşık %3'ü ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

2.1.4.4 Genetik Nedenler

Protein ve hormonları kodlayan maternal, plasental ve fetal genlerdeki polimorfizmler fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkilendirilmiştir (17).

Genetik nedenler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. FBK genetik nedenler

Plasental genler	Maternal genler
Homeobox Genleri	Endotelin-1(ET-1) ve Leptin
SERPINA3 Genleri	Visfatin
Cullin Genleri	Trombofili Genleri
STOX1 Genleri	Fetal Genler
NEAT1 Genleri	Protein S100B
Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)	N-terminal paratiroid hormon ilişkili protein
Trofoblastik mikroRNA'lar(miRNA)	IGF1 ve SHOX genleri
Apoptozis Bcl-2 ve Bax genleri	IGF1 Reseptör Mutasyonu
Plasental İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF1)	
Plasental İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 (IGF2)	
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP-3)	
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	

2.2. Tanısı

FBK tanısı koymak günümüzde halen zordur. Antenel izlemin amacı; fetal büyüme kısıtlılığının tanısını erken koymak, sonrasında uygun takiplerle hem anne hem bebek açısından komplikasyon oranını en aza indirmeye çalışmak olmalıdır. Takip; risk faktörlerini değerlendirme, detaylı bir anne özgeçmişi, annenin gebelik öncesi kilo, boy, genel sağlık durumu, gebelik boyunca uterus fundal büyümenin dikkatli ölçümü, kardiyoyokografi ve doppler incelemelerini içermelidir.

Fetal büyümenin doğru şekilde değerlendirilmesi ve fetal büyüme kısıtlılığı tanısını doğru şekilde koyabilmek için gebelik yaşının ve fetal boyutun doğru şekilde belirlenmesi gerekir.

Gebelik yaşının tespiti klinik olarak; son adet tarihinden bu yana geçen süreye dayanmaktadır. Adet döngüleri düzensiz olduğunda(7 günden fazla varyasyon), son adet tarihi bilinmiyor/belirsiz, hormonal kontrasepsiyon altında gebe kaldığında ya da fizik muayenede uterus boyutu son adet tarihine göre uyumsuz olduğunda fetal büyümenin uygun olarak değerlendirilmesi için doğru bir fetal biyometri ölçümü

önem kazanmaktadır. Çünkü gebelik yaşının doğru tahmin edilmesi, fetal büyüklüğün gebelik yaşına (AGA) uygun olup olmadığının belirlenmesi için önemli olmaktadır.

Fetal büyümeyi değerlendirmede birinci trimesterde (13+6 haftaya kadar) sonografik olarak yapılan CRL (baş-popo mesafesi) ölçümü gebelik yaşını tahmin etmenin en doğru yöntemidir. CRL; 84 mm'yi aştığında, HC gebelik yaşının belirlenmesi için kullanılmalıdır. Birinci trimester taraması mevcut değilse ve menstrüel öykü güvenilir değilse, FL ile birlikte veya FL olmadan HC, orta trimesterden itibaren gebelik yaşının tahmini için kullanılabilir (57-59).

Annenin risk faktörleri ve FBK tespit edildikten sonra, anne, özellikle sık görülen yerlerde anöploidi, toxoplazma ve cmv, sfiliz ve malaria enfeksiyonu açısından karyotip ile değerlendirilir. 18-20 haftalık takipte fetüste FBK saptanırsa, ayrıntılı bir fetal yapısal inceleme ve uterin arter doppler ile değerlendirme yapılmalıdır (60).

FBK risk değerlendirmesi yapmak ve fetüsü takip etmek için fetal asit baz durumunu gösteren biyofizik profil (BPP) kullanılabilir. Etkilenmiş fetüslerde ilk olarak fetal kalp atımında reaktivitenin kaybolduğu, sonrasında fetal hareket, solunum, tonusun etkilendiği en son amniyotik sıvıda azalmayı takip eden bir dizi değişiklikler görülür (61).

Plasental yetmezlik gelişmişse takipte doppler hızlarını kullanmak fayda sağlar. Böylelikle maternal, fetal, plasental dolaşım değerlendirilir. Maternal dolaşım için uterin arter, fetal dolaşım için umbilikal arter ve orta serebral arter akımlarını değerlendirmek fikir verir. Damar rezistansında artış, diyastol sonu akım kaybı ya da ters akım FBK'da görülen doppler patolojileridir. Uterin arter doppler değerlendirmesi son trimesterde saptanmış FBK'lı fetüslerde olumsuz neticeleri tahmin etmede kısıtlı sensitivite ve spesifiteye sahiptir (60).

Abdominal palpasyon ve uterin fundus yüksekliği kullanılarak yapılan geleneksel fetal büyüme yöntemleri, fetal büyüme kısıtlılığı için düşük tespit oranlarına sahiptir ve bu nedenle rutin olarak yapılmamalıdır (62).

2.2.1. FBK'da Ultrasonografik Ölçümün Yeri

Sonografik fetal biyometri, fetal büyüme bozukluklarının tespiti için temel standarttır. Fetal ağırlık ikinci trimesterde biyometrik ölçümler kullanılarak tahmin edilmelidir. Ultrasonografide FBK'yı saptamak için seri izlem yapılmalıdır. Bu aralık, yanlış pozitif oranlarını azaltmak için en az üç hafta olmalıdır. Standart fetal biyometri baş çevresi (HC), biparietal çap (BPD), abdominal çevre (AC) ve femur uzunluğunun (FL) değerlendirilmesini içerir. Fetal ağırlık bu 4 biyometrik endeksin çeşitli kombinasyonlarına dayanarak özel olarak oluşturulmuş denklemlerden biri kullanılarak tahmin edilir. Bu biyometrik endekslerin ölçümü deneyimli bir kişi tarafından ve standart bir şekilde yapılmalıdır (63).

Fetal büyümenin bozulmasıyla AC beklenenden daha düşük bir hal alır. Bunun sebebinin abdominal yağ dokusunun ve hepatik glikojenin tükenmesi olduğu düşünülmektedir. Çoğu çalışmaya göre, FBK'nın en duyarlı biyometrik göstergesi AC'nin küçülmesidir (64). Abdominal çevre (AC), FBK tanısında %90'a yakın bir özgüllük ve negatif prediktif değere sahiptir.

Ultrasonografik olarak hesaplanan tahmini fetal ağırlık daha sonra bir ağırlık persentili oluşturmak için bir referans tablosu ile karşılaştırılır. FBK için çeşitli rehberlerde farklı tanı yöntemleri mevcut olmakla birlikte gebelik yaşı- fetal ağırlık eğrilerinde, fetal ağırlığın; 3p, 5p veya 10p'in altında olmasının tanıda kullanılan en doğru değişken olduğu düşünülmektedir.

Fetal ağırlığı tahmin etmek için kullanılan ilk ultrasonografik denklem 1977 yılında Warsof ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve o zamandan bu yana birçok başka denklem geliştirilmiştir (65). Ultrasonografik olarak fetal ağırlık tahmini için 26 formülün retrospektif olarak gözden geçirildiği bir çalışmada doğruluk açısından önemli farklılıklar kaydedilmiştir. 1000-4500 gram aralığındaki doğum ağırlıkları için, 3 veya 4 fetal biyometrik endekse dayanan formüller, 1 veya 2 indekse dayanan formüllere göre fetal ağırlıkları tahmin etmede önemli ölçüde daha doğrudur (66). Annenin anamnezi, uygun persentil eğrilerinin kullanılması ve amniyotik sıvı hacminin

beraber değerlendirilmesi; yapısal olarak küçük fetüs veya büyüme kısıtlılığı olan fetüs ayrımı için faydalı olabilir.

Amniotik sıvı hacmi değerlendirilmesi ikinci veya üçüncü trimesterde yapılan her standart sonogramın bir parçasıdır. En derin tek amniotik sıvı cebi veya amniotik sıvı indeksi (AFI) kullanılarak ölçülebilir. Sırasıyla uterus, sağ ve sol üst ve alt kadrantlar olmak üzere 4 kadrana bölünür. AFI; her kadrandaki en derin ceplerin toplamıdır. Oligohidramnios; amniyotik sıvı indeksinin 5 cm'nin altında veya eşit olması ya da maksimum dikey tek amniyotik sıvı cebinin 2 cm'nin altında veya eşit olması olarak tanımlanabilir. Profesyonel topluluklar, izole olarak amniyotik sıvı hacmi değerlendirmesinin FBK için yönetim kararlarına dahil edilmesini önermemektedir. Amniyotik sıvı hacminde azalmanın, ilerleyen plasental disfonksiyon ve hipoksiye yanıt olarak fetal oligüri ve membran rüptürünün bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (67-69). FBK'lı 1100'den fazla gebeliği içeren PORTO çalışması'nda, amniyotik sıvı hacmi anormalliklerinin FBK'da olumsuz sonuç riskini bağımsız olarak artırmadığını belirtilmiştir. Amniyotik sıvı hacmi ölçümünün FBK yönetimi ve doğumdaki rolü hakkında şu anda çok az veri bulunmaktadır. EFW gebelik yaşına göre <3 persentil olduğunda oligohidroamniozun olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (70) .

2.2.2. FBK ve Doppler Ultrasonografi

Ses dalgaları hareket eden bir cisme çarptığında, hedefin hızına ve yönüne orantılı olarak geri yansıyan ses dalgasının frekansında değişiklik olur, buna doppler etkisi denir. Frekans değişikliğinin büyüklüğü ve yönü hareket eden hedefin göreceli hareketine bağlı olduğu için, doppler damarlarıdaki akımın değerlendirilmesine yardımcı olur.

2.2.2.1. Umbilikal Arter (UA) Doppler

Anormal bir umbilikal arter doppler dalga formu plasental yetmezliğin varlığını yansıtır ve büyüme kısıtlılığı olan fetüsün yapısal olarak küçük fetüsten ayırt

edilmesine yardımcı olabilir. Yüksek riskli gebeliklerin yönetimine umbilikal arter doppler değerlendirmesinin dahil edilmesinin perinatal ölüm, doğum indüksiyonu ve sezaryen doğum riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, FBK tanısı ve takibinin önemli bir bileşenidir (71, 72).

Gebelik boyunca doppler velosimetre ile değerlendirilen kan akım hızı dalga formları değişkenlik gösterir. Klinik uygulamada umbilikal arter için kullanılan en yaygın Doppler indeksleri şunlardır:

Pulsatilité indeksi (PI)= pik sistolik hız - diyastol sonu hız/zaman ortalamalı maksimum hız

Direnç indeksi (RI) = pik sistolik hız - diyastol sonu hız/ pik sistolik hız

S/D oranı: Tepe sistolik hız/diyastol sonu hız

Pulsatilité indeksi, dalga formunun özellikleri hakkında RI veya S/D oranından daha iyi bir tahmin verdiği için tercih edilmektedir. Gebeliğin başında umbilikal arterde diyastol sonu dönemde akım izlenmez iken gebeliğin ilerlemesiyle birlikte diyastolik akımın arttığı gözlenir, vasküler direnç azalır ve PI, RI ve S/D oranları düşer. Gebelik boyunca plasental yapının devamlı genişleme eğiliminde olması ve villus sayısının sürekli artıyor olması; umbilikal, plasental, vasküler yapının da devamlı genişlemesine neden olarak vasküler direncin düşmesiyle sonuçlanır. Plasental yetmezlik durumunda umbilikal arter dalga formunun diyastolik komponentinin azalması sonucu ortaya çıkan plasental impedans artışı gözlenir. Umbilikal arterin direncinin arttığı durumlarda PI, RI ve S/D oranları da normalin üzerindedir. Plasental yetmezliğin artışıyla diyastolik akım azalır, kaybolur ve sonra tersine döner. Umbilikal arterde yükselmiş S/D oranı, düşük doğum ağırlığı ve artmış perinatal morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (73, 74).

2.2.2.2. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler

Orta serebral arter fetal serebral dolaşımın en büyük damarıdır ve serebral kan akışının yaklaşık %80'ini taşır. Büyüme kısıtlamasıyla ilişkili fetal hipoksemi, beyin koruyucu etki olarak adlandırılan erken adaptif bir mekanizma olan serebral vazodilatasyonla sonuçlanır. FBK durumunda; halihazırda düşük olan MCA direnci, beyne giden kan akımının daha da artmasını sağlamak amacıyla daha da azalır. Sonuç olarak FBK'da MCA'da diyastol sonu akım hızı artar ve S/D oranı azalır.

Umbilikal arter ve orta serebral arter pulsatilite indeksinin eş zamanlı ölçümü, serebroplasental doppler oranının hesaplanmasını sağlar. CPR, orta serebral arter PI'nin umbilikal arter PI'ne bölünmesiyle hesaplanır. Hem serebroplasental oran hem de orta serebral arter pulsatilite indeksi fetal hipoksemiye hemodinamik bir yanıt olarak azalır ve bu nedenle villöz kan akışı direncinin anormal bir umbilikal arter pulsatilite indeksi oluşturacak kadar düşük olduğu gebeliklerde bile plasental disfonksiyonu yansıtır. Düşük CPR; beyin koruyucu etkiyi gösterir ve kötü neonatal sonuç ile ilişkilidir.

Yapılan çalışmalarda normal umbilikal arter doppler bulguları olan fetüslerin %20'sinde serebral vazodilasyonu gösteren anormal MCA doppler bulguları izlenmiştir.

2.2.2.3. Duktus Venozus (DV) Doppler

Fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde duktus venozusta akımın olmaması veya tersine dönmesi (a dalgasının olmaması veya tersine dönmesi), venöz dolaşımdaki değişiklikler geç bulgulardır ve genellikle arteriyel dolaşımda değişiklikler gözlemlendikten yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar. <34 gestasyonel haftada olan FBK'lı gebelerle yapılan bir meta-analizde, duktus venozusta a dalgasının olmaması veya tersine dönmesi durumunda ölü doğum sıklığının %20 olduğu, tersine dönmüş a dalgası ile ölü doğum riskinin %46 olduğu saptanmıştır (75).

2.3. Yönetimi

Büyüme kısıtlaması olan fetüsün doğumu için en uygun zamana; etyolojiye (biliniyorsa), gebelik yaşına ve doğum öncesi takibi gibi klinik bulgulara göre verilir. Örneğin; anöplodisi, konjenital enfeksiyonu olan fetüslerde doğum zamanlamasını değiştirmek sonucu iyileştirmeyebilir. Yönetim, her fetüs için bireyselleştirilmiş ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir.

Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD), Maternal- Fetal Tıp Derneği (MFM), Amerika Kadın Doğum ve Jinekologlar Cemiyeti (ACOG)'nin ortak konferansında iki zamanlama stratejisi önerilmiştir. Eğer izole fetal büyüme kısıtlılığı mevcut yani doppler bulguları normal, AFI normal ve güven veren fetal iyilik hali mevcut ise; 38 0/7 – 39 6/7 gebelik haftasında doğum, olumsuz risk faktörleri varlığı durumunda (anormal umbilikal arter doppler bulguları, oligohidroamnioz, maternal risk faktörleri, komorbiditeler gibi) ise 32 0/7 – 37 6/7 gebelik haftasında doğum planlanması uygun görülmüştür. Bu gebelik haftası aralığında doğum; doppler ultrasonda umbilikal arterde ters dönmüş diyastol akım görülmesi gibi ciddi vakalarda endike olabilir (11).

2.4. Mortalite ve Morbidite

Günümüzde yenidoğan bakım şartları, fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüsleri erken tespit etme ve uygun yönetimi açısından daha iyi durumda olsak da FBK artmış yenidoğan mortalitesi ve morbiditesi ile yakından ilişkilidir.

Hem fetal hem de obstetrik birçok komplikasyonun görülme sıklığı artar. Bu komplikasyonlar içerisinde en ciddi durum; ölü doğumdur ve ağırlık persentili ile ölü doğum riski arasında ciddi bir ters ilişki mevcuttur (76-82). Term bir FBK olan fetüs, uygun şekilde büyümüş yenidoğanla kıyaslandığında perinatal mortalite açısından 5-10 kat daha fazla risk altındadır (82-84).

Gebelik yaşına göre 10. persentilin altındaki fetal ağırlıklarda, fetal ölüm riski yaklaşık %1,5'tir ve bu risk gebelik yaşına göre 5. persentilin altındaki fetal ağırlıklarda %2,5'e çıkmaktadır (85, 86).

Fetal büyüme kısıtlılığı, spontan erken doğum için bağımsız bir risk faktörüdür (83). Bazı durumlarda erken doğum gerçekleştirilir çünkü gebeliğin devamının, prematürelikten daha fazla risk taşıdığı düşünülmektedir.

Erken doğan FBK'lı bebekler, gebelik yaşına uygun (AGA) bebeklere göre ölüm ve prematüriteye bağlı komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır (87-91). Bu komplikasyonlar; solunum sıkıntısı, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, metabolik bozukluklar sayılabilir (82). Ayrıca FBK olan fetüsler; düşük kord arter pH'sı, düşük APGAR skoru, hipoglisemi, hipotermi, sarılık gibi komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (92-94).

FBK'da hipoglisemi yaygın olduğu için kan şekeri takibi ve erken beslenme önemlidir (95-97). FBK şiddeti arttıkça hipoglisemi riski de artmaktadır ve genellikle doğumdan sonraki ilk 10 saatte ortaya çıkmaktadır.

Eritrosit kütesinin artarak venöz hematokritin %65 ve üzerinde olması olarak tanımlanan polistemi ve hiperviskozite FBK'da daha sık görülür. Bu duruma fetal hipoksiye sekonder eritropoetin sentezinin artışı neden olmaktadır (96, 98).

FBK ile doğan bebekler, gebelik yaşına uygun (AGA) bebeklere kıyasla hipotermi açısından risk altındadır. Hipotermi, deri altı yağın azalması nedeniyle artan ısı kaybı ve intrauterin hayatta maruz kalınan stresin bir sonucu olarak zayıf besin rezervleri ve katekolaminlerin (kahverengi yağ tarafından termojenez için gerekli) tükenmesi nedeniyle azalan ısı üretiminden kaynaklanmaktadır (95). Hipotermi ataklarından kaçınmak için nötr bir termal ortamda bakılmalıdırlar (99).

Fetal büyüme kısıtlılığı olan bebekler, intrauterin kontraksiyonların ortaya çıkaracağı ek hipoksik stres ile zorlu bir geçiş süreci yaşayabilirler. Bu durum özellikle plasental nedenlere bağlı FBK vakalarında görülmektedir. Bozulmuş plasental

fonksiyon hipoksi ve metabolik asidozla sonuçlanır ve hipoksik-iskemik ensefalopati, iskemik kalp yetmezliği, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, akut gastrointestinal ve böbrek hasarı gibi çoklu organ disfonksiyonu riskini artırır.

FBK olan bebeklerde yenidoğan döneminde ve çocukluk döneminde hücrel bağışıklık bozulabilir. Bu durumda doğum sonrası enfeksiyonlara daha yatkın hale gelirler. Kesitsel bir çalışmada, T ve B periferik lenfosit sayılarının doğumda azaldığı, çocukluk döneminde ise proliferatif kapasitelerini azalmasına rağmen T lenfosit sayılarının normal hale geldiği görülmüştür (100).

Erken doğan veya doğum asfiksisi geçiren FBK'lı bebekler, doğumdan sonraki ilk iki ile üç gün içinde ortaya çıkan erken hipokalsemi için risk altındadır ve bu risk büyüme yetersizliğinin ciddiyetiyle birlikte artıyor gibi görünmektedir (96).

Uzun dönemde nörogelişimsel problemler; zayıf motor, bilişsel, dil, dikkat gelişimi ve davranışsal sonuçlar ile metabolik sendromlar; obezite, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar yönünden de risk altındadırlar (101).

2.4.1. Erken Dönemde Morbidite

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan bebekler, etiyolojiye ve büyüme kısıtlamasının şiddetine bağlı olarak farklı büyüme modellerine sahiptir. Orta derecede etkilenmiş bebeklerin, doğumdan sonraki ilk 6 ile 12 ay boyunca büyümesi hızlanabilir ve çoğu çocuk normal boyuta ulaşır (102, 103).

Nörogelişimsel sonuçlar açısından baktığımızda FBK ile doğan çocuklar, bilişsel ve motor engeller de dahil olmak üzere nörogelişimsel bozukluk açısından artmış risk altındadır (104-108). Bu çocuklarda görülen yaygın nörolojik bozukluklar; bilişsel testlerde daha düşük puanlar, okul başarısında düşüklük ve özel eğitim gereksinimi, genel motor ve minör nörolojik işlev bozukluğu, serebral palsi, davranışsal sorunlar (dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu), düşük sosyal yeterlilik, büyüme yetersizliğidir (90, 104, 109-112).

2.4.2. Geç Dönemde Morbidite

FBK, erişkin dönemde kronik hastalıklara kolaylaştırıcı zemin hazırlamaktadır. FBK'lı bebek olan erişkinler, iskemik kalp hastalıkları ve ilişkili hastalıklar açısından artmış riske sahip olabilirler. Barker hipotezine göre fetal beslenme azlığı, vasküler gelişim sürecinde birtakım değişikliklere yol açarak erişkin dönemde hipertansiyon, inme, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır (113-115).

2.5. Fetal Büyüme Takibinde Kullanılan Hadlock Büyüme Standardı ve Neonatal Fenton Büyüme izelgesi

Günümüzde olumsuz sonuç riski yüksek olan büyümesi kısıtlı fetüs popülasyonunu doğru bir şekilde tanımlamak hala bir zorluktur. Fetal büyümeyi değerlendirmek için mevcut birçok büyüme izelgesi kullanılmaktadır. Bu çizelgelerden bazıları sonografik EFW'ye göre büyümeyi değerlendirmemize imkan sağlarken, bazıları ise doğum ağırlığını dikkate alır.

Uygun olmayan fetal ağırlık referans aralıklarının kullanılması, ağırlık yüzdeler dilimlerinin yanlış sınıflandırılmasına ve potansiyel olarak fetal büyüme kısıtlaması tanısının yanlış konulmasına veya atlanmasına neden olabilir (116). FBK tanısının konulamaması, uygun takip ve doğum için en uygun zamanın belirlenmesi olasılığını ve yenidoğan prognozunu iyileştirme fırsatını ortadan kaldırır.

Günümüzde halen kullanılması gereken en uygun büyüme izelgesi konusunda süregelen bir tartışma vardır ve çok sayıda çalışma, farklı popülasyonlarda çok çeşitli çizelgelerin performansını çelişkili sonuçlarla karşılaştırmıştır.

Ultrason temelli büyüme çizelgelerinin geliştirilmesi daha zor ve pahalıdır, çünkü genellikle kadınların gebelik sırasında birak kez sonografik ağırlık tahminine tabi tutulduğu prospektif uzun süreli çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Sonografik olarak EFW'nin yorumlanması, gebelik yaşına bağlıdır ve

büyüme çizelgesinden biri kullanılarak EFW persentilinin hesaplanmasına dayalı olarak belirlenir.

Hadlock; ultrason tabanlı bir büyüme standardıdır. Teksas'taki tek bir kurumda ağırlıklı olarak beyaz, orta sınıf 392 kadında gebeliği içeren bir çalışmayı temel almaktadır. En yaygın olarak kullanılan çizelgelerden biri olan Hadlock'ta; baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur diyafiz uzunluğu (FL) olmak üzere fetal biyometrilerin bir kombinasyonundan gram cinsinden tahmini fetal ağırlık hesaplanır. EFW hesaplandıktan sonra, gestasyonel yaş için persentil elde edilir (117).

Doğum ağırlığına dayalı grafikler, genellikle büyük veri tabanlarından elde edilen, tüm gebelik yaş aralığındaki bebek doğum ağırlıklarının kesitsel verilerine dayanır. Daha sonra gebelik boyunca doğum ağırlığının ortalamasını ve çeşitli yüzdeler dilimlerini hesaplamak için farklı regresyon teknikleri kullanılır. Bu grafikler, geliştirilmeleri kolay olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte önemli bir dezavantajı, prematüre doğan bebeklerin plasental disfonksiyondan etkilenme ve büyüme kısıtlı olma olasılığının daha yüksek olmasıdır. Bu nedenle, bu tabloların preterm dönemdeki fetüslerin optimal ağırlığını olduğundan düşük göstermesi 37 haftadan önce FBK'nın eksik teşhisine yol açabilir.

Fenton çizelgesi; intrauterin 22. gebelik haftasından 50. gebelik haftasına kadar yani postnatal takibi de kapsayacak şekilde iki farklı cinsiyete ait, Babson ve Benda grafiğinden ve çeşitli popülasyon çalışmalarından geliştirilen, doğumdaki büyüklüğe dayalı yaygın olarak kullanılan çizelgelerden biridir (118-120). 2013 yılında revize edilen Fenton büyüme çizelgesi (119), tümü preterm olan neredeyse 4 milyon yenidoğandan oluşan geniş bir örnekleme dayanmaktadır. Almanya, İngiltere, Amerika, Avustralya, Kanada, İskoçya gibi gelişmiş ülkelerden 1991'den 2007'ye kadar 16 yıllık bir süreyi kapsayan veriler dahil edilmiştir. Bu veriler 16 yıllık bir süreyi kapsayan verilerden elde edilmiştir. Bu veriler 36 haftaya kadar olan gebelik yaşı için büyüklük tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Avantajları; birden fazla ülkeden son nüfus tabanlı araştırmalardan elde edilen verileri içermesi, cinsiyete özgü olması ve adet sonrası 50.haftadaki Dünya Sağlık Örgütü eğrilerine eşdeğer olmasıdır. Bu

büyüme eğrilerinin dezavantajı ise bir büyüme referansı ya da büyüme standardı olmaması, doğumdan sonraki fizyolojik kilo kaybını ele almaması ve ölçüm yöntemindeki değişikliklerdir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Popülasyonu

Bu çalışmaya 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda takip edilen, canlı doğumları 24 hafta ile 36 hafta 6 gün gebelik haftasında gerçekleşen ve intrauterin olarak bebekleri fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan olgular dahil edildi. Çalışmada retrospektif veri taraması yapıldı. Çalışmaya hasta dahil edilmedi. Sadece dahil olma kriterlerini taşıyan hasta dosyalarından elde edilecek veriler kaydedildi. Çoğul gebelikler, konjenital malformasyonu, kromozomal anomalisi olan fetüsler, intrauterin enfeksiyon hikayesi olan gebeler çalışmaya alınmadı.

3.2. Etik Onay ve Maddi Destek

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir (Proje no: GO 22/1108, Karar no: 2022/18-11). Çalışma bütçesi ise araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri İle İlgili Tanımlar

Gebelerin yaş, gebelik öyküleri, dahili hastalıkları, bebeğin doğum şekli, doğum haftası, cinsiyeti, doğum ağırlıkları, 5. dk APGAR skorları, fetal ultrasonografi bulguları ile birlikte erken yenidoğan komplikasyonları; sepsis veya sepsis ön tanısı, respiratuvar distres sendromu, hipoglisemi, fototerapi ihtiyacı, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, solunum desteği ihtiyacı, inotrop ihtiyacı, anemi, kan transfüzyon ihtiyacı, polistemi, yenidoğan döneminde ortalama vücut ağırlığı artışı (gr/gün), tam enteral beslenmeye geçiş süresi gibi durumlarının gelişip gelişmediğini de içeren yenidoğan verileri not edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular; gebelik haftalarına göre 34 hafta altı ve 34 hafta üzeri olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup daha sonra Hadlock büyüme standardı baz alınarak hesaplanan tahmini fetal ağırlığına göre <3p ve 3-10 p olmak üzere, doğum ağırlıklarına göre ise 3p, 3-10 p ve >10 p olarak alt gruplara ayrıldı.

3.4. İstatistiksel Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca çeyrekler arası aralık değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki- Kare veya Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Post Hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Post Hoc test olarak Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Hadlock ve Fenton çizelgelerinin uyum düzeylerinin değerlendirilmesinde Kappa testi kullanılmıştır. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Hadlock büyüme standardına göre intrauterin hayatta fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan 290 bebek ve anne dahil edildi. FBK tanısı alan bu olgular; doğumlarının gerçekleştiği gebelik haftalarına göre; 34 hafta altı ve üzeri doğan olmak üzere, Hadlock büyüme standardına göre hesaplanan EFW persentillerine göre; $\leq 3p$, 3-10p, Fenton büyüme çizelgesi baz alınarak doğum ağırlıkları persentillerine göre ise $\leq 3p$, 3-10p arası (her iki grup SGA) ve $\geq 10p$ (AGA) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hadlock büyüme standardı ve Fenton çizelgelerinin belirlenmiş persentil kategorilerine göre yapılan uyum düzeyi değerlendirmesinde, olguların tamamında uyum düzeyi 52/290 (%17,8), gebelik haftası < 34 olan olgularda 17/106 (%16,0), gebelik haftası ≥ 34 olan olgularda 35/184 (%19,0) olarak hesaplanmıştır (sırasıyla $p_1=0.055$, $p_2=0,397$, $p_3=0,045$) (Tablo 3).

Tablo 3. FBK tanısı alan olguların Hadlock ve Fenton persentillerinin uyumluluk düzeyleri

Fetal Büyüme Kısıtlılığı	Hadlock	Fenton			Toplam	P*
		≤ 3	3-10	≥ 10		
Toplam n=290	≤ 3	39	81	52	172	0,055
	3-10	2	13	103	118	
Gebelik Haftası < 34 n=106	≤ 3	16	33	38	87	0,397
	3-10	0	1	18	19	
Gebelik Haftası ≥ 34 n=184	≤ 3	23	48	14	85	0,045
	3-10	2	12	85	99	

* Kappa testi

Hadlock standardına göre FBK tanısı alan olguların 135'i (%46,6) Fenton büyüme çizelgesine göre SGA olarak tespit edilmiştir. 155 olgu AGA olarak değerlendirilmiştir.

FBK tanısı alanların, Fenton çizelgesinde de $< 10p$ bulunma olasılığı olguların tamamında 135/290 (%46,6), gebelik haftası < 34 olan olgularda 50/106 (%47,2), gebelik haftası ≥ 34 olan olgularda 85/184 (%46,2) olarak hesaplanmıştır (Tablo4).

Tablo 4. Hadlock'a göre FBK tanısı alan olguların, Fenton'a göre <10p bulunma olasılığı

Fetal Büyüme Kısıtlığı	Hadlock	Fenton <10	
		n*	%*
Toplam n=290	≤3	120/172	%69,8
	3-10	15/118	12,7
	<10	135/290	46,6
Gebelik Haftası < 34 n=106	≤3	49/87	56,3
	3-10	1/19	5,3
	<10	50/106	47,2
Gebelik Haftası ≥34 n=184	≤3	71/85	83,5
	3-10	14/99	14,1
	<10	85/184	46,2

* Fenton'a Göre FBK (+) / Hadlock'a göre FBK (+)

FBK tanısı alan olguların % 36,6'sının (n=106) <34 hafta, %63,4'inin (n=184) ise ≥34 hafta üzeri olduğu tespit edildi. Ortalama anne yaşı 29,8±5,8 yıl olarak bulundu. Hastaların %55,9'u (n=162) nullipar iken, %23,8'ünün (n=69) parite sayısı 1, %20,3'ü (n=59) ise multipardı. Doğumların 88,6'sı (n=257) sezaryen, %11,4'ü (n=33) normal vajinal yol ile doğum idi. Doğan bebeklerin %47,9'u (n=139) erkek, %52'i (n=151) kız olarak saptandı. Hadlock büyüme standardına göre EFW ≤3p olarak tespit edilen ve takip edilen bebeklerin doğum ağırlığında ortanca değer 1440 gr, 3-10 p arası olan grupta ise 2145gr olarak bulundu. 5.dakika APGAR skoru ortalaması 9,0±1,6 iken Hadlock büyüme standardına göre ≤3p olan grupta 8,7±1,9 olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin %47,5'inde (n=138) herhangi bir dahili hastalık tespit edilmedi. Gebelerin %27,2'sinde (n=79) hipertansiyon (gestasyonel ve pregestasyonel) ve renal bozukluk, %8,6'sında (n=259) pregestasyonel diabetes mellitus mevcuttu.

Gruplar arasında 5.dakika APGAR skoru, maternal dahili hastalık (p=0.019), doğum ağırlığı (p<0.001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Fetal ultrasonografi bulgularına göre intrauterin hayatta gebeliklerin %16,2'sinde (n=26) oligo/anhidroamniyoz tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların sosyodemografik ve bazı klinik özelliklerinin, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken		Toplam		Hadlock				p
				≤ 3		3-10		
		n	%	n	%	n	%	
Yaş (yıl)*		29,8±5,8		30,3±5,6		29,1±5,9		0.058 ^a
Parite	0	162	55,9	102	59,3	60	50,8	0.260 ^b
	1	69	23,8	40	23,3	29	24,6	
	2 ve üzeri	59	20,3	30	17,4	29	24,6	
Gebelik Haftası	<34	106	36,6	87	50,6	19	16,1	<0.001 ^b
	≥34	184	63,4	85	49,4	99	83,9	
Cinsiyet	Erkek	139	47,9	80	46,5	59	50,0	0.559 ^b
	Kız	151	52,1	92	53,5	59	50,0	
Doğum Şekli	NVYD	33	11,4	15	8,7	18	15,3	0.085 ^b
	CS	257	88,6	157	91,3	100	84,7	
APGAR 5.Dakika*		9,0±1,6		8,7±1,9		9,3±0,8		0.016 ^a
Maternal Hastalık [€]	Yok	138	47,5	72	36,2	66	50,0	0.019 ^b
	Hipertansif hastalıklar (gestasyonel ve pre gestasyonel) ve diğer renal bozukluklar	79	27,2	55	27,6	24	18,2	
	Pregestasyonel Diabetes Mellitus	25	8,6	14	7,0	11	8,3	
	Otoimmün Hastalıklar (SLE, AFAS)	9	3,1	4	2,0	5	3,8	
	Kalitsal Trombofili	30	10,3	16	8,0	14	10,6	
	Diğer	50	17,2	38	19,1	12	24,0	
Oligohidroamniyoz	Var	47	16,2	26	15,1	21	17,8	0.543 ^b
	Yok	243	83,8	146	84,9	97	82,2	
Doğum Ağırlığı (gram) &		1825 (1240-2133)		1440 (940-1850)		2145 (1947-2270)		<0.001 ^a
Fenton Büyüme Çizelgesi	≤3	41	14,1	39	22,7	2	1,7	<0.001 ^b
	3-10	94	32,4	81	47,1	13	11,0	
	≥10	155	53,5	52	30,2	103	87,3	

^a kikare ^b Mann Whitney U testi *ortalama±s & ortanca (çeyrekler arası aralık)

[€] Birden fazla maternal

hastalığı olanlar nedeniyle % toplamları 100 ün üzerinde hesaplandı

Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan gruplar arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda; sepsis/sepsis ön tanısı ($p<0.001$), RDS ($p=0.003$),

transfüzyon ihtiyacı ($p<0.001$), solunum desteği ihtiyacı ($p <0.001$), tam enteral beslenmeye geçiş süresi ($p<0.001$), vücut ağırlığı artışı ($p=0.045$) ve mortalite ($p=0.002$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve $3-10p$ olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Değişken		Toplam		Hadlock				p
		n	%	≤ 3		3-10		
				n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	135	46,6	99	57,6	36	30,5	<0.001^a
	Yok	155	53,4	73	42,4	82	69,5	
RDS	Var	53	18,3	41	23,8	12	10,2	0.003^a
	Yok	237	81,7	131	76,2	106	89,8	
Hipoglisemi	Var	20	6,9	10	5,8	10	8,5	0.380 ^a
	Yok	270	93,1	162	94,2	108	91,5	
Fototerapi İhtiyacı	Var	155	53,4	100	58,1	55	46,6	0.053 ^a
	Yok	135	46,6	72	41,9	63	53,4	
Polisitemi	Var	41	14,1	27	15,7	14	11,9	0.357 ^a
	Yok	249	85,9	145	84,3	104	88,1	
Anemi	Var	16	5,5	6	3,5	10	8,5	0.068 ^a
	Yok	274	94,5	166	96,5	108	91,5	
Transfüzyon	Var	35	12,1	31	18,0	4	3,4	<0.001^a
	Yok	255	87,9	141	82,0	114	96,6	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	104	35,9	80	46,5	24	20,3	<0.001^a
	Yok	186	64,1	92	53,5	94	79,7	
İnotrop İhtiyacı	Var	21	7,2	16	9,3	5	4,2	0.102 ^a
	Yok	269	92,8	156	90,7	113	95,8	
NEK	Var	10	3,4	9	5,2	1	0,8	0.052 ^b
	Yok	280	96,6	163	94,8	117	99,2	
İVK	Var	9	3,1	6	3,5	3	2,5	0.743 ^b
	Yok	281	96,9	166	96,5	115	97,5	
BPD	Var	7	2,4	6	3,5	1	0,8	0.247 ^b
	Yok	283	97,6	166	96,5	117	99,2	
PVL	Var	1	,3	1	0,6	0	0	1.0 ^b
	Yok	289	99,7	171	99,4	118	100	
	Yok	273	94,1	158	91,9	115	97,5	
Enteral Beslenme ^{&}		3 (1-7)	6,2±8,3	5 (2-10)		2 (1-4)		<0.001^c
Vücut Ağırlığı Artışı(gr/gün)	Normal	240	82,8	136	79,1	104	88,1	0.045^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	50	17,2	36	20,9	14	11,9	
Mortalite	Var	25	8,6	22	12,8	3	2,5	0.002^a
	Yok	265	91,4	150	87,2	115	97,5	

Fenton'a göre oluşturulmuş $<10p$ ve $\geq 10p$ grupları arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda; transfüzyon ihtiyacı ($p=0.005$) ve vücut ağırlığı artışı(gr/gün) ($p=0.036$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

AGA olarak değerlendirilen grupta transfüzyon ihtiyacı azalmış ve yenidoğan döneminde kilo artışı daha yüksek oranda normal olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Fenton'a göre <10p ve ≥10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton				p
		<10 (SGA)		≥10 (AGA)		
		n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	63	46,7	72	46,5	1.0 ^a
	Yok	72	53,3	83	53,5	
RDS	Var	23	17	30	19,4	0.610 ^a
	Yok	112	83	125	80,6	
Hipoglisemi	Var	11	8,1	9	5,8	0.432 ^a
	Yok	124	91,9	146	94,2	
Fototerapi İhtiyacı	Var	72	53,3	83	53,5	0.971 ^a
	Yok	63	46,7	72	46,5	
Polisitemi	Var	23	17	18	11,6	0.186 ^a
	Yok	112	83	137	88,4	
Anemi	Var	6	4,4	10	6,5	0.455 ^a
	Yok	129	95,6	145	93,5	
Transfüzyon	Var	24	17,8	11	7,1	0.005^a
	Yok	111	82,2	144	92,9	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	54	40	50	32,3	0.170 ^a
	Yok	81	60	105	67,7	
İnotrop İhtiyacı	Var	11	8,1	10	6,5	0.578 ^a
	Yok	124	91,9	145	93,5	
NEK	Var	5	3,7	5	3,2	1.0 ^b
	Yok	130	96,3	150	96,8	
İVK	Var	3	2,2	6	3,9	0.511 ^b
	Yok	132	97,8	149	96,1	
BPD	Var	4	3	3	1,9	0.708 ^b
	Yok	131	97	152	98,1	
PVL	Var	1	0,7	0	0	0.466 ^b
	Yok	134	99,3	155	100	
Enteral Beslenme &		4 (2-8)		3 (1-7)		<0.048 ^c
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	105	77,8	135	87,1	0.036^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	30	22,2	20	12,9	
Mortalite	Var	16	11,9	9	5,8	0.067 ^a
	Yok	119	88,1	146	94,2	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi & Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olarak değerlendirilen üç grup arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, fototerapi ihtiyacı ($p=0.028$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Transfüzyon ihtiyacı yönünden saptanan farkın ($p=0.016$); 3-10p ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Solunum desteği ihtiyacı yönünden saptanan farkın ($p= 0.014$); $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Enteral beslenmeye geçiş süresi yönünden saptanan farkın ($p=0.003$); $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Vücut ağırlığı artışı (gr/gün) yönünden saptanan farkın ($p=0.006$) $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olan grupların yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton						p
		≤ 3 (SGA)		3-10(SGA)		≥ 10 (AGA)		
		n	%	n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	22	53,7	41	43,6	72	46,5	0.560 ^a
	Yok	19	46,3	53	56,4	83	53,5	
RDS	Var	7	17,1	16	17,0	30	19,4	0.878 ^a
	Yok	34	82,9	78	83,0	125	80,6	
Hipoglisemi	Var	3	7,3	8	8,5	9	5,8	0.712 ^a
	Yok	38	92,7	86	91,5	146	94,2	
Fototerapi İhtiyacı	Var	29	70,7	43	45,7	83	53,5	0.028 ^{a,d}
	Yok	12	29,3	51	54,3	72	46,5	
Polisitemi	Var	10	24,4	13	13,8	18	11,6	0.112 ^a
	Yok	31	75,6	81	86,2	137	88,4	
Anemi	Var			6	6,4	10	6,5	0.248 ^a
	Yok	41	100	88	93,6	145	93,5	
Transfüzyon	Var	6	14,6	18	19,1	11	7,1	0.016 ^{a,f}
	Yok	35	85,4	76	80,9	144	92,9	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	23	56,1	31	33,0	50	32,3	0.014 ^{a,d,e}
	Yok	18	43,9	63	67,0	105	67,7	
İnotrop İhtiyacı	Var	6	14,6	5	5,3	10	6,5	0.136 ^a
	Yok	35	85,4	89	94,7	145	93,5	
NEK	Var	1	2,4	4	4,3	5	3,2	0.847 ^a
	Yok	40	97,6	90	95,7	150	96,8	
İVK	Var	0	0	3	3,2	6	3,9	0.445 ^a
	Yok	41	100	91	96,8	149	96,1	
BPD	Var	1	2,4	3	3,2	3	1,9	0.822 ^a
	Yok	40	97,6	91	96,8	152	98,1	
PVL	Var	0	0	1	1,1	0	0	0.351 ^a
	Yok	41	100	93	98,9	155	100	
Enteral Beslenme &		5 (4-8)		3 (1-8)		3 (1-7)		0.003 ^{b,d,e}
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	27	65,9	78	83,0	135	87,1	0.006 ^{a,e}
	Düşük ve Ölçülemeyen	14	34,1	16	17,0	20	12,9	
Mortalite	Var	7	17,1	9	9,6	9	5,8	0.068 ^{a,e}
	Yok	34	82,9	85	90,4	146	94,2	

^a kıkare ^b Kruskal Wallis Testi & Ortanca (çeyrekler arası aralık)

^d Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması ^eGrup 1 ve Grup 3 karşılaştırması ^fGrup 2 ve Grup 3 karşılaştırması

Doğum haftalarına göre; <34 ve ≥ 34 hafta olarak oluşturulan gruplar arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşıştırmalarda; sepsis/sepsis ön tanısı ($p < 0.001$), RDS ($p < 0.001$), polisitemi ($p = 0.002$), transfüzyon ihtiyacı ($p < 0.001$),

solunum desteği ihtiyacı ($p < 0.001$), inotrop ihtiyacı ($p < 0.001$), NEK ($p = 0.001$), İVK ($p = 0.002$), BPD ($p = 0.001$), tam enteral beslenmeye geçiş süresi ($p < 0.001$) ve mortalite ($p < 0.001$), yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 9).

Hipoglisemi, fototerapi ihtiyacı, anemi, pvl ve vücut ağırlığı artışı (gr/gün) açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 9. Yenidoğan komplikasyonlarının doğum haftasına göre karşılaştırılması

Değişken		Gebelik Haftası				p
		<34		≥34		
		n	%	n	%	
Sepsis	Var	84	79,2	51	27,7	<0.001 ^a
	Yok	22	20,8	133	72,3	
RDS	Var	44	41,5	9	4,9	<0.001 ^a
	Yok	62	58,5	175	95,1	
Hipoglisemi	Var	7	6,6	13	7,1	1.0 ^a
	Yok	99	93,4	171	92,9	
Fototerapi İhtiyacı	Var	66	62,3	89	48,4	0.022 ^a
	Yok	40	37,7	95	51,6	
Polisitemi	Var	6	5,7	35	19	0.002 ^a
	Yok	100	94,3	149	81	
Anemi	Var	4	3,8	12	6,5	0.324 ^a
	Yok	102	96,2	172	93,5	
Transfüzyon	Var	27	25,5	8	4,3	<0.001 ^a
	Yok	79	74,5	176	95,7	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	71	67	33	17,9	<0.001 ^a
	Yok	35	33	151	82,1	
İnotrop İhtiyacı	Var	16	15,1	5	2,7	<0.001 ^a
	Yok	90	84,9	179	97,3	
NEK	Var	9	8,5	1	0,5	0.001 ^b
	Yok	97	91,5	183	99,5	
İVK	Var	8	7,5	1	0,5	0.002 ^b
	Yok	98	92,5	183	99,5	
BPD	Var	7	6,6	0	0	0.001 ^b
	Yok	99	93,4	184	100	
PVL	Var	1	0,9	0	0	0.366 ^b
	Yok	105	99,1	184	100	
Enteral Beslenme ^{&}		8,5 (3,25-17,75)		2 (1,0- 4,75)		<0.001 ^c
Vücut ağırlığı artışı (gr/gün)	Normal	83	78,3	157	85,3	0.127 ^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	23	21,7	27	14,7	
Mortalite	Var	21	19,8	4	2,2	<0.001 ^a
	Yok	85	80,2	180	97,8	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi [&] Ortanca (eyrekler arası aralık)

<34 gebelik haftasında doğan ve Hadlock'a göre EFW; $\leq 3p$ ve 3-10 p olan iki grup arasında yenidoğan komplikasyonları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. <34 gebelik haftasında, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Değişken		Hadlock				p
		≤ 3		3-10		
		n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	72	82,8	12	63,2	0.067 ^b
	Yok	15	17,2	7	36,8	
RDS	Var	38	43,7	6	31,6	0.332 ^a
	Yok	49	56,3	13	68,4	
Hipoglisemi	Var	5	5,7	2	10,5	0.606 ^b
	Yok	82	94,3	17	89,5	
Fototerapi İhtiyacı	Var	53	60,9	13	68,4	0.541 ^a
	Yok	34	39,1	6	31,6	
Polisitemi	Var	6	6,9	0	0	0.588 ^b
	Yok	81	93,1	19	100	
Anemi	Var	3	3,4	1	5,3	0.552 ^b
	Yok	84	96,6	18	94,7	
Transfüzyon	Var	24	27,6	3	15,8	0.389 ^b
	Yok	63	72,4	16	84,2	
Solunum Destegi İhtiyacı	Var	60	69	11	57,9	0.353 ^a
	Yok	27	31	8	42,1	
İnotrop İhtiyacı	Var	12	13,8	4	21,1	0.480 ^b
	Yok	75	86,2	15	78,9	
NEK	Var	8	9,2	1	5,3	1.0 ^b
	Yok	79	90,8	18	94,7	
İVK	Var	6	6,9	2	10,5	0.632 ^b
	Yok	81	93,1	17	89,5	
BPD	Var	6	6,9	1	5,3	1.0 ^b
	Yok	81	93,1	18	94,7	
PVL	Var	1	1,1	0	0	1.0 ^b
	Yok	86	98,9	19	100	
Enteral Beslenme ^{&}		9,5 (3,25-22,5)		6,0 (3,25-10,75)		0.210 ^c
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	68	78,2	15	78,9	1.0 ^b
	Düşük ve Ölçülemeyen	19	21,8	4	21,1	
Mortalite	Var	18	20,7	3	15,8	0.759 ^b
	Yok	69	79,3	16	84,2	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık)

≥ 34 gebelik haftasında doğan ve Hadlock'a göre EFW; $\leq 3p$ ve 3-10 p olan iki grup arasında komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, transfüzyon ihtiyacı ($p=0.025$), tam enteral beslenmeye geçiş süresi ($p<0.001$) ve mortalite ($p=0.044$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. ≥ 34 gebelik haftasında, Hadlock'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Değişken		Hadlock				p
		≤ 3		3-10		
		n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	27	31,8	24	24,2	0.256 ^a
	Yok	58	68,2	75	75,8	
RDS	Var	3	3,5	6	6,1	0.509 ^b
	Yok	82	96,5	93	93,9	
Hipoglisemi	Var	5	5,9	8	8,1	0.562 ^a
	Yok	80	94,1	91	91,9	
Fototerapi İhtiyacı	Var	47	55,3	42	42,4	0.082 ^a
	Yok	38	44,7	57	57,6	
Polisitemi	Var	21	24,7	14	14,1	0.069 ^a
	Yok	64	75,3	85	85,9	
Anemi	Var	3	3,5	9	9,1	0.128 ^a
	Yok	82	96,5	90	90,9	
Transfüzyon	Var	7	8,2	1	1	0.025^b
	Yok	78	91,8	98	99	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	20	23,5	13	13,1	0.067 ^a
	Yok	65	76,5	86	86,9	
İnotrop İhtiyacı	Var	4	4,7	1	1	0.183 ^b
	Yok	81	95,3	98	99	
NEK	Var	1	1,2	0	0	0.462 ^b
	Yok	84	98,8	99	100	
İVK	Var	0	0	1	1	1.0 ^b
	Yok	85	100	98	99	
BPD	Var	0	0	0	0	-
	Yok	85	100	99	100	
PVL	Var	0	0	0	0	-
	Yok	85	100	99	100	
Enteral Beslenme ^{&}		3 (2-6)		1 (1-3)		<0.001^c
Vücut ağırlığı artışı	Normal	68	80	89	89,9	0.059 ^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	17	20	10	10,1	
Mortalite	Var	4	4,7	0	0	0.044^b
	Yok	81	95,3	99	100	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık)

<34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre oluşturulmuş <10p ve ≥10p olan gruplar arasında yenidoğan komplikasyonları yönünden yapılan karşılaştırmalarda, transfüzyon ihtiyacı (p=0.019) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. <34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre <10p ve ≥10p olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton				p
		<10 (SGA)		≥10 (AGA)		
		n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	42	84	42	75	0.254 ^a
	Yok	8	16	14	25	
RDS	Var	22	44	22	39,3	0.623 ^a
	Yok	28	56	34	60,7	
Hipoglisemi	Var	5	10	2	3,6	0.251 ^b
	Yok	45	90	54	96,4	
Fototerapi ihtiyacı	Var	27	54	39	69,6	0.097 ^a
	Yok	23	46	17	30,4	
Polisitemi	Var	2	4	4	7,1	0.682 ^b
	Yok	48	96	52	92,9	
Anemi	Var	3	6	1	1,8	0.341 ^b
	Yok	47	94	55	98,2	
Transfüzyon	Var	18	36	9	16,1	0.019^a
	Yok	32	64	47	83,9	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	36	72	35	62,5	0.299 ^a
	Yok	14	28	21	37,5	
İnotrop İhtiyacı	Var	9	18	7	12,5	0.430 ^a
	Yok	41	82	49	87,5	
NEK	Var	5	10	4	7,1	0.732 ^b
	Yok	45	90	52	92,9	
İVK	Var	3	6	5	8,9	0.720 ^b
	Yok	47	94	51	91,1	
BPD	Var	4	8	3	5,4	0.705 ^b
	Yok	46	92	53	94,6	
PVL	Var	1	2	0	0	0.472 ^b
	Yok	49	98	56	100	
Enteral Beslenme ^{&}		10 (2-25)		7 (4-14)		0.232 ^c
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	36	72	47	83,9	0.137 ^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	14	28	9	16,1	
Mortalite	Var	13	26	8	14,3	0.131 ^a
	Yok	37	74	48	85,7	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık)

≥34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre oluşturulmuş <10p ve ≥10p olan gruplar arasında yenidoğan komplikasyonları yönünden yapılan karşılaştırmalarda, RDS (p=0.039) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi (p=0.009) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. ≥34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre <10p ve ≥10p olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton				p
		<10p (SGA)		≥10p (AGA)		
		n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	21	24,70	30	30,30	0.398 ^a
	Yok	64	75,30	69	69,70	
RDS	Var	1	1,20	8	8,10	0,039 ^b
	Yok	84	98,80	91	91,90	
Hipoglisemi	Var	6	7,10	7	7,10	0.997 ^a
	Yok	79	92,90	92	92,90	
Fototerapi İhtiyacı	Var	45	52,90	44	44,40	0,250 ^a
	Yok	40	47,10	55	55,60	
Polisitemi	Var	21	24,70	14	14,10	0.069 ^a
	Yok	64	75,30	85	85,90	
Anemi	Var	3	3,50	9	9,10	0.128 ^a
	Yok	82	96,50	90	90,90	
Transfüzyon	Var	6	7,10	2	2,00	0,147 ^b
	Yok	79	92,90	97	98,00	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	18	21,20	15	15,20	0,288 ^a
	Yok	67	78,80	84	84,80	
İnotrop İhtiyacı	Var	2	2,40	3	3,00	1.0 ^b
	Yok	83	97,60	96	97,00	
NEK	Var	0	0,00	1	1,00	1.0 ^b
	Yok	85	100,00	98	99,00	
İVK	Var	0	0,00	1	1,00	1.0 ^b
	Yok	85	100,00	98	99,00	
BPD	Var	0	0	0	0	-
	Yok	85	100,00	99	100,00	
PVL	Var	0	0	0	0	-
	Yok	85	100,00	99	100,00	
Enteral Beslenme ^{&}		3 (1-5)		2 (1-4)		0.009 ^c
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	69	81,2	88	88,9	0,140 ^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	16	18,8	11	11,1	
Mortalite	Var	3	3,50	1	1,00	0.337 ^b
	Yok	82	96,50	98	99,00	

^a kıkare ^b Fisher's Exact test ^c Mann Whitney U testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık)

<34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre oluşturulmuş $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olan gruplar arası komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, solunum desteği ihtiyacı yönünden saptanan farkın ($p= 0.047$) Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır. İnotrop ihtiyacı yönünden saptanan farkın ise ($p=0.022$) Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. <34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton						p
		≤ 3 (SGA)		3-10 (SGA)		≥ 10 (AGA)		
		n	%	n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	15	93,8	27	79,4	42	75	0.264 ^a
	Yok	1	6,3	7	20,6	14	25	
RDS	Var	7	43,8	15	44,1	22	39,3	0.886 ^a
	Yok	9	56,3	19	55,9	34	60,7	
Hipoglisemi	Var	1	6,3	4	11,8	2	3,6	0.316 ^a
	Yok	15	93,8	30	88,2	54	96,4	
Fototerapi İhtiyacı	Var	9	56,3	18	52,9	39	69,6	0.246 ^a
	Yok	7	43,8	16	47,1	17	30,4	
Polisitemi	Var	0	0	2	5,9	4	7,1	0.551 ^a
	Yok	16	100	32	94,1	52	92,9	
Anemi	Var	0	0	3	8,8	1	1,8	0.163 ^a
	Yok	16	100	31	91,2	55	98,2	
Transfüzyon	Var	6	37,5	12	35,3	9	16,1	0.062 ^a
	Yok	10	62,5	22	64,7	47	83,9	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	15	93,8	21	61,8	35	62,5	0.047 ^{a,d,e}
	Yok	1	6,3	13	38,2	21	37,5	
İnotrop İhtiyacı	Var	6	37,5	3	8,8	7	12,5	0.022 ^{a,d,e}
	Yok	10	62,5	31	91,2	49	87,5	
NEK	Var	1	6,3	4	11,8	4	7,1	0.703 ^a
	Yok	15	93,8	30	88,2	52	92,9	
İVK	Var	0	0	3	8,8	5	8,9	0.463 ^a
	Yok	16	100	31	91,2	51	91,1	
BPD	Var	1	6,3	3	8,8	3	5,4	0.812 ^a
	Yok	15	93,8	31	91,2	53	94,6	
PVL	Var	0	0	1	2,9	0	0	0.343 ^a
	Yok	16	100	33	97,1	56	100	
Enteral Beslenme ^{&}		10 (6-30)		9,5 (2-24,5)		7 (4-14)		0.376 ^b
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	10	62,5	26	76,5	47	83,9	0.177 ^a
	Düşük ve Ölçülemeyen	6	37,5	8	23,5	9	16,1	
Mortalite	Var	6	37,5	7	20,6	8	14,3	0.120 ^a
	Yok	10	62,5	27	79,4	48	85,7	

^a kıkare ^b Kruskal Wallis Testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık) ^d Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması ^eGrup 1 ve Grup 3 karşılaştırması ^fGrup 2 ve Grup 3 karşılaştırması

≥ 34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre oluşturulmuş $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olan gruplar arası komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, fototerapi ihtiyacı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.003$) saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ grupları karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Polisitemi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.013$) saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın Fenton'a göre $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Transfüzyon yönünden saptanan farkın ($p=0.030$) Fenton'a göre 3-10p ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Enteral beslenmeye geçiş süresi yönünden saptanan farkın ($p<0.001$) Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile Fenton $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır

Vücut ağırlığı artışı yönünden saptanan farkın ($p=0.029$) Fenton'a göre $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. ≥ 34 gebelik haftasında doğan FBK tanılı olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Fenton						P
		$\leq 3(SGA)$		3-10 (SGA)		$\geq 10 (AGA)$		
		n	%	n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	7	28,0	14	23,30	30	30,30	0,635 ^a
	Yok	18	72,0	46	76,70	69	69,70	
RDS	Var	0	0,0	1	1,70	8	8,10	0,091 ^a
	Yok	25	100,0	59	98,30	91	91,90	
Hipoglisemi	Var	2	8,0	4	6,70	7	7,10	0,976 ^a
	Yok	23	92,0	56	93,30	92	92,90	
Fototerapi İhtiyacı	Var	20	80,0	25	41,70	44	44,40	0,003^{a,d,e}
	Yok	5	20,0	35	58,30	55	55,60	
Polisitemi	Var	10	40,0	11	18,30	14	14,10	0,013^{a,e}
	Yok	15	60,0	49	81,70	85	85,90	
Anemi	Var	0	0,0	3	5,0	9	9,10	0,218 ^a
	Yok	25	100,0	57	95,0	90	90,90	
Transfüzyon	Var	0	0,0	6	10,0	2	2,0	0,030^{a,f}
	Yok	25	100,0	54	90,0	97	98,0	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	8	32,0	10	16,70	15	15,20	0,139 ^a
	Yok	17	68,0	50	83,30	84	84,80	
İnotrop İhtiyacı	Var	0	0,0	2	3,30	3	3,0	0,663 ^a
	Yok	25	100,0	58	96,70	96	97,0	
NEK	Var	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,649 ^a
	Yok	25	100,0	60	100,0	98	99,0	
İVK	Var	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,649 ^a
	Yok	25	100,0	60	100,0	98	99,0	
BPD	Var	0	0,0	0	0,0	0	100,0	-
	Yok	25	100,0	60	100,0	99	100,0	
PVL	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Yok	25	100,0	60	100,0	99	100,0	
Enteral Beslenme ^{&}		4,5 (3,25-6,0)		2 (1-4)		2 (1-4)		<0.001^{b, d, e}
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	17	70,8	52	89,7	88	89,8	0,029^{a,e}
	Düşük ve ölçülemeyen	8	29,20	8	10,30	11	10,20	
Mortalite	Var	1	4,0	2	3,30	1	1,0	0,496 ^a
	Yok	24	96,0	58	96,70	98	99,0	

^a kıkare ^b Kruskal Wallis Testi [&] Ortanca (çeyrekler arası aralık) ^d Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması ^e Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırması ^f Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırması

<34 haftada doğan ve Hadlock'a göre $\leq 3p$ olan olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olan gruplar ile yenidoğan komplikasyonları yönünden yapılan karşılaştırmalarda, inotrop ihtiyacı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.010$) saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın Fenton'a göre $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Hadlock'a göre 3-10p olan olguların Fenton'a göre oluşturulmuş gruplar arasında komplikasyonlar yönünden anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 16).

≥ 34 haftada doğan ve Hadlock'a göre $\leq 3p$ olan olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, sepsis/sepsis ön tanısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.017$) saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın Fenton'a göre 3-10p ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Fototerapi ihtiyacı yönünden saptanan farkın ($p=0.023$), Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Enteral beslenmeye geçiş süresi yönünden saptanan farkın ($p=0.002$), Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile 3-10p ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 16).

≥ 34 haftada doğan ve Hadlock'a göre 3-10p olan olguların, Fenton'a göre $\leq 3p$, 3-10p ve $\geq 10p$ olarak oluşturulmuş gruplar arası komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda, transfüzyon ihtiyacı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.026$) saptanmıştır. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın Fenton'a göre 3-10p ve $\geq 10p$ grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Vücut ağırlığı artışı yönünden saptanan farkın ($p<0.001$) ise Fenton'a göre $\leq 3p$ ve 3-10p ile Fenton'a göre $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ olan grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 16. <34 haftada doğan Hadlock'a göre ≤3p ve 3-10p olan olgularla, Fenton'a göre oluşturulmuş ≤3p, 3-10p ve ≥10p olan grupların komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Hadlock≤3						p ^a	Hadlock 3-10						p ^b
		Fenton							Fenton						
		≤3		3-10		≥10			≤3		3-10		≥10		
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	15	93,8	26	78,8	31	81,6	0.416	0	0	1	100	11	61,1	1.0
	Yok	1	6,3	7	21,2	7	18,4		0	0	0	0	7	38,9	
RDS	Var	7	43,8	15	45,5	16	42,1	0.961	0	0	0	0	6	33,3	1.0
	Yok	9	56,3	18	54,5	22	57,9		0	0	1	100	12	66,7	
Hipoglisemi	Var	1	6,3	4	12,1	0	0	0.091	0	0	0	0	2	11,1	1.0
	Yok	15	93,8	29	87,9	38	100		0	0	1	1	16	88,9	
Fototerapi İhtiyacı	Var	9	56,3	17	51,5	27	71,1	0.222	0	0	1	100	12	66,7	1.0
	Yok	7	43,8	16	48,5	11	28,9		0	0	0	0	6	33,3	
Polisitemi	Var	0	0	2	6,1	4	10,5	0.368	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	16	100	31	93,9	34	89,5		0	0	1	100	18	100	
Anemi	Var	0	0	3	9,1	0	0	0.079	0	0	0	0	1	5,6	1.0
	Yok	16	100	30	90,9	38	100		0	0	1	100	17	94,4	
Transfüzyon	Var	6	37,5	12	36,4	6	15,8	0.095	0	0	0	0	3	16,7	1.0
	Yok	10	62,5	21	63,6	32	84,2		0	0	1	100	15	83,3	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	15	93,8	21	63,6	24	63,2	0.060	0	0	0	0	11	61,1	0.421
	Yok	1	6,3	12	36,4	14	36,8		0	0	1	100	7	38,9	
İnotrop İhtiyacı	Var	6	37,5	3	9,1	3	7,9	0.010 ^e	0	0	0	0	4	22,2	1.0
	Yok	10	62,5	30	90,9	35	92,1		0	0	1	100	14	77,8	
NEK	Var	1	6,3	3	9,1	4	10,5	0.884	0	0	1	100	0	0	0.053
	Yok	15	93,8	30	90,9	34	89,5		0	0	0	0	18	100	
İVK	Var	0	0	3	9,1	3	7,9	0.474	0	0	0	0	2	11,1	1.0
	Yok	16	100	30	90,9	35	92,1		0	0	1	100	16	88,9	
BPD	Var	1	6,3	3	9,1	2	5,3	0.812	0	0	0	0	1	5,6	1.0
	Yok	15	93,8	30	90,9	36	94,7		0	0	1	100	17	94,4	
PVL	Var	0	0	1	3,0	0	0	0.437	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	16	100	32	97,0	38	100		0	0	1	100	18	100	
Enteral Beslenme ^g		10 (6-30)		9(2-25)		9 (4-16)		0.567 ^c	-		11 (11-11)		6 (3-10)		0.324 ^d
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	10	62,5	25	75,8	33	86,8	0.129	0	0	1	100	14	77,8	1.0
	Düşük ve ölçülemeyen	6	37,5	8	24,2	5	13,2		0	0	0	0	4	22,2	
Mortalite	Var	6	37,5	7	21,2	5	13,2	0.130	0	0	0	0	3	16,7	1.0
	Yok	10	62,5	26	78,8	33	86,8		0	0	1	100	15	83,3	

^a kıkare ^b Fisher's Excat's test ^c Kruskal Wallis Testi ^d Mann Whitney U ^e Ortanca (çeyrekler arası aralık) ^f Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması ^g Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırması ^h Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırması

Tablo 17. ≥34 haftada doğan Hadlock'a göre ≤3p ve 3-10p olan olgularla, Fenton'a göre oluşturulmuş ≤3p, 3-10p ve ≥10p olan grupların komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması

Değişken		Hadlock<3						p ^a	Hadlock 3-10						p ^a
		Fenton							Fenton						
		≤3		3-10		≥10			≤3		3-10		≥10		
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Sepsis/Sepsis Ön Tanısı	Var	6	26,1	12	25,0	9	64,3	0.017 ^f	1	50,0	2	16,7	21	24,7	0.575
	Yok	17	73,9	36	75,0	5	35,7		1	50,0	10	83,3	64	75,3	
RDS	Var	0	0	1	2,1	2	14,3	0.053	0	0	1	8,3	6	7,1	0.591
	Yok	23	100	47	97,9	12	85,7		2	100	11	91,7	79	92,9	
Hipoglisemi	Var	2	8,7	3	6,3	0	0	0.545	0	0	4	33,3	7	8,2	0.914
	Yok	21	91,3	45	93,8	14	100		2	100	8	66,7	78	91,8	
Fototerapi İhtiyacı	Var	18	78,3	21	43,8	8	57,1	0.023 ^d	0	0	1	8,3	36	42,4	0.210
	Yok	5	21,7	27	56,3	6	42,9		2	100	11	91,7	49	57,6	
Polisitemi	Var	9	39,1	10	20,8	2	14,3	0.151	1	50,0	1	8,3	12	14,1	0.294
	Yok	14	60,9	38	79,2	12	85,7		1	50,0	11	91,7	73	85,9	
Anemi	Var	0	0	2	4,2	1	7,1	0.488	0	0	1	8,3	8	9,4	0.896
	Yok	23	100	46	95,8	13	92,9		2	100	11	91,7	77	90,6	
Transfüzyon	Var	0	0	5	10,4	2	14,3	0.218	0	0	1	8,3	0	0	0.026 ^f
	Yok	23	100	43	89,6	12	85,7		2	100	11	91,7	85	100	
Solunum Desteği İhtiyacı	Var	8	34,8	7	14,6	5	35,7	0.086	0	0	3	25,0	10	11,8	0.382
	Yok	15	65,2	41	85,4	9	64,3		2	100	9	75,0	75	88,2	
İnotrop İhtiyacı	Var	0	0	2	4,2	2	14,3	0.133	0	0	0	0	1	1,2	0.920
	Yok	23	100	46	95,8	12	85,7		2	100	12	100	84	98,8	
NEK	Var	0	0	0	0	1	7,1	0.077	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	23	100	48	100	13	92,9		2	100	12	100	85	100	
İVK	Var	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	1	1,2	0.920
	Yok	23	100	48	100	14	100		2	100	12	100	84	98,8	
BPD	Var	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	23	100	48	100	14	100		2	100	12	100	85	100	
PVL	Var	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	23	100	48	100	14	100		2	100	12	100	85	100	
Hipertansiyon	Var	0	0	4	8,3	0	0	0.198	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	23	100	44	91,7	14	100		2	100	12	100	85	100	
Enteral Beslenme ^g		4,5 (3,75-6)		2 (1-4,25)		4 (3-8)		0.002 ^{b,d,f}	7 (2-)		1 (1-3)		1 (1-3)		0.263
Vücut Ağırlığı Artışı	Normal	17	73,9	40	83,3	11	78,6	0.643	0	0	12	100	77	90,6	<0.001 ^{d,e}
	Düşük ve ölçülemeyen	6	26,1	8	16,7	3	21,4		2	100	0	0	8	9,4	
Mortalite	Var	1	4,3	2	4,2	1	64,3	0.894	0	0	0	0	0	0	-
	Yok	22	95,7	46	95,8	13	35,7		2	100	12	100	85	100	

^a kıkare ^b Kruskal Wallis Testi ^g Ortanca (çeyrekler arası aralık) ^d Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması ^e Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırması ^f Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Tahmini fetal ağırlık (EFW), ultrason muayenesi sırasında ölçülen biyometrik parametrelerin bir sentezidir. Obstetrik açıdan büyümenin takibi ve karar verme sürecinde EFW'nin doğru tahminine ihtiyaç vardır. Profesyonel topluluklar, fetal büyüme kısıtlaması açısından takip gerektiren gebelikleri belirlemek için gebelik yaşına (GA) göre EFW <10 persentil kullanılmasını önermektedir (121, 122).

SGA, gestasyonel yaşa göre 10. persentilden daha düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanır (123). SGA uzun bir süre FBK ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır ancak günümüzde bu iki terimin farklı durumları ifade ettiği yaygın olarak kabul edilmektedir. FBK; fetüsün oksijen ve besin maddelerinden mahrum kaldığı patolojik bir durum iken, fetal boyutu 10 persentilin altında olan bebeklerin yaklaşık %40'ı yapısal olarak küçük ve sağlıklıdır (124).

FBK VE SGA durumlarının geç teşhisi veya tespit edilememesi perinatal morbidite ve mortalitede artışa, yetişkin dönemde ise kardiyovasküler hastalık veya zayıf bilişsel gelişim gibi olumsuz uzun vadeli sonuçlara sahip olabilir (84, 105, 125).

Gebelitede FBK tanısı alan fetüsler ve doğumda SGA tespit edilen bebekler için çeşitli maternal, plasental ve fetal risk faktörleri tanımlanmıştır. Maternal risk faktörleri arasında ırk, anne yaşı, parite, önceki gebelik öyküsü, kronik hastalıkları, sosyoekonomik durum, malnütrisyon, sigara, madde kullanımı, kullandığı ilaçlar, gebelik öncesi kilosu ve gebelikte kilo alımı, maternal enfeksiyon gibi nedenler sayılabilir.

Çalışmamıza Hadlock büyüme standardına göre fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan ve kriterleri karşılayan toplam 290 anne ile bebeğini dahil ettik. Bu bebekleri neonatal Fenton büyüme çizelgesine göre SGA ve AGA olarak iki gruba ayırdık ve bu iki grup arasında erken yenidoğan komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırdık. Literatüre baktığımızda Hadlock büyüme

standardı ve neonatal Fenton büyüme çizelgesini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık.

2020 yılında Nwabuobi ve arkadaşlarının Hadlock ve Intergrowth -21'i (IG-21), SGA'yı tespit ve yenidoğan komplikasyonlarını öngörme açısından karşılaştırdığı çalışmada, Hadlock'ı IG-21'e kıyasla orta düzeyde üstün bulmuşlardır (126). Başka bir çalışmada Anne ve arkadaşları, preterm SGA'ların yenidoğan sonuçlarını tahmin etmede Fenton, IG-21 ve yerel popülasyon bazlı büyüme çizelgesini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak IG-21; Fenton ve popülasyon bazlı çizelgeye göre daha fazla bebeği SGA olarak değerlendirmiştir. Komplikasyon gelişen yenidoğanları tespit etmede daha duyarlı ancak daha az spesifik bulunmuştur (127). Reddy ve arkadaşlarının, ≤ 32 hafta preterm bebekleri dahil ettiği, intrauterin ve doğum sonrası büyüme kısıtlamasını tespit etme açısından IG-21 ve Fenton'u karşılaştırdığı çalışmada IG-21 büyüme standardı tarafından büyüme kısıtlama tanısı alan bebeklerde daha fazla morbidite saptanmıştır (128).

PORTO çalışmasında, EFW < 10 persentil olan 24 ile 36 gebelik haftası arasındaki 1116 gebelik değerlendirilmiştir. EFW $< 3p$ olan grupla ve 3-10p olan gruplar karşılaştırıldığında, EFW $< 3p$ olması olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur ($p=0.0131$) (129). Bizim çalışmamızda Hadlock büyüme standardına göre hesaplanan EFW $\leq 3p$ olan hasta sayısı 172 (%59,3), 3-10 p arasında olan 118 (%40,7) idi. Bu iki grup arasında perinatal kötü sonuçlar açısından bakıldığında sepsis/sepsis ön tanısı, RDS, solunum desteği ihtiyacı, kan transfüzyon ihtiyacı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, vücut ağırlığı artışı (gr/gün) ve mortalite sayısı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 6).

Gaudineau ve arkadaşları, FBK/SGA için başlıca maternal risk faktörlerini, diyabet ve vasküler hastalıklar ($\times 5$ kat), kronik hipertansiyon ($\times 2$), preeklampsi ($\times 5-12$ kat), gebeliğe bağlı hipertansiyon ($\times 2$ kat), sigara içme ($\times 2$ kat), 35 yaş üstü anne yaşı ($\times 3$ kat) ve etnik köken (Afrika- Amerikan veya Asya kökenleri için $\times 2-3$ kat) olarak tanımlamışlardır (130). Bizim çalışmamızda gebelerin %27,2 sinde ($n=79$);

kronik hipertansiyon, gestasyonel ht, preeklampsi ve diğ er renal bozukluklar, %8,6'sında (n=25) ise pregestasyonel diyabetes mellitus tespit edilmiştir.

16 yaş altı ve 35 yaş üstü anne yaşı risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama anne yaşı $29,8 \pm 5,8$ idi. 18 yaş altı anne yoktu ve 35 yaş üzeri anne sayısı 54 (%18,6) olarak tespit edildi.

Literatürde parite sayısı ile FBK/SGA ile ilişki kuran yayınlar mevcuttur, nulliparite bir risk faktörü olarak görülmektedir (131). Bizim çalışmamızda gebelerin %55,9'u (n=162) nullipardı (Tablo 3).

Bu bebekler perinatal dönemde sepsis, hipoglisemi, indirekt hiperbilirubinemi, polistemi, anemi, kan transfüzyon ihtiyacı, hipotansiyon, konvülziyon, nek, rds, pvl, ivk, artmış solunum desteği ihtiyacı gibi sorunlarla sık karşılaşmaktadır. Persentil düştükçe mortalite ve morbidite oranları artmaktadır.

Neonatal mortalite; ilişkili komorbiditeler nedeniyle FBK/SGA yenidoğanlarda daha yüksektir(132). Katz ve arkadaşları gelişmekte olan popülasyonda yaptıkları 20 kohorttan havuzlanmış analizde yenidoğan döneminde hem preterm hem SGA olan bebeklerde neonatal mortalite riskini sadece preterm veya sadece SGA olan bebeklere kıyasla yüksek bulmuşlardır (133). Preterm SGA'da mortalite riski preterm AGA'ya göre daha fazladır. Sharma ve arkadaşları, preterm SGA bebeklerde AGA bebeklere göre artmış mortalite ve azalmış RDS tespit etmişlerdir (134). Bizim çalışmamızda gebelikte FBK tanısı alan 290 bebeğin 135'i SGA, 155'i AGA olarak değerlendirilmiş olup LGA (gestasyonel yaşa göre büyük) bebek tespit edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 25'inde yenidoğan ölümü gerçekleşmiş olup bu bebeklerden 16'sı doğum sonrası SGA, 9'u AGA olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 7).

Hipoglisemi; vücutta glikojen depolarının ve glukoneogenezin azalması, insüline duyarlılığın artması, adipoz dokunun azalması, serbest yağ asitlerini ve trigliseritleri etkili bir şekilde okside etme yeteneğinin azalması nedeniyle görülür.

Maternal glukoz desteğinde bozulma ve doğum sonrası adaptasyon sürecinin gecikmesi nedeniyle ilk birkaç gün içinde hipoglisemi riski daha fazladır. Bu yenidoğanların, hipogliseminin belirti ve semptomlarının izlenmesine, doğumdan sonra erken beslenme ve yakın kan şekeri takibine ihtiyaçları vardır (135, 136). Kan şekeri seviyeleri sürekli olarak 40-45 mg/dL'nin altında ve enteral beslenmeye veya semptomatik hipoglisemiye yanıt vermeyen ve kan şekeri 20-25 mg/dL'den az herhangi bir asemptomatik bebek, acil intravenöz glikoz ve sıkı takip gerektirir (137). Düzenli beslenen normoglisemili yenidoğanlar sonraki 3-4 gün içerisinde yavaş yavaş sadece anne sütüyle beslenmeye bırakılmalıdır. Doctor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SGA bebeklerinin hipotermi ve semptomatik hipoglisemi oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (95). Deorari ve arkadaşları ise Hindistan'da yaptıkları çalışmada hipoglisemi insidansını %17 ve polisitemi insidansını %10 olarak bildirmiştir (138). Bizim çalışmamızda hipoglisemi için alt sınır 45 mg/dL olarak kabul edildi. Toplamda SGA bebeklerin %8,1'inde, AGA bebeklerin %5,8'inde hipoglisemi tespit edildi ve karşılaştırılan bu iki grup arasında hipoglisemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 12,13). Tam enteral beslenmeye geçiş süresi yönünden yapılan karşılaştırmada <10p ile ≥10p olan bebekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 7). Öte yandan ≤3p, 3-10p arası, ≥10p olarak 3 gruba ayırıp incelediğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı farkın ≤3p ile 3-10p ve ≤3p ile >10p arasındaki karşılaştırmadan kaynaklandığı tespit edilmiştir (Tablo 8). ≥34 haftada doğan bebekleri aldığımız grupta <10p ve ≥10p olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 13).

Polistemi görülen bir diğer komplikasyondur ve kronik intrauterin hipoksiye sekonder artan eritropoetin sentezine bazen de maternal-fetal geçişe bağlıdır (139, 140). Bizim çalışmamızda Fenton'a göre <10p ve ≥10p olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 7). Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farkın, ≥34 hafta seçilen grupta ≤3p ve ≥10p karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (p=0.013) (Tablo 15). Fototerapi ihtiyacına baktığımızda ise bizim çalışmamızda Fenton'a göre <10p ile ≥10p olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5). ≥34 haftada doğan

ve SGA tanısı alan bebeklerin $\leq 3p$ ve 3-10p persentil olarak subgruplara ayrılıp AGA ile karşılaştırmasından elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlamlı farkın ise $\leq 3p$ ile 3-10p ve $\leq 3p$ ile $\geq 10p$ olan gruplarının karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 15).

FBK'lı bebeklerde görülen immün yetmezlik, onları doğum sonrası enfeksiyonlara daha yatkın hale getirir. Patogenezi; immünolojik immatürite ve azalmış t ve b lenfositlerdir. Yönetim; doğum sonrası enfeksiyonun önlenmesi, optimal beslenme ile bağışıklığın güçlendirilmesini ve doğum sonrası enfeksiyonun antibiyotik ve immün tedavi ile tedavisini içerir (100, 141). Doctor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SGA bebekleri önce $<10p$ sonrasında $<5p$ olacak şekilde incelemiş, bu iki grubun kontrolleriyle karşılaştırmalarına yer vermişlerdir. Buna göre 372 bebekten oluşan $<10p$ olan grupta sepsis görülme sıklığı %7,8 iken AGA olan grupta ise %5,5 bulunmuş, $<5p$ eşik alındığında 167 bebekte sepsis sıklığı %12,2 iken AGA olan grupta %3,6 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında 5p eşik değeri alındığında anlamlı fark saptanmışken, 10 p eşik değeri alındığında anlamlı fark saptanmamıştır (95). Bizim çalışmamızda SGA tespit edilen bebeklerin %46,7'si, AGA olan grubun %46,5'i sepsis/sepsis ön tanısıyla takip/edilmiş ve istatistiksel olarak hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12). FBK tanısı alan bu bebeklerin tahmini fetal ağırlıkları persentillerine göre oluşturulan gruplar arası karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Persentil değeri azaldıkça sepsis görülme sıklığı artmaktadır (Tablo 6).

Çalışmamızda incelediğimiz perinatal komplikasyonlardan bir diğeri de inotrop ihtiyacı gerektiren hipotansiyon sıklığı idi. Singapur'da yapılan bir çalışmada 116 AGA ve 116 SGA bebeğin perinatal komplikasyonları incelenmiş ve hipotansiyon sıklığını SGA grupta %35,3; AGA grupta %22,3 bulmuşlardır. SGA bebeklerde hipotansiyon riski 1,9 kat artmıştır (142). Bizim çalışmamızda inotrop ihtiyacı gerektiren hipotansiyon görülme sıklığı açısından SGA ile AGA olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 7). İnotrop ihtiyacı yönünden saptanan farkın ($p=0.022$) ise <34 haftada doğan bebeklerde Fenton büyüme

çizelgesine göre oluşturulmuş gruplar arasında; $\leq 3p$ ve 3-10p ile $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ grupların karşılaştırmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 14).

Hastanemizde yatış süresi boyunca SGA bebeklerin %40'ının, AGA bebeklerin %32,3'ünün solunum desteği aldığını belirledik. Gortner ve arkadaşları, SGA ve AGA bebeklerin pulmoner komplikasyonlarını karşılaştırdığı çalışmada mekanik ventilatör ihtiyacını SGA grupta %66,1, AGA olan grupta ise %64,3 olarak bulmuş olup gruplar arası anlamlı fark saptamamıştır (143). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde $<10p$ ve $\geq 10p$ olarak belirlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da ileri karşılaştırmalarda $\leq 3p$ ve $\geq 10p$ gruplar arasında solunum desteği ihtiyacı açısından anlamlı fark belirledik (Tablo 8).

Literatüre bakıldığı zaman SGA bebeklerde AGA bebeklere kıyasla BPD riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (144, 145). Yine farklı bir çalışmadan Stefano ve arkadaşları 98'i (%19) SGA bebekten oluşan toplam 515 preterm bebeğin verilerini analiz ettiği çalışmasında bronkopulmoner displazi (BPD) riskinin SGA bebeklerde AGA bebeklere oranla arttığı bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda bebeklerin %3,1'inde BPD tespit edilmiş olup tümü <34 haftadan önce doğan bebeklerdir. SGA ile AGA bebekler arasında BPD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 7).

Bu yenidoğanlarda beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolit (NEK) sıklıkla görülür (147). Bunun nedeni; azalmış bağırsak perfüzyonu, fokal iskemi, hipoperistaltizm ve kanın kalp, beyin ve adrenaller dahil olmak üzere hayati organlara yönlendirilmesinden kaynaklıdır (87). Yönetim; beslenmenin kademeli olarak artırılması, dikkatli enteral beslenme, minimal enteral beslenme veya sadece anne sütünü içermelidir (148). FBK-SGA bebeklerin perinatal dönemde karşılaştıkları sorunlardan bir diğeri de respiratuar distres sendromu kabul edilmektedir. Literatüre baktığımız zaman bu yenidoğanlar ve RDS ilişkisini anlatan çelişkili çalışmalar mevcuttur.

Giapros ve arkadaşlarının 24-31 hafta arası doğan 51'i SGA 159'u AGA kabul edilen 210 bebekte yaptıkları araştırmada nekrotizan enterokolit, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (149). Başka bir çalışmada Kurscheid ve arkadaşları NEK tanısı olan 73 hastanın %30'unun SGA olduğunu bildirmiştir (150). Bizim çalışmamızda toplamda 10 bebekte nekrotizan enterokolit, 9'unda intraventriküler kanama görüldü. SGA ile AGA bebekler arasında bu iki komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9). Toplamda 1 hastamızda da periventriküler lökomalazi tespit edildi.

Yenidoğanda kan transfüzyonu uygulamalarında doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, mevcut olan hastalığın durumu gibi durumlar her yenidoğan için transfüzyon kararının bireyselleştirilmesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda SGA bebeklerin %17,8'inde, AGA bebeklerin %7,1'inde kan transfüzyonu ihtiyacı olmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 7). Hadlock büyüme çizelgesine göre bebekler $\leq 3p$ ile 3-10p olmak üzere gruplandırıldığında ise persentil değeri düştükçe transfüzyon ihtiyacının arttığı görülmektedir (Tablo 6).

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının azlığı nedeniyle erken yenidoğan komplikasyonlarının insidansının az olması ve oluşturulan küçük hasta gruplarında neonatal komplikasyon sayılarının daha da azalması yaptığımız karşılaştırmada anlamlı bir fark çıkmamasının nedeni olabilir. Ayrıca antenatal dönemde ultrasonografik ölçümler farklı kişiler tarafından yapılmış olabileceği için ölçümler arasında farklılıklar olması FBK tanısı koymamızı etkilemiş olabilir. Hastaların daha doğru şekilde değerlendirilebilmesi için protokollerle belirlenmiş ölçümlerin sağlanması ve tanı koyulması, neonatal sonuçların prospektif olarak karşılaştırılması daha uygun olacaktır. Fetal hayatta kullanılan büyüme standartları ile yenidoğan dönemindeki büyüme çizelgeleri arasındaki diskordansın giderilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde fetal büyüme kısıtlılığı; perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. FBK tanısı ile doğan bebekler, hem yenidoğan ve çocukluk döneminde hem de erişkin dönemde normal popülasyona göre birçok sağlık sorunu açısından artmış risk altında bulunmaktadır. Bu nedenle bizim için önemli olan, bu durumu erken tespit edebilmek, uygun takip ve gerekli önlemlerle bu süreci en doğru şekilde yönetip bebek ve anne açısından oluşabilecek komplikasyonları minimuma indirmeye çalışma olmalıdır.

Biz çalışmamızda, Hadlock büyüme standardına göre fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koyduğumuz bebeklerin, Fenton büyüme çizelgesine göre oluşturulmuş gruplarda erken yenidoğan komplikasyonları açısından anlamlı fark olup olmadığını karşılaştırdık. Literatüre baktığımız zaman Hadlock büyüme standardı ve Fenton büyüme çizelgesini fetal büyüme takibi ve komplikasyonları açısından karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. SGA ve AGA olarak değerlendirilen gruplar arasında, komplikasyonlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda; transfüzyon ihtiyacı ($p=0.005$) ve vücut ağırlığı artışı ($gr/gün$) ($p=0.036$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. AGA olarak değerlendirilen grupta transfüzyon ihtiyacı azalmış ve yenidoğan döneminde kilo artışı daha yüksek oranda normal olarak tespit ettik. Diğer tüm komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan bebeklerin doğum haftası azaldıkça birçok yenidoğan komplikasyonun görülme sıklığı artış gösterdi. Sepsis/sepsis ön tanısı ($p<0.001$), RDS ($p<0.001$), polisitemi ($p=0.002$), transfüzyon ihtiyacı ($p<0.001$), solunum desteği ihtiyacı ($p <0.001$), inotrop ihtiyacı ($p<0.001$), NEK ($p=0.001$), İVK ($p=0.002$), BPD ($p=0.001$), tam enteral beslenmeye geçiş süresi ($p<0.001$) ve mortalite ($p<0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hipoglisemi, fototerapi ihtiyacı, anemi, pvl ve vücut ağırlığı artışı ($gr/gün$) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p >0.05$).

Ağır FBK tespit edilen grupta (<3p) diğer gruba göre sepsis, rds görülme sıklığında artış, kan transfüzyonu ve solunum desteği ihtiyaında artış, tam enteral beslenmeye geçiş sresinde uzama, vuct ağırlığı artışı yönünden geride kalma ve mortalitede artış izlendi.

Hadlock standardına göre beklenildiğizere <3p olan grupta çoğu neonatal komplikasyonlar 3-10 persentile göre daha fazladır.

Hadlock standartlarına göre <10 persentil olan olgular, Fenton izelgesine göre <10p ve >10p olarak sınıflandırıldığında sadece küçük bebeklerde transfüzyon ihtiyaının fazla olduğu gözlenmiştir. Ek olarak Fenton izelgesine göre <3p olanlarda solunum desteği ihtiyaının da arttığı gözlenmiştir. Her iki grup için de <3p olanlarda komplikasyonlar daha fazladır.

FBK tanısı alan bebekler, özellikle 34 haftadan önce doğanları, Fenton'a göre <10p ve >10p olarak 2 gruba ayrıldığında komplikasyonlar açısından belirgin bir fark olmaması bizim hipotezimiz olan intrauterin büyüme standartlarının prognozu belirlemede daha önemli olduğu savını desteklemektedir.

Sonuç olarak intrauterin hayatta FBK tanısı konulan fetüslerin yaklaşık yarısı doğum sonrası standartlarına göre AGA tanısı almaktadır. Fakat intrauterin hayatta küçük ölçülen bebekler, doğum sonrası dönemde AGA ve SGA olarak gruplandırılrsa bile neonatal komplikasyonlarının farklı olmaması fetal büyüme standartlarının prognostik değerini tekrar ortaya koymaktadır. Ama yine de yenidoğan komplikasyonlarını belirlemede en önemli belirtecin doğum haftası olduğu unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2020;223(4):B2-B17.
2. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. Seminars in Perinatology. 2008;32(3):140-7.
3. Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Jarreau P-H, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017;216(5):516.e1-e10.
4. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(3):222-5.
5. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. Pediatrics. 2013;131(6):1168-79.
6. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med. 2008;359(1):61-73.
7. Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(11):1906-12.
8. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(17):2252-7.
9. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.
10. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Mozurkewich EL, Chao CR. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2018;131(5):835-41.
11. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e97-e109.
12. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying

- growth restricted infants: A French multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(4):1042-9.
13. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(6):499-507.
 14. Madden JV, Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(5):525.e1-.e9.
 15. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:640715.
 16. Resnik R. Intrauterine growth restriction¹² 1We would like to thank the following individuals who, in addition to members of our Editorial Board, will serve as referees for this series: Dwight P. Cruikshank, MD, Ronald S. Gibbs, MD, Gary D. V. Hankins, MD, Philip B. Mead, MD, Kenneth L. Noller, MD, Catherine Y. Spong, MD, and Edward E. Wallach, MD. 2We have invited select authorities to present background information on challenging clinical problems and practical information on diagnosis and treatment for use by practitioners. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(3):490-6.
 17. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3977-87.
 18. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-9.
 19. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99-105.
 20. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):894-9.
 21. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
 22. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):734-41.
 23. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):624-32.

24. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(9):656-63.
25. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(8):669-74.
26. Sebire NJ, Talbert D. The role of intraplacental vascular smooth muscle in the dynamic placenta: a conceptual framework for understanding uteroplacental disease. *Med Hypotheses.* 2002;58(4):347-51.
27. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, et al. Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1720-8.
28. Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, Wlodek ME, Hryciw DH. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(5):E335-50.
29. Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1088-99.
30. Chen Z, He P, Ding X, Huang Y, Gu H, Ni X. PPAR γ stimulates expression of L-type amino acid and taurine transporters in human placentas: the evidence of PPAR γ regulating fetal growth. *Sci Rep.* 2015;5:12650.
31. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S81-9.
32. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):196-200.
33. Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaidis KH. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(3):F192-4.
34. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, et al. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5427-32.
35. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta.* 2015;36(6):623-30.
36. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Low birth weight: race and maternal nativity--impact of community income. *Pediatrics.* 1999;103(1):E5.
37. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol.* 1995;142(5):504-14.
38. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000;5(3):231-41.

39. Haddon W, Jr., Nesbitt RE, Garcia R. Smoking and pregnancy: carbon monoxide in blood during gestation and at term. *Obstet Gynecol.* 1961;18:262-7.
40. Nomura RM, Paiva LV, Costa VN, Liao AW, Zugaib M. [Influence of maternal nutritional status, weight gain and energy intake on fetal growth in high-risk pregnancies]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(3):107-12.
41. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(11):918-24.
42. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Cmaj.* 2008;179(12):1263-8.
43. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy (Cherry Hill).* 2001;5(1):72-3.
44. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol.* 2004;28(1):41-50.
45. Smith GCS. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:16-28.
46. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-65.
47. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):341-9.
48. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *Bjog.* 2007;114(6):705-14.
49. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):274-82.
50. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):217-22.
51. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;29(24):3977-87.
52. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):59-63.

53. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):161-5.
54. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):662-5.
55. Balayla J, Abenheim HA. Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(14):1438-44.
56. Priyadarshi A, Verge CF, Vandervliet L, Mackay DJ, Bolisetty S. Transient Neonatal Diabetes Mellitus followed by recurrent asymptomatic hypoglycaemia: a case report. *BMC Pediatr*. 2015;15:200.
57. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):102-13.
58. Napolitano R, Dhimi J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, et al. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *Bjog*. 2014;121(5):556-65.
59. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869-79.
60. Obstetricians RCo, Gynaecologists. Small for gestational age fetus: investigation and management. *Green-top Guideline*. 2013(31).
61. Miller J, Turan S, Baschat AA, editors. *Fetal growth restriction. Seminars in perinatology*; 2008: Elsevier.
62. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):395-401.
63. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-23.
64. Owen P, Khan KS, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(6):415-9.
65. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1977;128(8):881-92.
66. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):617-29.

67. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1240-5.
68. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
69. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):703-9.
70. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2013;208(4):290.e1-.e6.
71. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):81-6.
72. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):Cd007529.
73. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
74. Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK. Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(2):131-7.
75. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):877-87.
76. Basso O, Wilcox AJ, Weinberg CR. Birth weight and mortality: causality or confounding? *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):303-11.
77. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377(9774):1331-40.
78. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ : British Medical Journal.* 2013;346:f108.
79. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):318.e1-6.
80. S MK, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):397-410.

81. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, Pinar H, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001633.
82. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-8.
83. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):946-53.
84. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):257-69.
85. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):499-507.
86. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1042-9.
87. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198-206.
88. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010;157(5):733-9.e1.
89. Peacock JL, Lo JW, D'Costa W, Calvert S, Marlow N, Greenough A. Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational-age infants born very prematurely. *Pediatr Res.* 2013;73(4 Pt 1):457-63.
90. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr.* 2013;163(1):55-60.e1-3.
91. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation. *Pediatrics.* 2018;141(2).
92. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4037-48.
93. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83.

94. Flamant C, Gascoin G. [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):985-95.
95. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(3):652-9.
96. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics*. 1990;86(5):707-13.
97. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol*. 1993;10(2):150-4.
98. Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):615-9.
99. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):Cd004210.
100. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr*. 1978;93(1):52-6.
101. Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2017;54:117-24.
102. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics*. 1972;50(1):50-7.
103. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733-9.
104. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4):e883-91.
105. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174(8):772-81.
106. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126-41.
107. Tamai K, Yorifuji T, Takeuchi A, Fukushima Y, Nakamura M, Matsumoto N, et al. Associations of Birth Weight for Gestational Age with Child Health and Neurodevelopment among Term Infants: A Nationwide Japanese Population-Based Study. *J Pediatr*. 2020;226:135-41.e4.

108. Eves R, Mendonça M, Bartmann P, Wolke D. Small for gestational age-cognitive performance from infancy to adulthood: an observational study. *Bjog*. 2020;127(13):1598-606.
109. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(2):162-8.
110. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG, Jr. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics*. 1996;98(6 Pt 1):1167-78.
111. Sacchi C, O'Muircheartaigh J, Batalle D, Counsell SJ, Simonelli A, Cesano M, et al. Neurodevelopmental Outcomes following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *J Pediatr*. 2021;238:135-44.e10.
112. Groene SG, Stegmeijer KJJ, Tan R, Steggerda SJ, Haak MC, Slaghekke F, et al. Long-term effects of selective fetal growth restriction (LEMON): a cohort study of neurodevelopmental outcome in growth discordant identical twins in the Netherlands. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(9):624-32.
113. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):305-7.
114. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj*. 1995;311(6998):171-4.
115. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Bmj*. 1993;306(6875):422-6.
116. Cecatti JG, Machado MR, dos Santos FF, Marussi EF. [Curve of normal fetal weight values estimated by ultrasound according to gestation age]. *Cad Saude Publica*. 2000;16(4):1083-90.
117. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-7.
118. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13.
119. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
120. Babson SG, Benda GI. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J Pediatr*. 1976;89(5):814-20.
121. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122-33.
122. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical

- practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-8.
123. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):353-61.
 124. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):267-79.
 125. Henrichs J, de Jonge A, Westerneng M, Verfaillie V, Franx A, van der Horst HE, et al. Cost-Effectiveness of Routine Third Trimester Ultrasound Screening for Fetal Growth Restriction Compared to Care as Usual in Low-Risk Pregnancies: A Pragmatic Nationwide Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial in The Netherlands (the IRIS Study). *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6).
 126. Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020;33(11):1906-12.
 127. Anne RP, Vardhelli V, Murki S, Deshabhotla SK, Oleti TP. Comparison of Fenton, INTERGROWTH-21st, and Population-Based Growth Charts in Predicting Outcomes of Very Preterm Small-for-Gestational-Age Neonates. *Indian Journal of Pediatrics.* 2022;89(10):1034-6.
 128. Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbotla SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤ 32 weeks. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021;34(16):2634-41.
 129. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-6.
 130. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):895-910.
 131. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S2.
 132. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):187-92.

133. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet*. 2013;382(9890):417-25.
134. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr*. 2004;4:9.
135. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):219-24.
136. Mitanhez D. [Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management]. *Arch Pediatr*. 2008;15(1):64-74.
137. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5.
138. Deorari AK, Agarwal R, Paul VK. Management of infants with intra-uterine growth restriction. *Indian J Pediatr*. 2008;75(2):171-4.
139. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):547-55.
140. Wirth FH, Goldberg KE, Lubchenco LO. Neonatal hyperviscosity: I. Incidence. *Pediatrics*. 1979;63(6):833-6.
141. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. *Pediatrics*. 1992;90(3):430-5.
142. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. *Indian Pediatr*. 2003;40(11):1063-8.
143. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med*. 1999;27(6):484-9.
144. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259-63.
145. Gagliardi L, Bellù R, Lista G, Zanini R. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F30-5.
146. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2017;176(8):1083-8.
147. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clin Perinatol*. 2004;31(3):453-73.

148. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51.
149. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(2):153-7.
150. Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC)--mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg*. 1993;3(3):139-43.