

T.C.

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**“HAFİF PREEKLAMPSİLİ PRETERM GEBELERDE BETAMETAZONUN
BİYOFİZİK PROFİL İLE UMBİLİKAL VE MİDDLE SEREBRAL ARTER
DOPPLER AKIMLARINA ETKİSİ”**

Dr. İlhan Bahri DELİBAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Metin İNGEÇ

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	v
SUMMARY.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57

ONAY

“Hafif Preeklampsili Preterm Gebelerde Betametazonun Biyofizik Profil ile Umbilikal ve Middle Serebral Arter Doppler Akımlarına Etkisi” isimli çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 24.04.2009 tarih ve 153 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 15.05.2009 tarih ve 190 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 29.05.2009 tarih ve 205 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı 12.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan, yetişmemde ve bu çalışmanın her aşamasında destek ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Metin İngeç' e,

Yüksek çalışma azmi ve yeteneğinden çok şey öğrendiğim, tıbbi ve sosyal bakış açımın gelişmesinde büyük emeği ve katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Yakup Kumtepe'ye, Çalışma titizliğiyle hem hafızamda hem de mesleki pratiğimde iz bırakacak olan değerli hocam Doç.Dr. Bünyamin Börekçi'ye,

Bilgi ve tecrübesini bana ve arkadaşlarıma cömertçe sunan değerli hocam Doç.Dr.Ragıp Atakan Al'a,

Teşrik-i mesai yapmaktan mutluluk duyduğum, her birini aile ferdi saydığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğin işleyişinde özveriyle çalışan hemşire ve personelimize,

Ve kendileri için elimden gelenin en iyisini yaparken her birinden çok şey öğrendiğim hastalarımın teşekkürü borç bilirim.

KISALTMALAR

BFP: Biyofizik profil
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
HELLP: Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanine aminotransferaz
LDH: Laktat dehidrogenaz
ARDS: Adult respiratuar distress sendromu
CW: Continuous wave
PI: Pulsatilité indeksi
RI: Rezistans indeksi
S/D oranı: Sistol/Diastol oranı
RDUS: Renkli doppler ultrasonografi
NO: Nitrik oksit
VEGF: Vasküler endothelial growth factor
MCA: Middle serebral arter
İVC: Inferior vena cava
İUGG: İntrauterin gelişme geriliği
NST: Non-stres test
ASİ: Amniyotik sıvı indeksi
VAS: Vibroakustik stimulasyon
FKH: Fetal kalp hızı
RDS: Respiratuvar distres sendromu
RR: Relatif risk
OR: Odds ratio
CI: Confidence interval (güven aralığı)
NNT: Number needed to treat
EAA: Eğrinin altında kalan alan

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, betametazonun hafif preeklampsili olgularda biyofizik parametreler ile umbilikal arter ve middle serebral arter (MCA) doppler indeks ölçümleri üzerindeki etkisinin araştırılması idi.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mayıs 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, 34. gestasyonel haftanın altındaki 40 hafif preeklampsisi tanımlı gebe, randomize prospektif olarak incelendi. Gebeliğin 20.haftasından sonra TA $\geq$ 140/90mmHg ve $<$ 160/110mmHg olan hastalar ve 24 saatlik idrarda $\geq$ 300mg ve $<$ 5g veya spot idrarda $\geq$ 1+ proteinürisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hafif preeklampsili hastalar, çalışma ve kontrol grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba randomize edildi. Çalışma grubuna rutin protokol takip edilerek betametazon uygulandı. Kontrol grubu gebelere ise, betametazon protokolü çalışma süresi bitiminde uygulanmak üzere, betametazon yerine aynı volüm ve doz aralığında plasebo olarak serum fizyolojik uygulandı. Çalışma esnasında şiddetli preeklampsisi bulgusu gelişen hastalar çalışma dışına alınarak derhal betametazon uygulandı. Betametazon veya plasebo uygulanan hastalara uygulamanın 0., 24., 48., ve 72. saatlerinde biyofizik profil skorlaması (BFP) ve umbilikal ve middle serebral arter (MCA) doppler incelemeleri yapılarak veriler kaydedildi ve analiz edildi.

Çalışma sonuçları incelendiğinde; çalışma grubumuzdaki gebelerde betametazon uygulaması sonrası 24. ve 48. ve 72. saatteki BFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Antenatal betametazon uygulamasından en sık etkilenen BFP parametreleri sırasıyla non-stres test, fetal hareket ve fetal solunum idi. Fakat söz konusu 3 parametreye bağlı düşen BFP skorlarının, maksimal etkinin görüldüğü ve betametazonun en yüksek biyolojik etkinlikte olmasının beklendiği (yarı ömür 36-54 saat) zaman aralığı olan 48. saatten sonra yükselmeye başladığı kaydedildi. Çalışmamızda betametazon uygulamasının 0., 24., 48. ve 72. saatlerinde, MCA 'ya ait PI, RI, S/D, EDV ve PSV parametrelerinde yapılan incelemede her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Umbilikal arter üzerindeki incelemede ise her iki grup arasında PI, RI, EDV, PSV parametrelerinde anlamlı fark görülmedi, fakat sadece umbilikal arter S/D oranının, betametazon sonrası 24. saatte, çalışma grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu.

Sonuç olarak betametazonun doppler parametreleri üzerinde oluşturduğu değişiklikler genel olarak değerlendirildiğinde, bu değişikliklerin, betametazonun BFP

üzerinde oluşturduğu değişikliklere göre çok düşük düzeyde olduğu söylenebilir. Bu bulgular ışığında antenatal steroid uygulaması sonrası ölçülen BFP skorlarında orta düzeyde tespit edilen düşüklüklerin (4-6 arası) fetal distres anlamına gelmeyebileceği, steroide bağlı geçici etkiye bağlı olma ihtimalinin yüksek olduğu ve bu bilginin gebeliğin geleceği üzerinde karar verme sürecinde dikkate alınması gerektiği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca, betametazon uygulamasını takiben BFP skorları düşük olarak tespit edilen hastalarda, söz konusu durumun betametazona mı yoksa mevcut fetal sıkıntıya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesinde, doppler parametrelerinin kullanılmasının, gebeliğin prognozu hakkında karar vermede doğru yöntem olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: hafif preeklampsi, betametazon, Doppler, biyofizik profil

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the effect of betamethasone on biophysical parameters and umbilical artery and middle cerebral artery (MCA) doppler indices in patients with mild preeclampsia.

Forty pregnant woman, between the ages of 18-40 years, who were admitted to Obstetrics and Gynecology Department, Ataturk University School of Medicine between May 2009 and September 2010, and diagnosed to have mild preeclampsia under 34th gestational week, were prospectively randomized and investigated in this study. Pregnant woman who had TA $\geq$ 140/90mmHg and $<$ 160/110mmHg and proteinuria of $\geq$ 300mg and $<$ 5g in 24-hour urine or $\geq$ +1 proteinuria in spot urine test were included in the study. Patients with mild preeclampsia, were randomized into two groups of 20 patients. Betamethasone was administered to the study group by following the routine protocol. Betamethasone protocol to be implemented at the end of the study period, the control group was administered the same volume of saline as placebo instead of betamethasone. Patients who developed signs of severe preeclampsia during the study period were excluded from the study and betamethasone was administered. Betamethasone or placebo-treated patients were investigated at the 0., 24., 48., and 72. hours of the application by performing biophysical profile scoring (BPP) and the umbilical and middle cerebral artery (MCA) doppler examinations after which the data recorded were analyzed.

Analysis of study results revealed that; in the study group, 24. and 48. and 72. hour BPP values showed a statistically significant decrease. The most affected BPP parameters after the administration of antenatal betamethasone were non-stress test (NST), fetal breathing and fetal movements, respectively. However, it is recorded that , decreasing BPP scores due to those 3 most affected parameters, began to increase after the 48. hour, the time interval when maximal effects were seen and the highest biological activity of betamethasone is expected to occur (half-life 36-54 h). Analysis of the PI, RI, S / D, EDV and PSV parameters belonging to the MCA at the 0., 24., 48. and 72. hours of betamethasone administration revealed no statistically significant difference between the two groups. On the analysis of umbilical artery PI, RI, EDV, PSV there were no significant difference between the groups, however; only the umbilical artery S / D ratio at the 24. hour of betamethasone administration in the study group was found to be significantly lower.

As a result, when the changes in the Doppler parameters after betamethasone administration are evaluated in general, these changes can be regarded as trivial when compared to the changes on the BFP that betamethasone incurred. In the light of these findings, we suppose that moderately decreased BPP scores, measured after administration of antenatal steroids, may not be due to fetal distress and is most likely due to the temporary effect of steroids and suggest that this information should be kept in mind in decision-making process for the future of pregnancy. We also suggest that , in patients who were detected to have low BPP scores following betamethasone administration, the use of Doppler parameters would be the right method to distinguish whether the situation is due to betamethasone or fetal distress, and thus to decide about the prognosis of pregnancy.

.

Keywords: mild preeclampsia, betamethasone, Doppler, biophysical profile

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğum yüksek perinatal mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Preeklampsi, yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle doğum indüksiyonu veya sezaryenle gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilen etyolojilerin başlıcalarındandır. Erken haftalarda doğan fetüslerin karşılaştığı en büyük sorun akciğer immatüritesine bağlı respiratuvar distress sendromudur. Anneye 24 saat arayla intramusküler olarak uygulanan 2 doz betametazonun perinatal mortaliteyi önemli oranda azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Gebeliğin erken sonlandırılması kararının alınmasında, maternal ve fetal parametrelerin dikkatli monitorizasyonu önem taşımaktadır. Fetal parametrelerden hareket, tonus, solunum, kalp hızı ve amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi ile elde edilen biyofizik profil skoru ve fetal damarların doppler incelemesi; fetüsün oksijenasyonu ve intrauterin iyilik durumunu yansıtmaktadır. Betametazonun fetüsün solunum, hareket, tonus ve kalp hızını geçici süreyle olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumda; fetüsün biyofizik profil (BFP) skorundaki bir azalma, fetüsün intrauterin sıkıntıda olduğu yönünde yanlış yorumlara yol açabilir. Bu geçici olumsuz etkilerin, fetal takip esnasında iatrojenik doğum indüksiyonu veya sezaryen kararına yol açmasını engellemek için, betametazonun bu etkilerinin başlangıç zamanının, ne kadar sürdüğünün ve hangi parametreleri ne oranda etkilediğinin bilinmesi önem arz etmektedir. Çalışma grubunu oluşturan preeklampsili gebelerde hastalığın kendisine bağlı olarak da sayılan parametrelerde bozulmalar görülebilmektedir. Preeklampsili hastalarda betametazonun biyofizik profil skoru ve doppler parametreleri üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, betametazonun hafif preeklampsili olgularda biyofizik parametreler ile umbilikal arter ve middle serebral arter (MCA) doppler indeks ölçümleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Gebeliklerin yaklaşık %12-22'sinde hipertansif hastalık görülmektedir (1,2). Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (3):

- 1.Gestasyonel Hipertansiyon
- 2.Kronik Hipertansiyon
- 3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- 4.Preeklampsi
- 5.Eklampsi

1.Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Dolayısıyla nihai tanıya postpartum varılmaktadır.

2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

- 1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması,
 - 2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
 - 3- İlk defa 20. gebelik haftasından sonra tanı alan hipertansiyonda, postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (4).
- Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (5).

3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25' den fazlasında süperempoze preeklampsi görülür (6). Ayrıca bu hastalarda plasenta dekolmanı riski de belirgin olarak artmıştır (6).

4. Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma bağlı olarak azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Chesley (1985), proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu ve yokluğunda preeklampsi tanısının sorgulanması gerektiğini vurgulamıştır (4).

Preeklampsi tanı kriterleri

-20. gebelik haftasından sonra, daha önceki kan basıncı ölçümleri normal olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

-24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı (7).

Kan basıncındaki günlük değişimler, ikinci ve erken üçüncü trimesterde kan basıncının düşmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampsi olarak değerlendirilmesine yol açabilir (4).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Group'a göre diastolik kan basıncı, sesin kaybolduğu değerdir (Korotkoff faz V). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1.5 katı). Kan basıncı, hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (3).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri, dipstik veya sulfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1'den fazla proteinüri olması, patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (7). Dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu nedenle 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (3). Preeklampsi, zaman zaman renal damarlarda spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üzerinde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür, proteinüri miktarını değiştirebilir (8).

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur (9). Preeklampsi hastalarında, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem gelişir. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin gebelerde %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur (10). Ödem, birçok normal gebe kadında da görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (4).

5. Eklampsi

Preeklampşik kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (7). Mattar ve Sibai (2000), 399 eklampşik hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında major komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defisit ve aspirasyon pnömonisi, %6 dissemine intravasküler koagölasyon (DİK), %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (11).

PREEKLAMPSİ RİSK FAKTORLERİ (7)

- 1- Önceki gebelięinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- 2- Nulliparite
- 3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- 4- oęul gebelik
- 5- Kronik hipertansiyon
- 6- Kronik renal hastalık
- 7- Genetik (anne ve/veya kız kardeřte preeklampsi öyküsü varsa risk artar.)
- 8- Diabetes mellitus
- 9- Antifosfolipid sendromu
- 10- Non-immün hidrops fetalis
- 11- Gestasyonel trofoblastik hastalık

Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsinin etyolojisi bilinmemekle beraber araştırmalar plasenta üzerine yoğunlaşmıştır. Preeklampside trofoblast invazyonunun tam olmadığı görölmektedir (12-15). Bunun ötesinde hipertansiyonun şiddetinin trofoblast invazyonunun derecesiyle korele olduğu düşünölmektedir (16). Yakın zamanlı bir çalışmada gösterilen preeklampsi şiddetinin artmasıyla serum östrojen seviyelerindeki tedrici azalma da, preeklampside plasental steroidogenezdeki bozulmayı işaret etmektedir (17).

Preeklampsili gebelerde hipertansiyona eşlik eden hemokonsantrasyon mevcuttur (18). Damarsal reaktivitedeki değişimlerin prostaglandinlerce yönetildiği düşünölmektedir (19, 20). Prostaglandin, nitrik oksit gibi vazodilatörler ile tromboksan A2, endotelin gibi vazokonstriktör ajanlar arasındaki etkileşim sonucunda preeklampside görölen yoğun vazospazm gelişmektedir. Vazospazm ve hemokonsantrasyon damar içi hacimde küçölmeye yol açar. Kapillerlerden gerçekleşen kaçak ve azalmış kolloid onkotik basınç sonucunda, bu kadınlara

damar içi boşluğu genişletmek için yapılacak yoğun sıvı tedavisi, pulmoner kapiller wedge basıncının artmasına hatta pulmoner ödeme yol açabilir (21). Preeklampside özellikle şiddetli formda, pek çok hematolojik değişiklik meydana gelebilmektedir. HELLP sendromunun bir parçası olarak hemoliz ve trombositopeni bunlardan bazılarıdır. Bu hastaların hematokrit değerlendirmelerinde hemoliz ve hemokonsantrasyon hesaba katılmalıdır. Bunun dışında AST, ALT, LDH yükselmesi, hiperbilirubinemi sık karşılaşılabilen laboratuvar değişiklikleridir. Preeklampsili kadınlarda vazospazmın sonucu olarak normal gebede beklenen glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı artışı ve serum kreatinin düşmesi gerçekleşmeyebilir. Hemokonsantrasyona ve azalan renal kan akımına bağlı oligüri (24 saatte 500cc'den az idrar çıkışı) görülebilir (4). Preeklampside plasentada normal gebe plasentasına göre tüm alanlarda azalmış kan akımı varlığı 3 boyutlu doppler ile gösterilmiştir (22). Uteroplasental kan akımındaki bozulmalar veya plasental infarktlar; fetal gelişme geriliği, oligohidramnios, plasenta dekolmanı ve antenatal takipte güven vermeyen fetal duruma yol açabilir.

PREEKLAMPSİ SINIFLAMASI

Preeklamps, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

Ağır Preeklamps Kriterleri (7)

- 1- En az 6 saat arayla ölçülen kan basıncında, sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi
- 2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle +3 ya da daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
- 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda ya da hemoraji saptanması)
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrı
- 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
- 8- Trombositopeni
- 9- Fetal büyüme geriliği

Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampşik olarak değerlendirilir (4).

Renal tutulumun ağır olduğu durumlarda, renal arter vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Plazma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampşik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir (4). Proteinüri, preeklampşik

hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar. Ferrazzani (1990), hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığını göstermiştir (23).

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt, bazen de subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir (4).

Trombositopeni ise endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle gelişmektedir (4). Mikroanjiopatik hemolize bağlı olarak hemoglobinem, hemoglobini ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir.

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (4).

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir (24).

PREEKLAMPSİNİN KOMPLİKASYONLARI

1-Fetal Komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm (plasenta dekolmanına bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

2-Maternal Komplikasyonlar: Konvulsiyon, akut renal kortikal nekroz, akut renal tübüler nekroz, kalp yetmezliği, laringeal ödem, pulmoner ödem, adult respiratuar distress sendromu (ARDS), intrakranyal kanama, kortikal körlük, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, DİK, HELLP sendromu (25).

PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ

Temel Prensipler:

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

Bu olayda biri anne diğeri fetus olmak üzere iki hasta vardır. Doğum; tek ve kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetus açısından değerlendirildiğinde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından

bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Annenin tehlikede olduğu ağır preeklampitik gebelerde, fetüsü düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Hafif preeklampitik gebelerde ise, fetüsü düşünerek, hastalığın şiddetlenebileceğini unutmadan yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler; yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Hastanın klinik ve laboratuvar durumunun bütün detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir (26).

Hafif Preeklampside Yönetim:

- Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir.
- Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir.
- Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.
- 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.
- Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir.
- Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir.
- Antihipertansif tedaviye gerek yoktur.
- Antenatal takipte:
 - Evde (ya da hastanede) her gün kan basıncı ölçümü
 - Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi
 - Haftada bir kere, kanda ürik asit, AST, ALT, bilirubin ve tam kan sayımı
 - Fetüsün gelişimi, amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir.

Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.

- Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

ANTENATAL TAKİPTE KULLANILAN YÖNTEMLER

1.DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler Ultrasonografinin Tarihçesi

‘Doppler etkisi’ dalga kaynağı ile gözlemci arasında göreceli bir hareket varlığında, geri dönen dalgaların frekansında izlenen değişiklikler olarak tarif edilir. Kaynakla gözlemci arasındaki mesafe azaldığında frekans artarken, mesafe arttığında frekans azalır. Bu fenomen adını, kendisini keşfeden ve 1843’teki yayınıyla duyuran Avusturya’lı fizikçi Christian Andreas Doppler’den almıştır (27). Başlangıçta daha çok astronomi bilimine hizmet vermiş fakat en yaygın kullanımını günümüzde tıp alanında bulmuştur. Doppler ultrasonografinin ilk obstetrik uygulaması fetal kalp hareketlerinin tespit edilmesinde olmuştur (28). Doppler velosimetrisinin ilk obstetrik uygulamaları ise FitzGerald ve Drumm ile MacCallum ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (29,30). Böylece daha önce ulaşılmaması mümkün olmayan fetal hemodinaminin non-invazif olarak incelenmesinin yolu açılmıştır.

Doppler Ultrasonografinin Fiziği

Doppler teknolojisini etkin kullanmak için temel prensiplerinin iyi bilinmesi gerekir. Ses, katı ve sıvı ortamlarda basınç dalgaları olarak iletilen mekanik bir enerjidir ve ortamda oluşan titreşimden kaynaklanır. Ses, katılarda sıvılardan, sıvılarda gazlardan daha hızlı hareket eder. Bu iletim üç boyutludur. Kaynağından çıkan ses dalgaları, yüksek ve düşük basınç içeren hareket eden yüzeylerdir. Bu yüzeylere dalga formu adı verilir. Bir dalga formunun şekli, kaynağının ya da yansıdığı yüzeyin şekline bağlıdır. Doppler ultrasonda saçılan dalgalar, yansydıkları eritrositlerin yüzeylerinin formunda, yani küreseldir. Ses dalgasının bir ortamda, birim zamanda konumunu değıştirme süratine sesin iletim hızı, bu hareketin yönü belli ise buna da sesin hızı (velosite) denir. Tanısal ultrasonografide sesin iletim hızı, dokudan geri dönen eko zamanıyla birlikte doku derinliğinin hesaplanmasında kullanılır. Basınç dalgasının bir sıkıştırma ve seyreltme siklusuna sesin dalga boyu denir. Dolayısıyla ardışık iki basınç dalgasının tepe ve tabanı arasındaki mesafedir. Bir saniyede oluşan siklus sayısına ise frekans denir. Dalgaboyu formülde görüldüğü gibi frekansla ters orantılıdır.

$$\lambda = c / f$$

λ :dalgaboyu, c:ses hızı, f:frekans

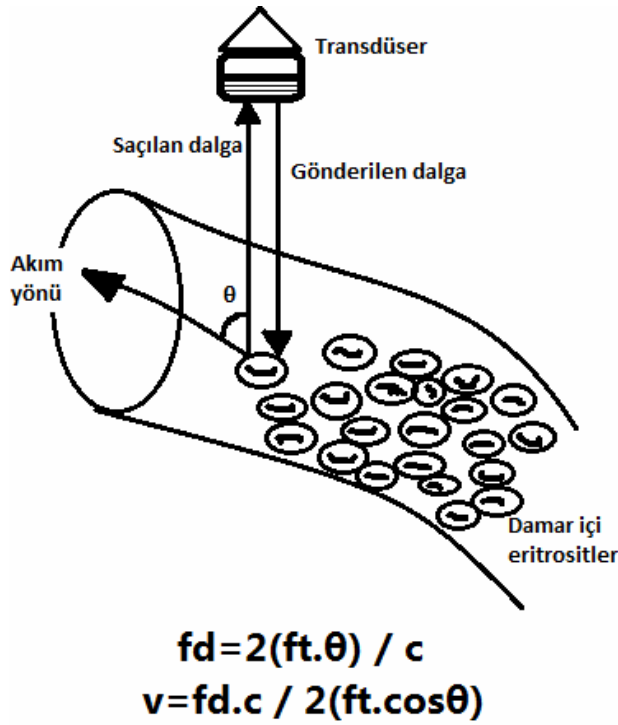
Dalga kaynağı, yansıtıcı yüzey veya dalgayı alandan, herhangi birisi hareketli olabilir. Klinik doppler ultrasonografide dalga kaynağı ve alıcı, aynı transdüserde sabit farklı

kristallerdir. Yansıtıcı yüzey, damarlardaki kırmızı hücrelerdir ve hareket ederek katedilen mesafeyi değiştirirler.

Doppler yöntemi, gözlemci ile incelenen yüzey arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesidir. Sabit frekanslı transdüserden gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında dönen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri, doppler değişim frekansını, yani gönderilen ve alınan frekans arasındaki farkı ölçerler. Bu fizik kuralının tıpta uygulanmasıyla kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem olan doppler ultrasonografi kullanılmaya başlamıştır (31). Frekans değişikliğinin miktarı; sesin hızına, yansıtıcı ve kaynağın birbirlerine göre izafi hızlarına ve kaynağın frekansına bağlıdır. Hem kaynakla yansıtıcı, hem de yansıtıcı ile alıcı arasındaki izafi hızlar; doppler kaymasında hesaba katıldığından, alıcıda iki kat büyüklükte frekans farkı oluşur (**Şekil 1**).

Doppler kayması şu formülle gösterilir: $f_d = 2(f_t \cdot \theta) / c$ $v = f_d \cdot c / 2(f_t \cdot \cos\theta)$
 f_d = Doppler kayması frekansı θ = ses dalgası demetinin açısı v = kaynağın hızı
 c = ortamdaki ses hızı f_t = gönderilen ses dalgasının frekansı

Doppler kayması frekansı, denklemde görüldüğü gibi, transdüser frekansı ile doğru orantılı olup, belli hızdaki bir objeye ses demeti gönderen transdüserdeki frekans ne kadar büyükse, duyarlılık o kadar fazladır (32,33).



Şekil 1. Doppler kayması frekansını etkileyen faktörler

Renkli (Color) Doppler

Doppler eğrisi: Doppler spektrumu; spektral bandın genişliği, doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik ve end-diastolik hızlar tarafından belirlenmektedir. Eğrinin sol tarafı sistol başlangıcına, sağ tarafı end-diastolik akıma karşılık gelmektedir. Spektrum analizi, bir veya iki kalp siklusu arasında değerlendirilmektedir. Doppler spektrumunun şekli, üzerinde çalışılan organın lokal kanlanma bulgularını yansıtmaktadır. Günümüzde obstetrik doppler eğrisinin analizi için niceliksel ölçüm teknikleri yerine, niteliksel değerlendirme olanağı veren farklı indeksler kullanılmaktadır. Bunun temel sebebi ise niceliksel ölçümlerin doğrudan açığa bağımlılık göstermeleri, buna karşı niteliksel indekslerin ise açıdan bağımsız olarak kullanılabilmesidir. İndekslerin kullanımı sırasında tüm indekslerin açıdan bağımsız farzedilerek doppler prensiplerine aykırı olarak ölçüm yapılması, klinik pratikte hatalı ölçümlere yol açarak standartların bozulmasına, özellikle bilimsel araştırma için yapılan ölçümlerde büyük hata ve sapmalara yol açabilir. Formülde de görüldüğü gibi iletilen ses demeti ile damar arası açı artırıldığında, doppler kayması da o oranda azalmaktadır. Açı 60 dereceyi aştığında doppler kayma frekansı %50' den fazla azalmaktadır. Bu bakımdan, doppler açısının değerlendirilen damara en fazla 60 derece ile düşürülerek ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Akımın Değerlendirilmesi

Doppler ultrasonografinin temel kullanım fonksiyonu akımın varlığı ve yönünün saptanmasıdır. Basit CW (continuous wave) doppler yönteminden, renkli dupleks doppler yöntemine kadar tüm doppler yöntemleriyle akım varlığı saptanabilir. Renkli doppler yönteminin önemli bir avantajı, B-mod ile gösterilemeyecek küçüklükteki damarların yerlerinin, lümenlerindeki akımın renkli kodlanması sayesinde belirlenebilmesi ve istenilen ölçümün gerçekleştirilmesine olanak vermesidir (34). Doppler ultrasonografinin kantitatif verileri, akım hızı ve akan kanın volümüdür. Akım hızı doppler eşitliği formülünden hesaplanır. Akım volümü ise, bir damar kesitinden değişik hızlarda akan kanın tamamını temsil etmesi nedeniyle, lümendeki tüm farklı hızlar ölçülebilirse, şu eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\text{Akım (cm/sn)} = \text{Ortalama hız (cm/sn)} \times \text{kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}$$

Alınan kesit yüzeyinin sistol ve diastolde değişmesi, her zaman dairesel olmaması ve ortalama hız hesaplama yöntemlerinin hata paylarının yüksekliği, akım volümü ölçümünün sensitivitesini azaltır. Bu nedenle doppler ultrasonografideki akım volüm değeri çok

güvenilmemesi gereken bir hesaplamayı ifade eder. Doppler ultrasonografide, impedansın değerlendirilmesi için yapılan hesaplamalar önemli bir yer tutar. İmpedans; akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı olup, doppler spektrumundan değerlendirilebilmektedir. Bunun için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açısız düzeltmeye ve damar çapı ölçümlerine gerek göstermeden doppler spektrumu üzerinde hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. Pratikte en sık kullanılan indeksler; rezistans indeksi (RI), sistol/diastol oranı (S/D) ve pulsatilite indeksi (PI) olup, bu indeksler sayesinde impedansın yarı-kantitatif değerlendirmesi sağlanabilmektedir (35,36,37).

Sık Kullanılan İndekslerin Tarifi

Pulsatilite indeksi (PI): $(A-B/C)$ Kardiyak siklus sırasında sistol ve diastol arası akım farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. İlk olarak Gosling ve King tarafından tarif edilen açıdan bağımsız bir indekstir (38) (**Şekil 2**).

A: Maksimal akım eğrisinin sistolik piki

B: End-diastolik maksimal akım

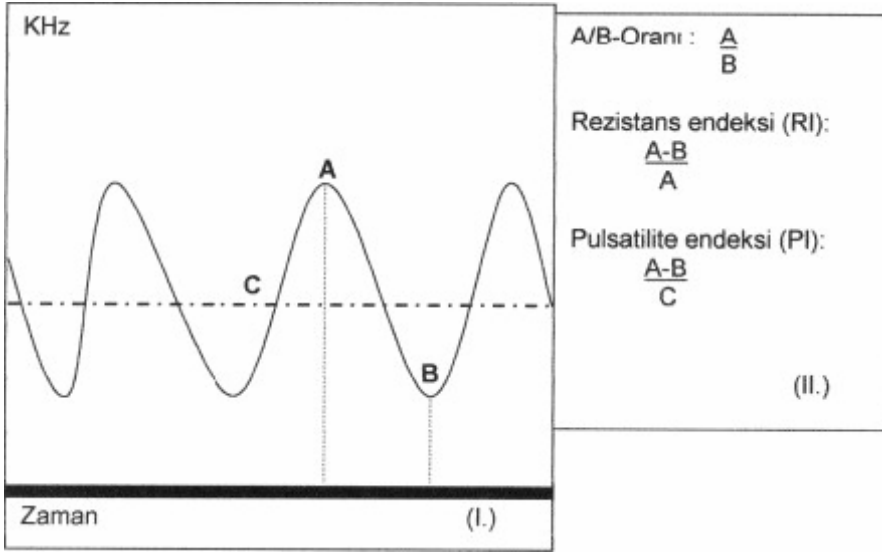
C: Maksimal akım eğrisinin zamansal ortası

Rezistans indeksi (RI): $(A-B/A)$ RI, pulsatilitenin açıdan bağımsız bir diğer ölçütüdür. Burada S, pik sistolik akımdaki frekans kaymasına, D, end-diastolik akımdaki frekans kaymasına karşılık gelmektedir. İlk olarak Pourcelot tarafından bildirilmiştir (39).

Sistol/Diastol (S/D veya A/B) oranı: Maksimum sistolik pik frekans kayması (S) ve end-diastolik frekans kaymasının (D) birbirine oranı olan bu ölçüt, Stuart ve arkadaşları tarafından tarif edildiği zamandan beri klinik pratikte oldukça sık kullanılmaktadır (40).

Açıdan bağımsız analiz için tarif edilen birçok yarı-kantitatif indeks arasında sadece S/D veya A/B oranı, RI ve PI kadar yaygın kabul görmüştür (41). End-diastolik frekans kaymasındaki varyasyonlar dalgaformunun en güvenilir bileşeni olduğundan Maulik ve arkadaşları farklı bir parametre olarak D/A oranını önermiştir (42). Bu oranda end-diastolik frekans kayması, kardiyak siklusun maksimum frekans kayması dönemi (A) ile normalize edilmektedir.

Şekil 2. Kardiyak siklusta Doppler eğrisi



S/D, RI ve PI indekslerinin gerek farklı, gerekse aynı uygulayıcı tarafından oluşturulan hata payları düşüktür. Obstetrik incelemede, dupleks doppler ultrasonografide bu oran %10'dan azdır. Transvajinal renkli doppler içinse %7-10 kadardır (43,44). Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanılması başlangıçta daha invazif yöntemlerle yapılan, kan akımının non-invazif olarak ölçülmesini sağlamıştır. Kantitatif hacim ölçümlerinde keskinlik, hesaplamalara bir çok değişkenin girmesi nedeniyle azdır ve bu nedenle yaygın kabul görmemiştir. Kantitatif akım ölçümlerindeki metodolojik yanlışları gidermek için maksimum frekans çalışmaları gündeme gelmiştir. Doppler-değişimli frekansların değerlendirilmesi daha kolaydır ve düşük inter ve intra observer değişkenlikle beraberdir (45).

Dalga formunun şekli, arterde kan akımının pulsatil şeklini göstermektedir. Fetal kardiyak kontraksiyon basınç şeklinde bir kuvvet yaratarak aorta ve umbilikal arterdeki eritrositleri etkiler. İleriye doğru yüksek basınç farkı oluşturulur ve eritrositler hızlıca akselere olarak umbilikal arter dalga formunun artan eğimini oluşturur. Kalpten uzaklaştıkça akselerasyon azalarak kaybolur ve kan, en yüksek sistolik velositeye ulaşır ve sonra deselere olarak dalga formunun azalan eğimini oluşturur. Akım velosite dalgaformları; kan velositesi ve vasküler impedansı gösterir. Gerçek velositenin elde edilmesi ultrason akımı ile kan akımı arasındaki açının sıfır dereceye yakın olmasına bağlıdır. Açı arttıkça kan velositesi daha düşük ölçülür.

Bu nedenle yukarıda tarif edilen açıdan bağımsız üç indeks sık kullanılmaktadır. Pratikte umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bu üç indeksten birinin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda, özellikle diyastolik akımın olmadığı veya tersine döndüğü durumlarda pulsatilite indeksin kullanılması uygun olmaktadır. Bu üç indeks, vasküler rezistanstan farklı olan vasküler impedans hakkında da bilgi verir (46). İmpedans değerinin rezistanstan daha geniş anlamı vardır ki bu ölçüt; vasküler rezistans, preload, kalp hızı ve kardiyak kontraktiliteye bağlıdır.

Doppler ultrasonun obstetrikte kullanılmaya başlanmasıyla birçok fetal damar için normal dalga formu paternleri tanımlanmıştır (29). Fetal kan akımı; fetal solunum hareketleri, kalp hızı akselerasyonu ve deselerasyonu, plasental impedans ve değişik damar yataklarının sempatik uyarısı gibi birçok faktör tarafından belirlenir. Fetal kan akımının velosite dalgaformlarının ölçümü, incelenen damarın lokalizasyonuna bakılmaksızın fetal inaktivite esnasında yapılmalıdır.

Kantitatif bilgiler: Açı düzeltimi ile ölçülen doppler kayma frekansı, akım hızı yanında, spektral alanın dikkate alınması ile akım miktarı konusunda kantitatif bilgiler vermektedir (**Şekil 1**). Akım hacim ölçümlerinin, açıdan bağımsız yarı-kantitatif parametreler (PI, RI, S/D) kadar sık kullanılmamaların sebebi; açının belirlenmesindeki hatalar, filtrelerin etkisi, gerçek ortalama frekansın tahminindeki sapmalar ve hesaplamaların yapılabilmesi için gerekli olan düzgün damar kesit yüzey alanının tespitindeki problemleri beraberinde getirmeleridir. Bu bakımdan, günümüzde fetal anemide kordosentezlerin %70' e kadarını gereksiz hale getiren middle serebral arter akım hızlarının cm/s cinsinden kullanımı haricinde, etkinliği kanıtlanmış ve yaygın kullanım bulmuş başka bir kullanım alanı bulunmamaktadır (47,48). Gerçek-zamanlı (real-time) ultrason incelemesi esnasında, akım ve hıza ait bilginin renk kodu olarak B-mod incelemedeki damar görüntüsünün içine yerleştirilmesi ile “Renkli Doppler Ultrasonografi” (RDUS) elde edilmektedir. RDUS, akım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir. Bu nedenle klinikte tek başına değil, spektral analiz ile beraber kullanılır. Dupleks dopplerden tek farkı, damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yönteme “Renkli Dupleks Doppler” ya da kısaca “Renkli Dupleks” ismi de verilmektedir (49).

Fetomaternal Dolaşım Fizyolojisi

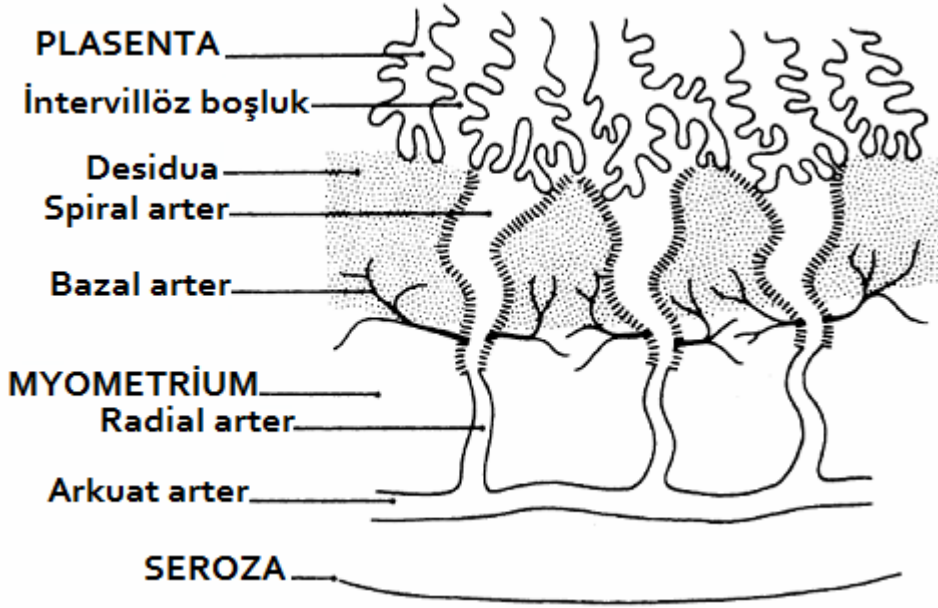
Gebelik; yüksek akım, düşük rezistansla sağlanan kardiyovasküler homeostazın hüküm sürdüğü bir süreçtir. Kardiyak output, gebeliğin başından itibaren artar ve 20-24. gebelik haftasında, gebelik öncesi değerinin %30-50' si oranına yükselir. Bundan sonra hafif

azalır veya değişmeden doğuma kadar aynı seviyede kalır (50,51). Ayrıca anjiotensin II, α -agonistler ve vazopressin gibi bazı vazokonstriktör ajanlara duyarlılık da azalır (52-54). Bu hemodinamik değişiklikler uteroplental ve fetoplental dolaşımın devamlı gelişimi için gereklidir. Bu dolaşım sistemlerinin herhangi bir noktasındaki gelişimin sekteye uğraması, fetüsün oksijen ve besin tedarikini engelleyerek fetal gelişimin yeniden programlanmasına, dolayısıyla intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir. Dolayısıyla, uteroplental ve fetal hemodinami üzerine yapılan incelemeler, klinikte birincil öncelik taşımaktadır. Bu anlamda elektronik fetal kalp hızı monitorizasyonu ve biyofizik profil skorlaması klinikte kullanılmakta olan testlerdir. Bunlara daha sonra eklenen doppler incelemesi gebelikle ilişkili pek çok bozukluğun tanınmasına olanak sağlamıştır.

Uterin Dolaşım

Uteroplental Dolaşımın Fonksiyonel Anatomisi

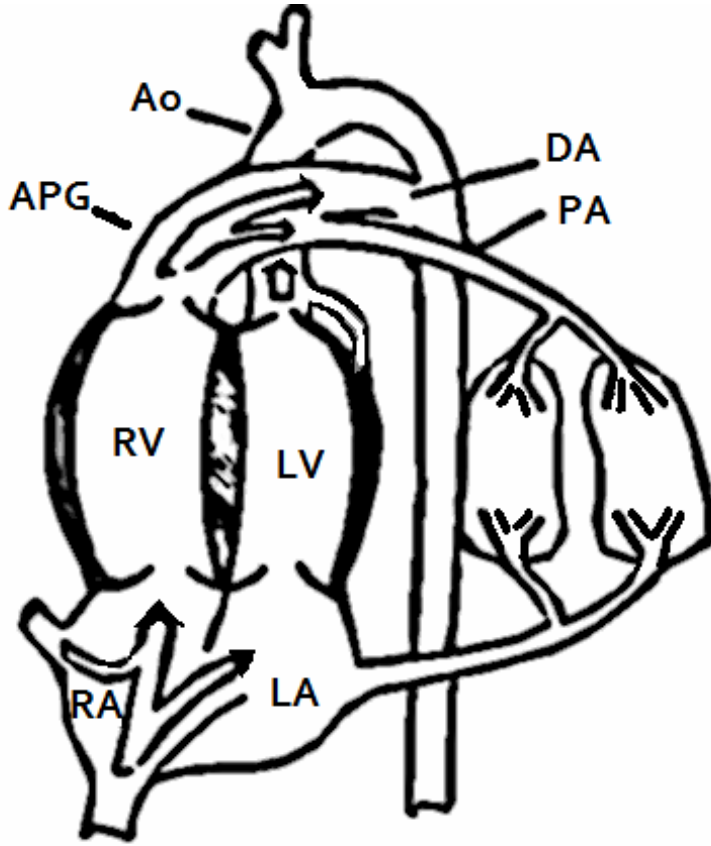
İnternal iliak arterden çıkan ana uterin arter; internal servikal os seviyesinde, desendan (servikal) ve asendan (korporal) dallara ayrılır. Kıvrımlı asendan uterin arter, arkuat arterler adı verilen myometriumun 1/3 iç kısmına kadar giden yaklaşık sekiz dal verir (55,56). Bunlardan çıkan radial arterler uterin mukozaya kadar uzanır. Uç dallar olan spiral arterler ise mukozanın siklik değişikliklerinden etkilenir. Normal gebelikte trofoblastik hücreler spiral arterlerin lümenine girerek endotelle kısmen yer değiştirir ve endometriuma kadar uzanır. Üçüncü ayın sonunda işgalci trofoblast elastik laminayı yok etmeye başlar ve spiral arterlerin myometrium içindeki düz kas tabakasıyla yer değiştirir. Böylece maternal arterlerin rahatlıkla intervillöz boşkuğa kan pompaladığı düşük rezistanslı bir vasküler sistem ortaya çıkar (**Şekil 3**). Trofoblastların spiral arterleri işgalindeki aksamalar, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili bulunmuştur (57,58). Bu mekanizmanın doğru yürümesinde steroid hormonlar (estradiol, progesteron), vazoaaktif ajanlar ve büyüme faktörleri (nitrik oksit (NO), vasküler endothelial growth factor (VEGF)) rol oynamaktadır (59-63).



Şekil 3. Normal gebelikte uteroplacental arterlerin gelişimi.

Fetal Dolaşım

Fetal yaşamda oksijen plasenta vasıtasıyla taşınır. Maternal arteriyel kanla fetal umbilikal venöz kan arasındaki parsiyel oksijen basınç gradyenti 60 mmHg civarındadır. Oksijenden nispeten zengin olan umbilikal kanla, fetal sistemik kan karıştığında fetal kandaki oksijen oranı daha da düşer. Düşük arteriyel oksijen konsantrasyonuna rağmen fetüs oksijensiz kalmamaktadır çünkü getirilen oksijenin 1/3' ünden fazlasını kullanmaz (64). Pulmoner arterle aorta arasındaki duktus arteryozus isimli geniş bağlantının varlığı, fetüsün aorta ve pulmoner arterindeki basıncı hemen hemen eşit hale getirir (**Şekil 4**). Benzer şekilde foramen ovale de atriumlar arası basıncı eşitler. Dolayısıyla sağ ve sol ventriküllerin dolum basınçları neredeyse aynı kalır ve iki ventrikül erişkindekinin tersine, paralel olarak çalışırlar. Sol ventrikülün pompaladığı daha yüksek oksijen konsantrasyonu barındıran kan asendan aortadan üst organlara, tercihen beyne gönderilirken; sağ ventrikülün pompaladığı kan duktus arteryozus ve desendan aorta vasıtasıyla alt organlara ve plasentaya gönderilir (**Şekil 4**).

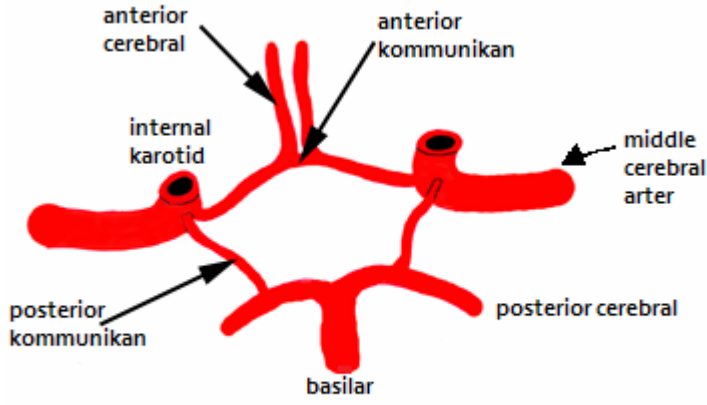


Şekil 4. Fetal kalp. Ao aorta; APG ana pulmoner gövde; DA duktus arteryozus; PA pulmoner arter; RA sağ atrium; LA sol atrium; LV sol ventrikül; RV sağ ventrikül.

Fetüsün en yüksek oksijen konsantrasyonu bulunan kanını taşıyan umbilikal ven ise, kanını hepatik mikrodolaşıma ve fetal hayata özgü, karaciğeri bypass geçerek inferior vena cava'ya (IVC) açılan damar olan, duktus venozusa dağıtır. Böylece oksijenden zengin kanın tamamen fetal karaciğerden geçişi, dolayısıyla oksijenden fakirleşmesi önlenmiş olur. Umbilikal ven ve duktus venozus, fetal sıkıntı durumunda umbilikal vendeki kanın dağılımındaki değişimin gösterilmesinde doppler çalışmalarında tanısal öneme sahiptir (65-67).

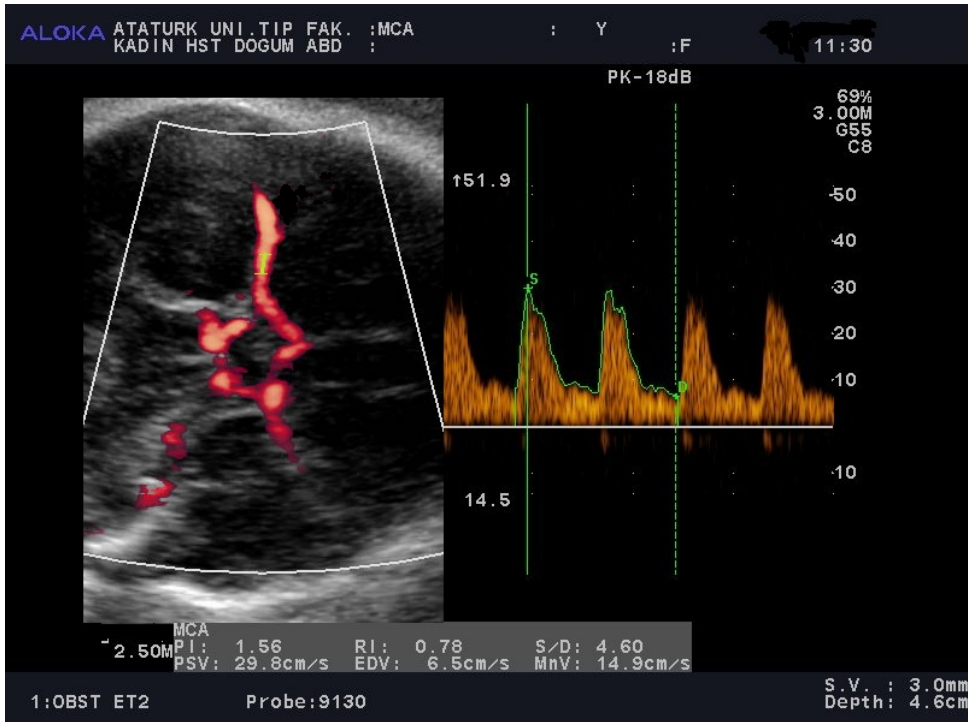
Willis Poligonu

Bu anatomik çember, önde; internal karotid arterin dalı olan ve anterior kommunikan arterle birbirine bağlanan iki adet anterior cerebral arter, arkada ise; basilar arterin dalı olan ve posterior kommunikan arterle birbirine bağlanan iki adet posterior cerebral arter tarafından oluşturulur (**Şekil 5**). Bu iki arter ve internal karotid arterin lateral kolu olan middle serebral arter (MCA) her iki serebral hemisferin kanlanmasını sağlar. Bu arterlerin her birinin değişik akım velosite dalgaformları vardır (68,69).



Şekil 5. Willis Poligonu

MCA; bulunması kolay olması, üzerinde çalışma tekrarlanabilirliği yüksek olması ve beyin koruyucu etkiyi iyi yansıtması nedeniyle fetal serebral dolaşımı değerlendirmede tercih edilen damardır (70) (**Şekil 6**). Ayrıca ultrason dalgası ile kan akımının yönü arasında sıfır derece açıyla kolaylıkla çalışılabilir ve kan akımının gerçek velositesi elde edilebilir. Gebeliğin 15 ila 20. haftalarında MCA'nın pulsatilite indeksi daha düşükken; ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başında daha yüksektir (71). Erken ve geç gebelikte düşen bu arterdeki PI değerleri gebeliğin bu dönemlerinde beyindeki artmış metabolik ihtiyaçlara bağlı olabilir (72).



Şekil 6. Middle serebral arterin doppler yöntemiyle değerlendirilmesi.

Akut stres durumu hakkında bilinen çok şey olmasına rağmen, kronik stres daha çetrefilli ve bilinmeyenli bir durum olmayı sürdürmektedir. Fakat iyi bilinen mekanizmalardan biri şudur ki; kronik oksijen kıtlılığında, fetüsün kan akımı distribüsyonu yeniden düzenlenir ve beyin, kalp gibi hayati organları besleyen damarlarda vazodilatasyon meydana gelir (73-79). Bu mekanizmanın beyinde meydana gelmesine ‘brain sparing effect’ ya da ‘beyin koruyucu etki’ denir. Serebral vasküler yapıların vazodilatasyonu ile impedans düşer ve fetusun beynine oksijen ve besin taşınması devam eder. Kan akımındaki bu artış, MCA doppler incelemesine PI’ nın düşmesi olarak yansır. İUGG olan fetuslarda PI’nın normalin altında olması kötü perinatal sonuçla ilişkilidir (80). Beyin koruyucu etki kaybolmuşsa bu, fetusun kritik durumda olduğunu ve fetal ölümün yaklaşmış olduğunu gösterir.

Umbilikal-Plasental Dolaşım

Gestasyon ilerledikçe ve fetal ağırlık arttıkça, toplam umbilikal kan akımı artmaktadır. Söz konusu miktarın term fetüste, doppler yöntemiyle yapılan ölçümler sonucunda, 120 ml/kg olduğu bildirilmiştir (81,82). Fetüse giden umbilikal kan, belli bir güven aralığında gönderilmektedir. Umbilikal kan akımı ve oksijen miktarı akut olarak ancak %50-60’ tan fazla azaltıldığında fetal aerobik metabolizma bozulmaktadır (83,84). Umbilikal kan akımı günler veya haftalar boyunca %35-40 oranında azaldığında ise fetal büyüme normal değeri olan %4’ten %2’ ye düşmektedir (84). Dolayısıyla uzun vadede umbilikal kan akımı dar bir güven aralığına sahiptir (84,85). Uterusa oksijen sağlanması; uterin kan akımı ve maternal kandaki oksijen miktarına bağımlı iken, plasentadan fetüse oksijen sağlanması; umbilikal kan akımı ve umbilikal vendeki oksijen miktarına bağımlıdır. Genel olarak uterin kan akımını maternal sebepler etkilerken (hipotansiyon, İVC obstrüksiyonu, anemi, hipotansiyon) umbilikal kan akımı anlamlı ölçüde etkilenmez. Fetal durumlar ise esas olarak umbilikal kan akımının miktarını etkilerken (umbilikal kord basısı, hemoraji), umbilikal venöz oksijen miktarını da etkileyebilir (anemi, polisitemi) (86). Fetüse giden oksijen miktarının; deneysel olarak anneye düşük oksijen konsantrasyonlu hava verilerek (87), uterin (88,89) veya umbilikal (64) kan akımlarını azaltarak, fetal hemoraji oluşturularak (90), fetal hemoglobin konsantrasyonunu değiştirerek (87,91) veya hemoglobinin oksijene afinitesini değiştirerek (92,93) azaltılabileceği gösterilmiştir.

Umbilikal Arter Doppler Akım Velositesini Etkileyen Faktörler

1. Gestasyonel yaş: ilerledikçe end-diastolik akım velositesi (EDAV) artar (94).
2. Fetal kalp hızı: düştükçe EDAV azalır (95,96).
3. Fetal solunum hareketleri: ölçümler arası varyabiliteyi artırır (97).
4. Ölçüm Yeri: EDAV; umbilikal kordun fetal abdomene insersiyon bölgesi yakınında, plasentaya insersiyon bölgesine göre daha yüksektir (98).
5. Kullanıcı deneyimi: arttıkça güvenilirlik artar (99).
6. Umbilikal arter çapı: düştükçe (vazokonstriksiyon) EDAV artar (100).
7. Pulsatil akıma karşı impedans: arttıkça EDAV artar (100).
8. Mikrodolaşım içindeki damar rezistansı: arttıkça EDAV azalır (100-102).
9. Doppler insonasyon açısı: 45 derece altında iken idealdir (103).

2.FETAL BİYOFİZİK PROFİL SKORLAMA

Fetal biyofizik profil (BFP), antepartum fetal takip için önemli bir metottur. İlk olarak Manning ve arkadaşları tarafından 1980 yılında tarif edilen BFP skoru; fetal tonus, hareket, solunum ve non-stres testin (NST) oluşturduğu, dört akut veya kısa vadeli değişkenin ve amniyotik sıvı volümünün oluşturduğu bir kronik veya uzun vadeli değişkenin bir araya gelmesinden elde edilir (104).

Fizyoloji

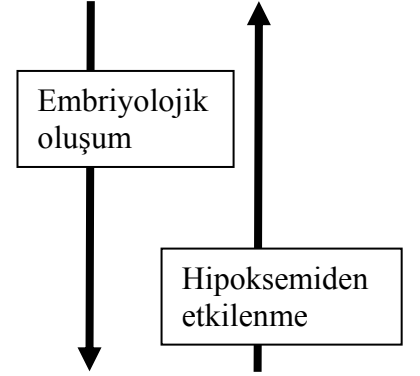
Yukarıda bahsedilen 5 BFP parametresinin her biri fetal merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenir. Fetal merkezi sinir sistemi, kandaki oksijen seviyesine yüksek oranda duyarlı olduğundan, söz konusu biyofiziksel değişkenler fetüsün oksijenasyon durumundan doğrudan etkilenir (104).

Dört kısa vadeli değişken, fetal hipoksemiye beklenildiği gibi yanıt verir. Fetal hayatta en erken oluşan BFP parametresi, fetal asfiksi varlığında en son ortadan kaybolur. Erken intrauterin gelişimde, korteksteki fetal tonus merkezi 7-8. gestasyonel haftada işlev görmeye başlar. Bunu 9. haftada fetal hareketlerin ortaya çıkışı takip eder. Fetal solunum 20.-21. haftalarda düzenli hale gelirken, hipotalamus ve medulla oblongata tarafından kontrol edilen fetal kalp hızı reaktivitesi ikinci trimester sonlarında ortaya çıkar. Hipoksemiye ani

yanıt olarak fetüs, enerjiyi korumak ve oksijen tüketimini en aza indirmek için aktivitesini azaltır. Böylece fetal hareketlerde azalma ve bununla doğrudan ilişkili olarak fetal kalp hızı akselerasyonları oluşur. Klinik çalışmalar doğrulamıştır ki; hipoksemi ilerledikçe, embriyolojik oluşum sırasını sondan başa doğru takip eder şekilde, NST'deki reaktivite ve fetal solunum hareketleri ilk kaybolan biyofizik değişkenler olup, bunları fetal hareketlerin durması ve son olarak fetal tonus kaybı takip eder (105,106) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Fetal biyofizik aktivitenin embriyolojik gelişimi ve hipokside kayboluş sırası.

Biyofizik Değişken	Oluşum haftası	Nörolojik merkezi
Fetal Tonus	7-8	Korteks
Fetal Hareket	9	Korteks
Fetal solunum	20-21	Ventrolateral medulla
Fetal kalp hızı / NST varyabilitesi	28	Hipotalamus ve medulla oblangata



Fetal idrar üretimi, amniyotik sıvının başlıca kaynağı olup, renal perfüzyona doğrudan bağlıdır. Devam eden fetal hipoksemi durumunda, aort yayı ve karotid arterlerde bulunan kemoreseptörlerce yönetilen uzun vadeli adaptif bir yanıt meydana gelir. Kan akımının kemoreseptörler tarafından idare edilen santralizasyonu ile kan, fetusun beyin, kalp ve adrenaller gibi hayati organlarına kademeli olarak kanalize edilirken, akciğer, böbrekler gibi hayati olmayan organlara giden kan, periferik vazokonstriksiyon ile azaltılır. Uzamış veya tekrar eden fetal hipoksemi ataklarında, akciğer ve böbreklere giden kan, kalıcı biçimde azalarak amniyotik sıvı üretiminde azalmaya ve oligohidramniosoya yol açar. Dolayısıyla amniyotik sıvı volümü kronik fetal durumun bir yansıtıcısıdır (107). Normal miktardaki amniyotik sıvının anormal volümlere düşmesi için ortalama 13 günlük bir hipoksi dönemi gerekmektedir (108).

Biyofizik Profil Skorlamanın Uygulanması ve Yorumlanması

İlk olarak, 20 dakika boyunca, hasta semi-Fowler pozisyonunda iken NST uygulanır. Daha sonra fetal tonus, hareket ve solunumu içeren sonografik değerlendirme yapılır. Son olarak da transdüser yere göre dik halde tutularak amniyotik sıvı ölçülür. En geniş vertikal cep en az 2 cm ve üzerinde olmalıdır. Dört kadranın en geniş ceplerinin milimetre cinsinden ölçümlerinin toplamına amniyotik sıvı indeksi (ASİ) denir. Ultrason değişkenlerinin tespiti için 30 dakika ayrılmalıdır. Değişkenlerin her birine; normal ise 2, anormal ise 0 puan verilir (Tablo 2).

Toplam skorun 8 ila 10 arasında olması normal olarak değerlendirilir ve fetal asidemini olmadığını gösterir. Skorun 6 olması fetüs hakkında şüphe doğurur ve membranların intakt olduğu oligohidramnios olguları hariç, 24 saat içinde testin tekrarını gerektirir. Membranların intakt olduğu oligohidramnios durumunda gebelik haftasına bağlı olarak doğum veya yakın fetal takip endikasyonu vardır. 4 ve altındaki BFP skorları ise fetal sıkıntıyı gösterir ve ciddi biçimde doğum kararı gözden geçirilmelidir.

BFP skoru, fetal asid-baz dengesiyle koreledir. BFP skoru ve anteparum kordosentezle elde edilen fetal kan pH'ı (109) ve eylemsiz elektif sezaryen olgularının umbilikal kord kan gazları arasında, doğrudan ilişki tespit edilmiştir (110). Normal bir BFP skoru test esnasında fetal asidemi olasılığını neredeyse tamamen dışlamaktadır.

Normal BFP skoru yüksek oranda güven vericidir. 86955 normal BFP skorlu hastada yapılan bir çalışmada testin yapıldığı günden sonraki 1 hafta içerisinde in utero fetal kayıp sayısı 65, kayıp oranı 1000'de 0.8'dir (111). Bir diğer deyişle BFP'nin yanlış-negatiflik oranı test edilen her 1000 hastada 0.7-2.3'tür. BFP' nin fetal distres kanıtı (travayda NST' de güven vermeyen fetal kalp hızı, asidemi gibi) için pozitif-prediktif değeri yaklaşık %50, negatif-prediktif değeri %99.9' dur. BFP sonucunun 6 olması, %75'lik bir yanlış-pozitiflik değerine sahipken, 0 skoru hemen her zaman fetal sıkıntıyı işaret eder (112). Fetal ölüm oranları; fetal hareketlerin yokluğunda 14 kat, fetal solunum hareketlerinin yokluğunda 18 kat artar. Fetüsün uyarılması için anne karnına titreşimsel ses uygulanmasından ibaret olan vibroakustik stimülasyonun (VAS), BFP skorunu, olguların %80'inde yanlış-pozitiflik oranını artırmadan iyileştirdiği ve dolayısıyla gereksiz obstetrik girişimleri azalttığı bildirilmiştir (113). Bu bilgiye dayanarak VAS'dan BFP testinde sık olarak yararlanılmaktadır.

Biyofizik Aktivitelerin Skorlama Kriterleri (Tablo 2)

Tablo 2. Fetal Biyofizik skorlama

Biyofizik Aktiviteler	Normal (Skor=2)	Anormal (Skor=0)
1. Fetal Solunum	30 dakika içinde, 30 saniye veya daha fazla süren 1 veya daha fazla solunum hareketi.	Kritere uymayan solunum hareketleri.
2.Fetal Hareket	30 dakika içerisinde birbirinden ayrı ≥ 3 fetal vücut veya extremitte hareketinin varlığı.	30 dakika içinde ≤ 2 vücut hareketinin varlığı.
3.Fetal Tonus	Fetal kol, bacak veya ellerde ≥ 1 aktif fleksiyon/ekstansiyon hareketi.	Ekstremitelerde aktif fleksiyon/ekstansiyon hareketinin olmaması veya parsiyel olması
4.Fetal Kalp Hızı	Reaktivite: 20 dakika içinde en az 15 atım/dk'lık ve 15 sn'den uzun süren ≥ 2 akselerasyon.	Non-reaktif NST
5.Amniyon Sıvı Volümü	2 ayrı dik düzlemde en az 2cm'lik, 1 veya daha fazla sıvı cebi.	2 ayrı dik düzlemde 1cm üzerinde cep yokluğu.

1.Fetal Tonus: Fetal tonus merkezi, en önce ortaya çıkan, hipoksiden en son etkilenen merkezdir. Fetal tonusun kaybında, doğumda düşük apgar görölme oranı yüksektir (114). İnceleme esnasında fetüs; el veya ekstremitelerini bir defa ekstansiyon ve sonrasında fleksiyon yapabiliyorsa tonus için 2 puan verilir.

2.Fetal Hareketler: 30 dakika boyunca 3 veya daha fazla belirgin gövde veya ekstremitte hareketi varsa 2 puan verilir.

3.Fetal Solunum: 4. ventrikülün ventral yüzünden yönetilen solunum hareketi, 30. gebelik haftası sonrasında fetüsün vaktinin %30'unda yaptığı harekettir. 30 dakika boyunca en az 30 saniye süren solunum hareketi varlığında bu parametre için 2 puan verilir. Fetal solunumu olan hastaların % 7'sinde fetal distres, % 0.6'sında 5. dakika apgar skoru 1'in altında, % 0,6'sında perinatal ölüm görülmüştür (115).

4.Fetal Kalp Hızı (FKH): Fetal kalp atımları, kardiotokograf vasıtasıyla yapılan non-stress test (NST) ile değerlendirilir. En sık kullanılan obstetrik prosedürdür (116). Yaygın kullanımına rağmen NST' nin etkinliği, FKH paternlerinin isimlendirilmesi, yorumlanması ve yönetim algoritmaları tartışma konusudur. Elektronik fetal kalp hızı monitorizasyonunun yorumlanması için geliştirilen birden çok sistem mevcuttur (117-120). Çalışmamızdaki FKH yorumlaması American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 2009

yılının temmuz ayında ortaya çıkarılan kılavuzdaki aşağıda belirtilen tanımlamalara uygun şekilde yapılmıştır. ACOG, FKH paternlerini üç-sıralı bir sistemle kategorize etmiştir (**Tablo 3**).

Elektronik Fetal İzlem Tanımlamaları (120,121)

Baz çizgisi: Peryodik veya epizodik değişiklikler, belirgin FKH varyabilite periyodları ve dakikada 25 atımdan fazla farklılık gösteren segmentler dışlandığında, 10 dakikalık NST periyodunda en fazla 5 atımlık oynamalar varken bulunan ortalama FKH' dir. Baz çizgisi 10 dakikalık bir segmentte en az 2 dakika sürmelidir, yoksa o zaman periyodu için baz çizgisi belirsiz demektir. Bu durumda, daha önceki 10 dakikalık pencereye bakılarak baz çizgisi belirlenmelidir.

- *Normal FKH baz çizgisi:* 110–160 atım / dakika
- *Taşikardi:* FKH baz çizgisi 160 atım/dakika' dan fazla
- *Bradikardi:* FKH baz çizgisi 110 atım/dakika'dan az

Baz çizgisi varyabilitesi: Baz çizgisindeki amplitüd ve frekansı düzensiz olan oynamalara denir. Varyabilitenin görsel nicelendirilmesi, dakikada oluşan atımların tepe-çukur mesafesinin amplitüdüne bakılarak yapılır.

- *Varyabilite Yokluğu:* Amplitüd aralığı belirsizdir.
- *Minimal varyabilite:* Amplitüd aralığı belirlenebilir fakat değişkenlik, dakikada 5 atım veya daha azdır.
- *Orta (normal) varyabilite:* Amplitüd aralığı 6–25 atım/dakika'dır.
- *Belirgin varyabilite:* Amplitüd aralığı 25 atım/dakika' dan fazladır.

Akselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, ani FKH artışı olup, başlangıcı ile pik noktası arası 30 saniyeden azdır.

32.gestasyon haftasından itibaren bir akselerasyon, baz çizgisinden en az dakikada 15 atım yükselmeli, en az 15 saniye sürmeli fakat başlangıcı ile düşüşü arasında 2 dakikadan az süre olmalıdır.

32. gestasyon haftasından önce bir akselerasyon, baz çizgisinden en az dakikada 10 atım yükselmeli, en az 15 saniye sürmeli fakat başlangıcı ile düşüşü arasında 2 dakikadan az süre olmalıdır.

Uzamış akselerasyon; 2 dakika veya daha fazla sürer fakat 10 dakikayı geçmez. Eğer bir akselerasyon 10 dakikayı geçerse, bu bir baz çizgisi değişikliğidir.

Erken deselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, uterin kontraksiyonla uyumlu, sıklıkla simetrik, tedrici FKH düşüş ve toparlanmasına denir. Bir FKH düşmesine tedrici diyebilmek için, başlangıcı ile dip noktası arasında en az 30 saniye süre geçmelidir. FKH düşmesi, trasenin başlangıcıyla dip noktası arasına bakılarak hesaplanır. Erken deselerasyonda; deselerasyonun dip noktası, kontraksiyonun tepe noktası ile aynı zamanda gerçekleşir. Çoğu durumda deselerasyonun başlangıcı, dip noktası ve toparlanması; kontraksiyonun başlangıç, pik ve bitişiyile eş zamanlıdır.

Geç deselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, uterin kontraksiyonla uyumlu, sıklıkla simetrik, tedrici FKH düşüş ve toparlanmasıdır. Tanımında tedrici olma şartı olduğundan başlangıcı ile dip noktası arasında en az 30 saniye geçmelidir. Geç tip deselerasyonda, deselerasyon zamanlama olarak gecikmelidir; trasede düşüşün dip noktası, kontraksiyonun pikinden sonra görülür. Çoğu durumda deselerasyonun başlangıcı, dip noktası ve toparlanması, kontraksiyonun başlangıç, pik ve bitişinden sonra gerçekleşir.

Varyabl deselerasyon: FKH' daki görsel olarak aşıkâr, ani düşmelere denir. Ani FKH düşmesi tanımlaması için deselerasyonun başlangıcı ile dip noktası arasında 30 saniyeden daha az zaman geçmelidir. FKH düşmesi dakikada en az 15 olup, en az 15 saniye ve en çok 2 dakika sürer. Varyabl deselerasyonlar uterin kontraksiyonlarla ilişkili ise, gözleme devam edildiğinde, takib eden kontraksiyonlarda bu ilişkinin başlangıç, derinlik ve süre olarak değişkenlik gösterdiği görülür.

Uzamiş deselerasyon: Baz çizgisinin altına inen, dakikada 15 atım veya daha fazla, en az 2 dakika ve en çok 10 dakika süren FKH düşüşüdür. Eğer deselerasyon 10 dakikadan fazla sürüyorsa bu bir baz çizgisi değişikliğidir.

Sinüzoidal patern: Görsel olarak aşıkâr, baz çizgisinde sine-dalgasını andıran yumuşak oynamalar yapan dakikada 3-5 atımlık, 20 dakika veya daha uzun süren paternidir.

Tablo 3. Üç-Sıralı Fetal Kalp Hızı Yorumlama Sistemi (120,121)**I. Kategori**

I. Kategori şu FKH traselerini ihtiva eder:

- Baz çizgisi hızı: Dakikada 110–160 atım arası
- Baz çizgisi FKH varyabilitesi: orta
- Geç veya varyabl deselerasyonlar: yok
- Erken deselerasyonlar: var ya da yok
- Akselerasyonlar: var ya da yok

II. Kategori

II. Kategori FKH traseleri, I. ve III. Kategorilere girmeyen tüm traseleri içerir ki gündelik klinikte hatırı sayılır oranda karşılaşılan traselerdir. II. Kategori traselere örnekler:

Baz çizgisi hızı

- Varyabilite varken görülen Bradikardi
- Taşikardi

Baz çizgisi FKH varyabilitesi

- Minimal baz çizgisi varyabilitesi
- Rekürren deselerasyon olmadan görülen baz çizgisi varyabilitesi yokluğu.
- Belirgin baz çizgisi varyabilitesi

Akselerasyonlar

- Fetal stimülasyon sonrası indüklenmiş akselerasyonların olmaması

Peryodik ya da epizodik deselerasyonlar

- Minimal veya orta baz çizgisi varyabilitesinin eşlik ettiği rekürren varyabl deselerasyonlar
- 2 dakikadan uzun, 10 dakikadan kısa süren uzamış deselerasyon
- Orta derecede baz çizgisi varyabilitesinin eşlik ettiği rekürren geç deselerasyonlar
- Baz çizgisine yavaş toparlanma, ‘diken’ veya ‘omuz yapma’ gibi farklı özellikler barındıran varyabl deselerasyonlar.

III. Kategori

III. Kategori FKH traseleri şunları ihtiva eder:

- Baz çizgisi varyabilitesi yokluğu veya şunlardan biri:
 - Rekürren geç deselerasyonlar
 - Rekürren varyabl deselerasyonlar
 - Bradikardi
- Sinüzoidal patern

5.Amniotik Sıvı Volümü: Manning ve Platt tarafından yapılan orijinal tanımda, vertikal planda yapılan dört kadrant ölçümünde, herhangi bir kadranda 1 cm’lik amniyotik sıvı cebi yokluğu, oligohidramnios olarak kabul edilmiştir (104). Daha sonra bu tanım değiştirilerek minimum gerekli cep genişliği 2 cm olarak yaygın kabul görmüştür.

Fetal Biyofizik Skorlama Endikasyonları

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), şu durumlarda BFP testini önermektedir (122):

1.Fetal asfiksi ve in utero fetal ölüm riski taşıyan kadınlar:

-Maternal durumlar: antifosfolipid sendromu, hipertiroidi, hemoglobinopatiler, siyanotik kalp hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, kronik renal hastalık, diabetes mellitus, hipertansif bozukluklar

-Gebelikle ilişkili durumlar: Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, azalmış fetal hareketler, oligohidramnios, polihidramnios, intrauterin gelişme geriliği, sürmatür gebelik, izoimmunizasyon, fetal kayıp öyküsü, çoğul gebelik

2.Hastaların çoğunda test uygulamasına 32-34. haftalarda başlanabilir. Ancak multipl risk faktörlü hastalarda olası fetal kayıptan şüphe duyuluyorsa test uygulaması 26. hafta kadar erkene çekilebilir.

3.Güven verici bir test varsa BFP skorlama, haftalık veya haftada 2 defa tekrarlanmalıdır.

4.Klinik durumda belirgin kötüleşme varsa, önceki test üzerinden ne kadar zaman geçmiş olursa olsun test tekrar edilmelidir.

5.Şiddetli oligohidramnios (2 cm üzerinde vertikal cep yokluğu) doğum ya da yakın fetomaternal takibi gerektirir.

BFP, yüksek riskli durumlarda fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde primer bir test olarak kullanılabileceği gibi, daha sık olarak non-reaktif NST için takviye testi olarak da kullanılabilir. Reaktif NST varlığında BFP, fetal durumun değerlendirmesine ek fayda sağlamayacağından, non-reaktif veya şüpheli NST olgularında takviye testi olarak kullanılmalıdır.

Dezavantajları

Video kaydı alınmadığı takdirde daha sonra izlenme imkanı yoktur.

Fetüs uyku halinde ise, uygulama normalden daha uzun süre alabilir.

Modifiye Biyofizik Profil

BFP'nin basitleştirilmiş formudur. Fetal iyilik halinin en önemli iki prediktörünü içine alır: NST ve amniyotik sıvı volümü. Bu iki parametre uzun vadeli fetal iyilik halini öngörmeye BFP kadar güveli görülmektedir (123). Daha az zaman alan bu güvenli test sayesinde uygulanan BFP sayısı azalmıştır ve tam BFP'nin güven vermeyen veya şüpheli NST'lere saklanması önerilmektedir (124).

BFP'nin Klinik Önemi

BFP, fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde non-invazif, kolay uygulanır, fetal hipoksemiye öngörmede yüksek doğruluk oranına sahip bir testtir. Bir diğer avantajı, test esnasında fetal anomalilerin saptanabilmesidir. Doğum öncesi son biyofizik skoru ile serebral palsi, mental retardasyon, kortikal körlük, sağırılık ve öğrenme güçlükleri gibi uzun vadeli komplikasyonlar arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Non-reaktif NST varlığında güven vericilik sağlamakla kalmayıp, zamanında müdahale edildiğinde fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasına büyük katkı sağlayabilmektedir.

ANTENATAL KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI

Prematür doğum oranları son yıllarda artmaktadır. Tüm doğumların %6 ila %15' ini oluşturduğu bildirilmiştir (125). Bu bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. RDS'nin, 32 haftanın altında doğan bebeklerin %40-50' sini etkilediği bilinmektedir (126). 1972 yılından beri preterm doğum öncesi antenatal kortikosteroid uygulamasının RDS insidansını azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur (127).

Etkinliği

21 randomize çalışmayı içeren bir Cochrane meta-analizi, antenatal kortikosteroidlerin RDS, neonatal ölüm, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit insidansını azalttığını ortaya koymuştur (128). Antenatal kortikosteroidler, yenidoğanda surfaktan tedavisinin etkinliğini de artırmaktadır (129,130). Tüm gebelik gruplarındaki preterm bebeklerde ırk ve cinsiyet farketmeksizin yararlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Kortikosteroidlerin immünsupresif etkilerini göz önüne alarak, erken membran rüptüründe (EMR) kullanımına dair bazı itirazlar gelmiş olsa da, birçok çalışma kortikosteroid tedavisinin neonatal sepsis gibi anlamlı yan etkiler göstermeksizin başarı ile kullanılabildiğini göstermiştir (131-135).

Roberts ve Dalziel'in Cochrane gözden geçirme çalışması, 34. gebelik haftasından önce doğan pretemlerde RDS için istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir (RR 0.66, %95 CI 0.59-0.73). 34. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde cevaplar olumlu olma eğiliminde olsa da, istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (RR 0.66, %95 CI 0.38-1.16) (128). Hasta sayısı az olmakla birlikte 28. gebelik haftası öncesindeki doğumlar için de buna benzer bir bulgu ortaya çıkmıştır (RR 0.79, %95 CI 0.53-1.18). 'Number needed to treat'

(NNT) için yapılan analizler, 34. hafta sonrasında 1 RDS vakasını önlemek için 94 kadının, 31. hafta öncesinde ise 5 kadının kortikosteroid tedavisi alması gerektiğini ortaya koymaktadır (136).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalış süresi ve maddi masraflar, kortikosteroid tedavisi sayesinde azalmaktadır. Fakat daha geniş ölçekli bakıldığında antenatal kortikosteroidlerin ekonomik etkisi, yaşatılan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sayısındaki ve surfaktan kullanımındaki artıştan da etkilenecektir. Bu konuyu ele alan bir çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 gramın altında doğan bebeklerde %15' ten %60'a çıkarılan kortikosteroid kullanımının 157 milyon dolarlık bir tasarruf sağlayacağını hesaplamıştır (137).

Tedavinin optimal etkinliği, bebek kortikosteroid tedavisi başladıktan sonraki 24. saatle 7. gün arasında doğurtulduğunda ortaya çıkmaktadır(128). Bu optimal zaman aralığı öncesi ve sonrasında doğan bebeklerde de yararlı etki yönünde bir eğilim mevcuttur.

Çoğul gebeliklerde kortikosteroid kullanımı ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalar; riskler, ölüm ve major morbidite açısından kortikosteroid uygulaması yapılan tek ve çoğul gebelikler arasında anlamlı fark olmadığını bildirmektedir (138). Diğer bazı çalışmalar ise çoğul gebeliklerde antenatal kortikosteroid uygulamasının RDS insidansını anlamlı oranda azaltmadığını bildirmektedir. Çoğul gebeliklerde kortikosteroid kullanımını ele alan çalışmaların meta-analizinde, RDS insidansında azalma eğilimi olmasına rağmen bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir (OR 0.72, %95 CI 0.35–1.68) (128). Bu sonucun meta-analize alınan hasta sayısının azlığına veya çoğul gebelik dolayısıyla ilaç seviyelerinin subterapötik düzeyde kalmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Bu konuda Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), çoğul gebeliklerde kortikosteroid kullanımının RDS oranlarında anlamlı azalma oluşturmadığını belirtmekte fakat yine de uygulamayı tavsiye etmektedir (139). Aynı kurum preterm doğumda tokolitik ilaç kullanımını, sonuçlarda iyileşme sağladığına dair yeterli kanıt olmadığı için tavsiye etmemekte, fakat kısa vadeli tokolizin, kortikosteroid tedavisinin tamamlanması veya in utero kan transferi amacı güdüldüğünde göz önüne alınmasını tavsiye etmektedir (139).

Maternal diabetes mellitus, yenidoğan RDS için bir risk faktörüdür (140). İnsülin-bağımlı diyabet veya gestasyonel diyabetli annelerde antenatal kortikosteroid tedavisinin etkisini araştıran randomize kontrollü çalışma olmadığından bu hastalıkta kortikosteroid tedavisinin etkinlik ve güvenliğine dair kanıtlar yoktur. Maternal hipergliseminin fetal akciğer olgunlaşmasına olumsuz etkisi göz önüne alındığında kortikosteroidlerin yararlı etkilerinin, hiperglisemi yapıcı etkileri tarafından ortadan kaldırılabilceği düşünülebilir (141).

Güvenlik

Antenatal kortikosteroid tedavisi ile ilgili çalışmalarda yer alıp, yaşamakta olan kişilerin, çocukluk ve erişkinlik dönemlerini içine alan uzun vadeli takiplerde (20 yıla kadar) nörolojik veya bilişsel ters bir etkiye rastlanmamıştır (142-146).

Kortikosteroid kullanımının tedavi esnasında membran rüptürü olsun ya da olmasın, fetal ve maternal infeksiyon riskini artırdığı görülmemektedir (128).

Antenatal Kortikosteroid Kullanımı Endikasyonları

RCOG' un bu konudaki kılavuzunda 24 ve 34 hafta arası gebe kadınlarda şu durumlarda antenatal kortikosteroid kullanımı için tüm çabanın gösterilmesi gerektiği bildirilmektedir (139):

1. Erken doğum tehdidi
2. Antepartum kanama
3. Preterm erken membran rüptürü
4. Elektif preterm doğumun gerektiği tüm koşullar

Kortikosteroidler 34-36. haftalar arasında da kullanılabilir fakat 'number needed to treat' önemli ölçüde artmaktadır.

Kontraendikasyonlar ve Uyarılar

British National Formulary aktif sistemik enfeksiyonda (septisemi, tüberküloz, suçiçeği, kabakulak vs.) kortikosteroid tedavisinin kontraendike olduğunu belirtmektedir (147). Geniş bir meta-analiz, klinik koryoamniyonitin yenidoğanda periventriküler lökomalasi ve serebral palsy ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir (148). Klinik koryoamniyonitli kadınlarda, kortikosteroid kullanımı için doğumu geciktirmek fetüse geri dönüşü olmayan zararlar verebileceğinden ve teorik olarak steroidler, koryoamniyoniti şiddetli hale getirebileceğinden bu hastalarda kortikosteroid kullanımında çok dikkatli olunmalıdır.

Gebelikte Kortikosteroid Kullanımı

Kortikosteroidlerin plasentayı geçme kabiliyetleri değişkenlik göstermektedir. Betametazon ve deksametazon plasentayı rahatlıkla geçerken, prednizolon %88 oranında plasentayı geçerken inaktive edilmektedir (147).

Sistemik kortikosteroidlerin yarık damak-dudak gibi konjenital anomalileri artırdığını gösteren ikna edici kanıtlar yoktur. Gebelikte sistemik kortikosteroid uygulaması tekrarlandığında veya uzadığında, intrauterin gelişme geriliği riski artmaktadır. RDS profilaksisi için yapılan tedavinin intrauterin gelişme geriliğine yol açtığı gösterilememiştir (147). Doğum öncesi kortikosteroid maruz kalan yenidoğanlardaki adrenal supresyon, doğum sonrası spontan olarak geriler ve nadiren klinik öneme sahiptir.

Dozaj ve Uygulama Biçimi

En çok üzerinde çalışılan rejimler intramusküler olarak 24 saat arayla iki doz 12 mg betametazon ve 12 saat arayla dört doz 6 mg deksametazondur. Crowley'in meta-analizinde RDS'yi önlemede her iki ilaç eşit oranda etkin bulunmuştur (149). Fakat geniş gözlemsel bir çalışma, 24-31. gebelik haftaları arasında doğan çok prematür bebeklerde sadece betametazonun kistik periventriküler lökomalasi riskini azalttığını ortaya koymuştur (150). Dolayısıyla akciğer matürasyonunu sağlamada ilk tercih edilen steroid betametazon olup, tavsiye edilen tedavi şekli 24 saat arayla iki doz 12 mg betametazonun intramusküler olarak uygulanmasıdır (139,151). Söz konusu ilaçlar ülkemizde bu endikasyon için lisans almamıştır ve kullanma sorumluluğu uygulayıcı hekime aittir.

Steroid kullanım protokollerini ve ilaç farmakokinetiğini ele alan bir gözden geçirme çalışmasında, 12 mg betametazonun glukokortikoid reseptörlerine kortizolden 5 kat daha yüksek afinite gösterdiği ve reseptörlerin %75'ten fazlasına bağlandığı gösterilmiştir ki bu durumun fetal hedef organlarda glukokortikoidlerce regüle edilen genlerin maksimum indüksiyonu için yeterli olduğu düşünülmektedir (152). Betametazonun fetal dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Söz konusu çalışma 'Liggins'in (128) ilk klinik çalışmasında seçtiği kortikosteroid preparatı ve uygulama protokolü etkinlik yönünden optimaldir' cümlesini sonuç olarak kullanmıştır (152). Amerika Birleşik Devletleri National Institute of Health (NIH) ortak görüş bildirisi ise daha yüksek veya daha sık dozların antenatal kortikosteroid tedavisini yararını artırmadığını ve yan etki ihtimalini artırabileceğini bildirmiştir (130).

Deksametazonun oral ve intramusküler uygulamaları karşılaştırıldığında RDS' nin önlenmesi açısından anlamlı fark saptanmamış, fakat neonatal sepsis ve intraventriküler

kanama sıklığının oral deksametazon alan annelerin bebeklerinde anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (153). Dolayısıyla kortikosteroidlerin oral yolla rutin klinikte kullanımı şu an için önerilememektedir.

Çoklu Kür Antenatal Steroid Uygulaması

NIH, kortikosteroid uygulamasının bir zaman aralığı sonrası tekrarlanması ile ilgili bir ortak görüş bildirisi hazırlayarak bu uygulama şeklinin etkinlik ve güvenliğiyle ilgili yeterli randomize klinik çalışma olmamasını sebep olarak göstererek, uygulama tekrarının rutin kullanımını önermemiş ve bu tarz uygulamanın randomize klinik çalışmalara katılan hastalara saklanması gerektiğini bildirmiştir (154). Hayvan çalışmaları ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar, çoklu steroid uygulamalarının gelişme geriliği, beyin gelişiminde gecikme, akciğer gelişimi sorunları, nekrotizan enterokolit, anne ve yenidoğanda sepsis, adrenal bez yetmezliği ve plasental enfarkt gibi olası zararlı etkilere yol açabileceğini göstermiştir (155-159). Çoklu kür antenatal steroid uygulamasının incelendiği 8 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde RDS ve patent duktus arteriosus riskinde azalma, endometrit riskinde ise artış saptanmıştır (160). Tekrar dozlarının uzun vadeli (3 yaşa kadar) etkilerinin incelendiği bir çalışmada, intrauterin hayatta tekrar dozlara maruz kalan çocukların tek doz kortikosteroide maruz kalanlarla karşılaştırıldığında fiziksel ve nörokognitif olarak anlamlı farklılık göstermediği, fakat bu çocuklarda serebral palsi oranının anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (161). Bu konuda en son yapılan ve en geniş çalışma olan MACS (Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth) çalışmasında, Cochrane gözden geçirme çalışmasını (162) doğrular nitelikte, çoklu küre maruz kalan bebeklerde plasebo verilen annelerin bebeklerine oranla anlamlı morbidite ve mortalite görülmemiş fakat daha düşük doğum ağırlığı, daha kısa boy ve daha küçük baş çevresi tespit edilmiştir (163). Özet olarak çoklu kür uygulaması hala tartışmalı olmayı sürdürmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mayıs 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, 34. gestasyonel haftanın altındaki 40 hafif preeklampsi tanılı gebe, randomize prospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastalar; öykü, fizik muayene, laboratuvar tahlilleri ile değerlendirildi. Hastaneye başvuruda rutin olarak istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tahlili sonuçları kaydedildi. Kan basıncı en az 10 dakikalık dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülerek, sistolik basınç Korotkoff 1.oskultasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkoff faz 5 esas alınarak değerlendirildi. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 1 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi. Yapılan spot idrar analizinde 1+ ve üzeri protein saptanan gebelere, Working Grup (2000) kriterleri (kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptanması) esas alınarak, preeklampsi tanısı konuldu ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi (3). Hafif ve ağır preeklampsi olgularının belirlenebilmesi için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanıldı (7). Buna göre gebeliğin 20.haftasından sonra TA $\geq$ 140/90mmHg ve <160/110mmHg olan hastalar ve 24 saatlik idrarda $\geq$ 300mg ve <5g veya spot idrarda $\geq$ 1+ proteinürisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Şu şartları taşıyan hastalar çalışma dışında tutuldu:

- 18 yaş altı ve 40 yaşın üstündeki hastalar.
- Tokolitik ilaç kullanımı
- Erken membran rüptürü varlığı
- Karyotipik bozukluk düşündüren anatomik bozuklukların olması
- İntrauterin gelişme geriliği varlığı
- Narkotik analjezik veya benzodiazepin kullanmak
- TA $\geq$ 160/110mmHg
- Proteinüri >5g /24 saat
- Magnezyum sülfat tedavisi almak
- HELLP sendromu (Hemolysis,Elevated Liver Enzymes,Low Platelets) kriterleri varlığı
- Kronik hipertansiyon
- Eklampitik konvulziyon varlığı
- Şiddetli epigastrik ağrı, görme bozuklukları, oligüri, pulmoner ödem varlığı

Çalışmaya alınan hafif preeklampsili hastalar, çalışma ve kontrol grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba randomize edildi.

Çalışmaya dahil edilen ve kontrol grubuna ait olan 2 hastada; çalışma sürecinde şiddetli preeklampsisi bulgularının gelişmesi, çalışma grubundan 1 hastada; erken doğum tehdidi gelişmesi üzerine tokolitik ilaç kullanım endikasyonu doğması, ve yine çalışma grubundan 1 hastada ise erken membran rüptürü gelişmesi üzerine çalışma dışına alınarak bunların yerine belirtilen kriterleri taşıyan hastalar ikame edildi.

Betametazon, olası preterm eylem halinde fetüsün akciğer matüritesini artırmak amacıyla rutinde en fazla kullandığımız ilaçtır. Rutinde kullanılan doz ve süre; beher ampülü içerisinde 3 mg betametazona eşdeğer madde ihtiva eden 1ml'lik ampülden bir seferde intramüsküler olarak 2 ampül uygulamak ve takip eden 24. saatte aynı dozu tekrarlamak şeklindedir. Çalışmamızda rutin protokol takip edilmiştir. Kontrol grubu gebelere ise, betametazon protokolü çalışma süresi bitiminde uygulanmak üzere, betametazon yerine aynı volüm ve doz aralığında plasebo olarak serum fizyolojik uygulandı.

Yapılan ilk biyofizik profil skorlaması, umbilikal ve middle serebral arter doppler incelemesini takiben (0. saat) betametazonun birinci dozu uygulandı. Biyofizik profil skorlaması ve Doppler incelemeleri, betametazonun birinci dozunu takip eden 24. (ikinci dozdan önce), 48. ve 72. saatlerde aynı gözlemci tarafından tekrarlanarak veriler kaydedildi.

Tüm ultrasonografik incelemeler Aloka Alfa-10 Renkli Doppler Ultrasonografi cihazı ile 3.5 MHz konveks prob kullanılarak yapıldı. İlk önce Doppler incelemesiyle fetüsün umbilikal ve middle serebral arter ölçümleri alındı. Bu damarlarda ölçülen doppler indeksleri ise şunlardır:

- 1) Sistolik hız/Diastolik hız oranı (S /D)
- 2) Rezistans indeksi (RI)
- 3) Pulsalilite indeksi (PI)
- 4) Pik-sistolik velosite (PSV)
- 5) End-diastolik velosite (EDV)

Doppler parametreleri, hastalar supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken ölçüldü. Doppler indekslerinin ölçümü sırasında, fetal solunum, fetal hareket veya uterin kontraksiyon olmamasına dikkat edildi. Ayrıca ölçümler üzerinde fetal sirkadyan ritimlerin oluşturacağı etkinin kontrol edilmesi için tüm ölçümler kahvaltı sonrası saat 08.00 ile 10.30 arasında yapıldı. Umbilikal arter ölçümlerinde kordonun plasenta veya fetüse yakın kısmından kaçınıldı, serbest antsan ölçümler alındı. Middle serebral arter ölçümlerinde ise, görüntüde büyütme yapılarak Willis poligonundaki damarlar renkli doppler yardımıyla tespit edildikten

sonra proba yakın olan MCA, proba dik olacak şekilde görüntülenerek doppler indekslerinin ölçümü gerçekleştirildi. Dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığı izlendikten sonra üç farklı sikludan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı.

Daha sonra sonografik olarak 30 dakikalık fetal biyofizik profil skorlaması yapıldı. Fetal biyofizik skorlaması, fetal sirkadyan ritim ve hastaların en az 1 saatlik postprandiyal durumda olmaları düşünülerek sabah 08:00 ile 11:00 arası ve öğleden sonra 13:00 ile 16:00 arası yapıldı. Fetal biyofizik skorlaması amniyotik sıvı volümü hariç Manning ve ark. tarafından tarif edilen şekilde yapıldı (104). Amniyotik sıvı volümü vertikal çapta en geniş cebin 2 cm'den büyük olması halinde yeterli kabul edildi. Biyofizik profil parametreleri; non-stres test, fetal hareket, tonus, solunum hareketleri ve amniyotik sıvı indeksine 0 veya 2 puan verildi. Fetal kalp hızı incelemesi, günlük olarak 30 dakika boyunca yapılarak ve ACOG tarafından öne sürülen 'güven verici' veya 'güven vermeyen' tanımlamalarıyla sınıflandırılarak puanlandı (122). Hastalar çalışma sona ermeden taburcu edildiyse ayaktan hasta olarak çağrılarak çalışma sürdürüldü.

Çalışma sonunda preeklampsili gebelere ait biyofizik skorları ile umbilikal arter ve middle serebral arter doppler verilerinin analizi, bilgisayarda Statistical Package for Social Science (SPSS) 11.5 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde olguların nominal değişkenlerine ait frekansları; sayı ve yüzde dağılımı, sürekli değişkenlere ait değerleri ise ortalama (Ort) $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

İki grubun nominal değişkenler açısından karşılaştırıldığı analizlerde "*Fisher exact ki-kare testi*" ve "*Yates ki-kare testi*"; sürekli değişkenler açısından karşılaştırıldığı analizlerde ise "*Mann Whitney U testi*" kullanıldı.

Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

28-34 hafta arası hafif preeklampsili hasta grubumuzda, yakın tansiyon takibi ve şiddetli preeklampsiye gidiş yönünden daha önce belirttiğimiz semptom ve klinik-laboratuvar bulgularının yakın takibi ile mevcut çalışma yürütülmüş olup, 72 saatlik çalışma periyodu içerisinde şiddetli preeklampsi kriterleri tespit edilen kontrol grubundan 2 hasta çalışmadan çıkarılıp betametazon uygulaması yapılarak takip edilmişlerdir. Bu 2 hastanın 1'i spontan vajinal doğum yaptığı 37. gebelik haftasına kadar hafif preeklampsi olarak takip edilmiş, 1'i ise çalışmadan çıkarıldıktan 6 gün sonra gebeliğin 33. haftasında şiddetli preeklampsi endikasyonu ile indüksiyonla doğurtulmuştur. Çalışma dışına alınan bu hastaların yerine çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olan yeni hastalar alınmıştır.

Betametazon uygulanan grup ile kontrol grubundaki olguların yaş ($p=0.93$), gravida ($p=0.74$), parite ($p=0.76$) ve gebelik süresi ($p=0.23$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 4**).

Tablo 4. İki grubun demografik özellikleri.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			p
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
Yaş (yıl)	28.25±6.03	18	38	28.30±4.64	19	36	0.93
Gravida	2.25±1.33	1	6	2.45±1.47	1	5	0.74
Parite	1.10±1.21	0	5	1.20±1.20	0	3	0.76
Gebelik Süresi (hafta)	30.25±1.48	28	33	29.60±1.27	28	32	0.23

Mann-Whitney U testi

Başlangıç değerlendirmesinde (0. Saatte), NST sonucu non-reaktif saptanan olgu sıklığı açısından grupların istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı ($p=0.66$). Betametazon uygulanan olguların 24., 48. ve 72. saat NST değerlendirmelerinde testin non-reaktif olarak tespit edilme sıklığı, kontrol grubundan çok daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) Özellikle 48. saatte yapılan değerlendirmede NST çalışma grubunun tamamında non-reaktif idi. (**Tablo 5**).

Tablo 5. Grupların Non -Stres Test (NST) sonuçlarının karşılaştırması.

		BETAMETAZON GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=20)		P
NST		n	%	n	%	
0. saat	Nonreaktif	2	10	4	20	0.66*
	Reaktif	18	90	16	80	
24. saat	Nonreaktif	16	80	5	25	0.002**
	Reaktif	4	20	15	75	
48. saat	Nonreaktif	20	100	3	15	<0.001**
	Reaktif	0	0	17	85	
72. saat	Nonreaktif	18	90	2	10	<0.001**
	Reaktif	2	10	18	90	

*Fisher Exact Ki-kare testi

**Yates Ki-kare testi

Gruplardaki olguların tamamında, değerlendirme yapılan tüm zaman noktalarında fetal tonus ve amniyotik sıvı indeksinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Yine, tüm olgularda fetal hareketlerin başlangıçta normal sınırlarda olduğu bulundu. İki grubun 24. saatte saptanan anormal fetal hareket sıklığı açısından benzerlik gösterdiği belirlendi. Betametazon grubunda 48. saat ve 72. saatte saptanan anormal fetal hareket sıklığı kontrol grubundakinden daha fazla idi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.005$). Betametazon uygulanan olgularda fetal harekette anormalliğin en sık izlendiği dönem, yine uygulamanın 48. saatinde idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki fetal hareket değerlendirmesi.

		BETAMETAZON GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=20)		p
FETAL HAREKET		n	%	n	%	
0. saat	Anormal	0	0	0	0	-
	Normal	20	100	20	100	
24. saat	Anormal	4	20	0	0	0.11*
	Normal	16	80	20	100	
48. saat	Anormal	17	85	0	0	<0.001**
	Normal	3	15	20	100	
72. saat	Anormal	10	50	1	5	0.005**
	Normal	10	50	19	95	

*Fisher Exact Ki-kare testi

**Yates Ki-kare testi

Kontrol grubunda 0., 24. ve 72. saatlerde anormal fetal solunum saptanan olgu yoktu. Betametazon grubunda fetal solunum hareketinin yalnızca 48. saatte yapılan değerlendirmede anlamlı düzeyde bozuk olduğu belirlendi (**Tablo 7**).

Tablo 7. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki fetal solunum değerlendirmesi

		BETAMETAZON GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=20)		p
FETAL SOLUNUM		n	%	n	%	
0. saat	Anormal	0	0	0	0	-
	Normal	20	100	20	100	
24. saat	Anormal	0	0	0	0	-
	Normal	20	100	20	100	
48. saat	Anormal	8	40	0	0	0.006*
	Normal	12	60	20	100	
72. saat	Anormal	0	0	0	0	-
	Normal	20	100	20	100	

*Fisher Exact Ki-kare testi

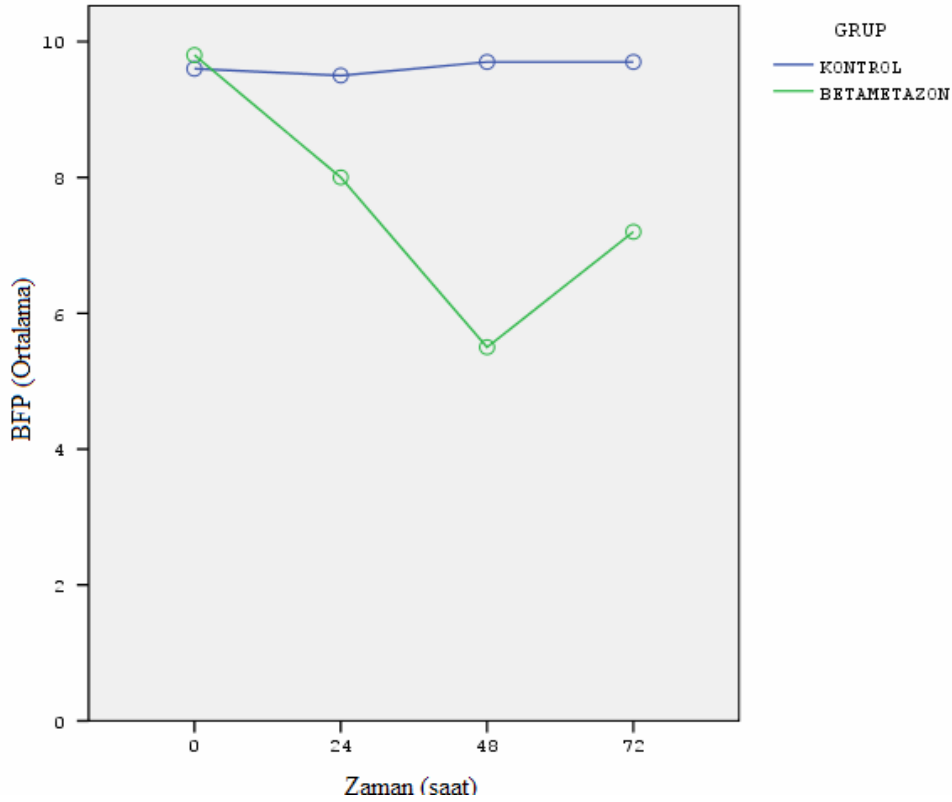
Kontrol ve betametazon grubundaki olguların hiçbirinde, değerlendirme yapılan zaman noktalarında fetal tonus ve amniyotik sıvı indeksinde değişiklik izlenmedi.

Kontrol grubu ile betametazon grubunun 0. saat BFP skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Betametazon grubunun 24., 48. ve 72. saatlerde BFP ve BFP EAA ortalamaları kontrol grubunun ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derece düştü (**Tablo 8**). BFP değerlerinin betametazon uygulamasından itibaren giderek bozulduğu, 48. saatte en düşük değere indiği ve daha sonra düzelmeye başladığı görüldü (**Şekil 7**).

Tablo 8. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki Biofizik profil (BFP) ve BFP EAA ortalamaları

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	9.80 ±0.62	8	10	9.60 ±0.82	8	10	0.60
24. saat	8 ±1.12	6	10	9.50 ±0.89	8	10	<0.001
48. saat	5.50 ±1.43	4	8	9.70 ±0.73	8	10	<0.001
72. saat	7.20 ±1.20	6	10	9.70 ±0.98	6	10	<0.001
BFP EAA	528 ±63.74	408	648	692.40 ±48.17	552	720	<0.001

Mann-Whitney U testi



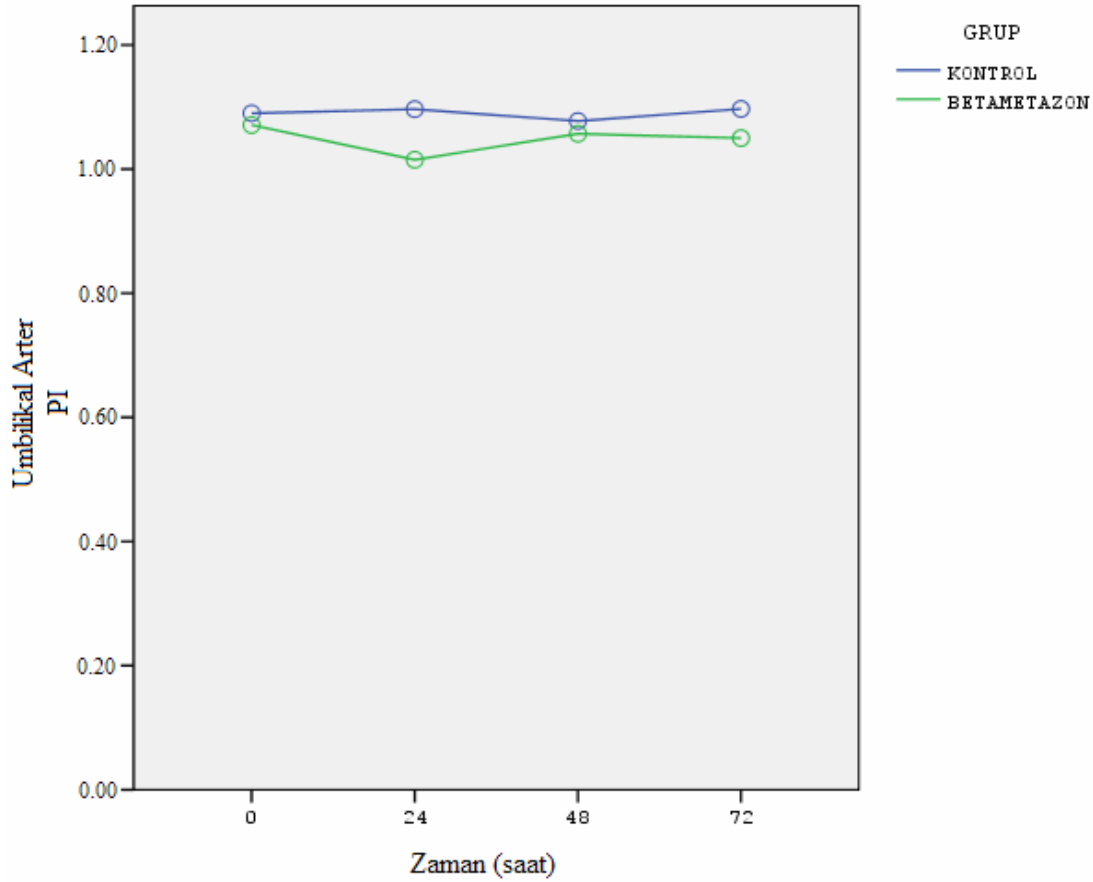
Şekil 7. Grupların çalışma dönemlerinde BFP değerlerindeki değişimi.

Doppler USG ile yapılan umbilikal arter değerlendirmesinde; betametazon grubundaki olguların 24. saatteki PI ölçüm ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından düşüktü. Bu fark, anlamlılığa eğilimliydi ($p=0.06$). Grupların 0., 48., 72. saatlerdeki PI ölçümleri ve PI EAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.30$, $p=0.40$, $p=0.13$ ve $p=0.07$). (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo 9. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki umbilikal arter PI ve PI EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. Saat	1.07 $\pm$ 0.22	0.78	1.56	1.09 $\pm$ 0.12	0.86	1.32	0.30
24. saat	1.02 $\pm$ 0.19	0.72	1.44	1.10 $\pm$ 0.10	0.92	1.30	0.06
48. saat	1.06 $\pm$ 0.25	0.67	1.62	1.08 $\pm$ 0.15	0.81	1.43	0.40
72. saat	1.05 $\pm$ 0.25	0.70	1.74	1.10 $\pm$ 0.13	0.89	1.32	0.13
PI EAA	75.18 $\pm$ 14.30	57.84	113.04	78.42 $\pm$ 8.23	64.80	93.48	0.07

Mann-Whitney U testi



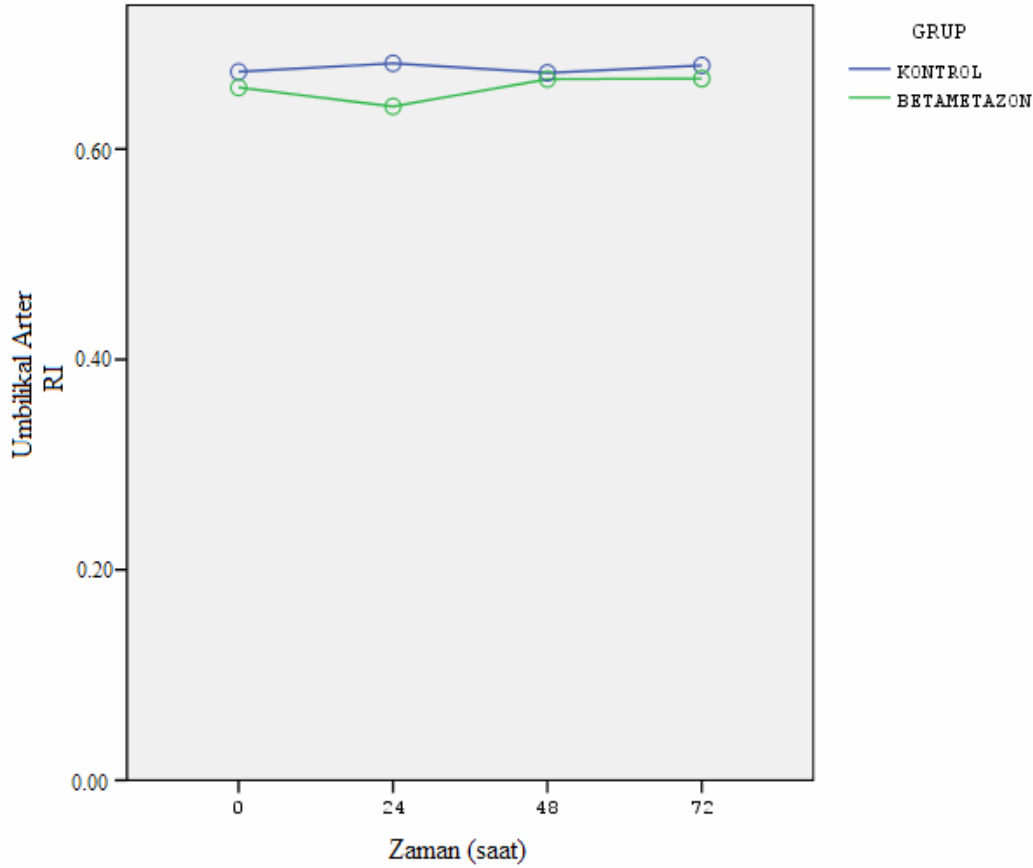
Şekil 8. Grupların çalışma dönemlerinde umbilikal arter PI değerlerindeki değişimi.

Umbilikal arterin RI ölçümlerinin değerlendirmesinde; betametazon grubundaki olguların 24. saatteki RI ortalamaları, kontrol grubunun ortalamalarından daha düşük bulundu ($p=0.04$). İki grubun 0., 48., 72. saatlerdeki RI ölçümleri ve RI EAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 10, Şekil 9**).

Tablo 10. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki umbilikal arter RI ve RI EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			p
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. Saat	0.66 $\pm$ 0.06	0.54	0.79	0.67 $\pm$ 0.05	0.58	0.75	0.33
24. saat	0.64 $\pm$ 0.07	0.53	0.79	0.68 $\pm$ 0.04	0.59	0.74	0.04
48. saat	0.67 $\pm$ 0.08	0.47	0.80	0.67 $\pm$ 0.06	0.55	0.80	0.98
72. saat	0.67 $\pm$ 0.08	0.50	0.84	0.68 $\pm$ 0.05	0.58	0.76	0.33
RI EAA	47.27 $\pm$ 4.42	40.20	55.20	48.73 $\pm$ 2.87	42.72	52.92	0.23

Mann-Whitney U testi



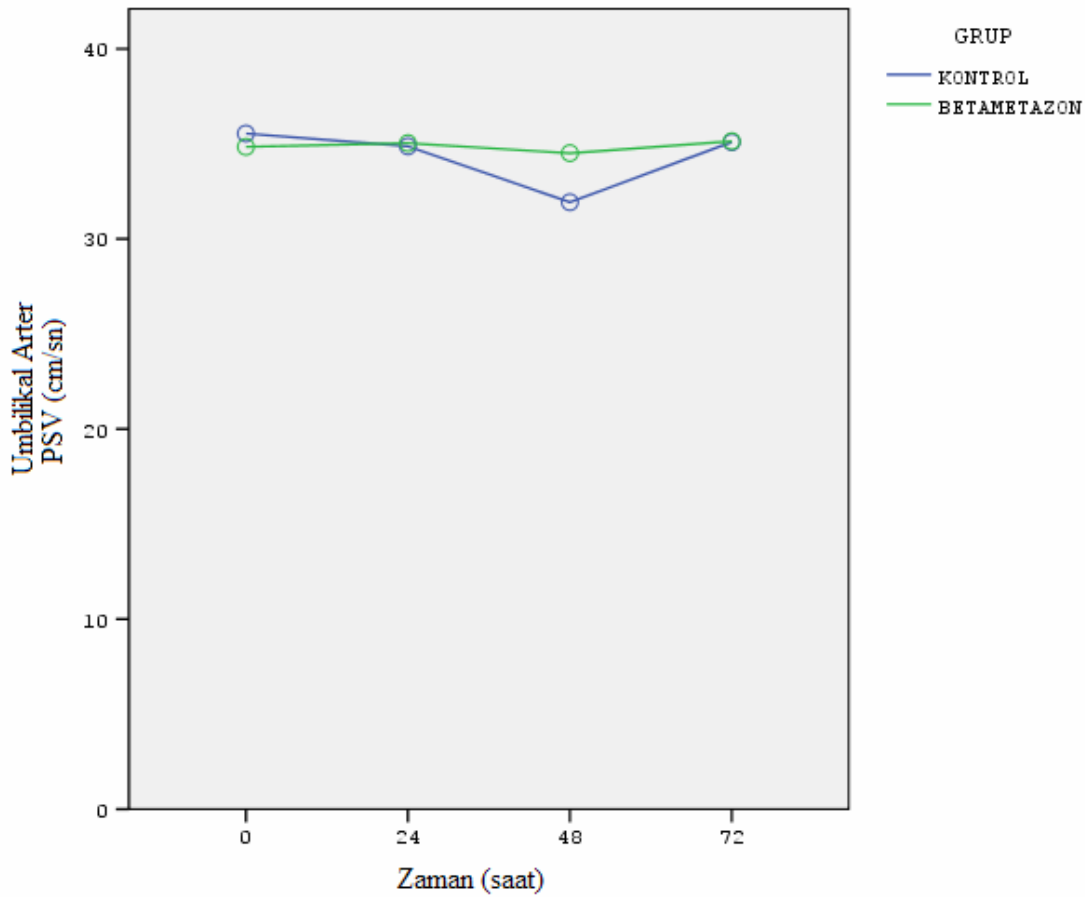
Şekil 9. Grupların çalışma dönemlerinde umbilikal arter RI değerlerindeki değişimi.

Umbilikal arter PSV(cm/sn) ölçümleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (**Tablo 11, Şekil 10**).

Tablo 11. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki umbilikal arter PSV (cm/sn) ve PSV EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	34.85±8.55	23.30	60.40	35.10 ±10.42	24.40	63.80	0.84
24. saat	35.04±11.74	17.90	65.50	34.88 ±6.77	26.70	52.40	0.59
48. saat	34.51±10.95	19.70	59.60	31.93 ±8.11	20.20	54.10	0.53
72. saat	35.14±10.74	21.70	64.60	35.10 ±8.45	26.80	60.40	0.65
PSV EAA	2508.96±677.70	1568.40	4284.00	2635.80 ±963.45	1912.80	6201.60	0.69

Mann-Whitney U testi



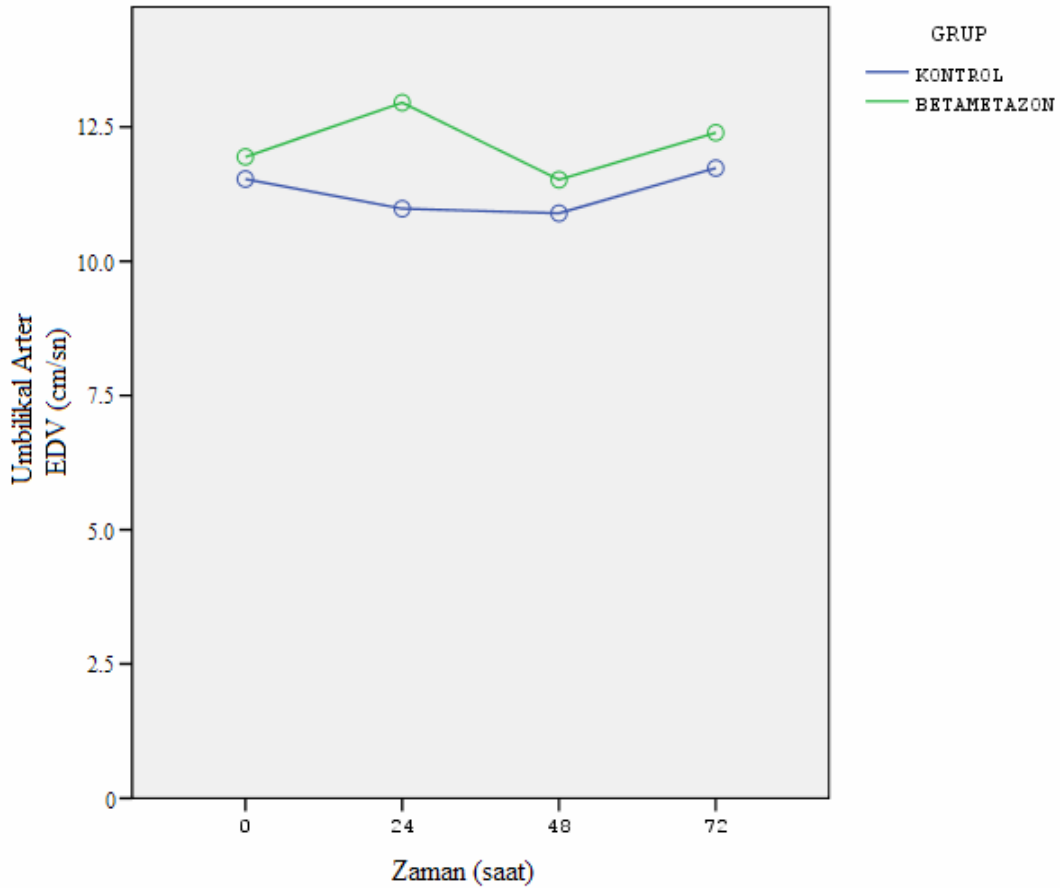
Şekil 10. Grupların çalışma dönemlerinde umbilikal arter PSV (cm/sn) değerlerindeki değişimi.

Umbilikal arter EDV (cm/sn) ölçümleri değerlendirildiğinde yine gruplarda benzer değerlerin tespit edildiği görüldü (**Tablo 12, Şekil 11**).

Tablo 12. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki umbilikal arter EDV (cm/sn) ve EDV EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
EDV (cm/sn) 0. saat	11.95±3.45	5.40	18.90	11.53±4.79	6.20	26.30	0.16
EDV (cm/sn) 24. saat	12.96±5.81	5.00	29.30	10.98±3.74	8.00	24.60	0.36
EDV (cm/sn) 48. saat	11.52±3.85	5.80	18.40	10.90±4.48	5.40	25.80	0.42
EDV (cm/sn) 72. saat	12.40±4.17	6.40	19.60	11.74±4.74	7.60	26.70	0.49
EDV EAA	879.48±297.86	400.80	1580.40	804.18±290.18	561.60	1845.60	0.33

Mann-Whitney U testi



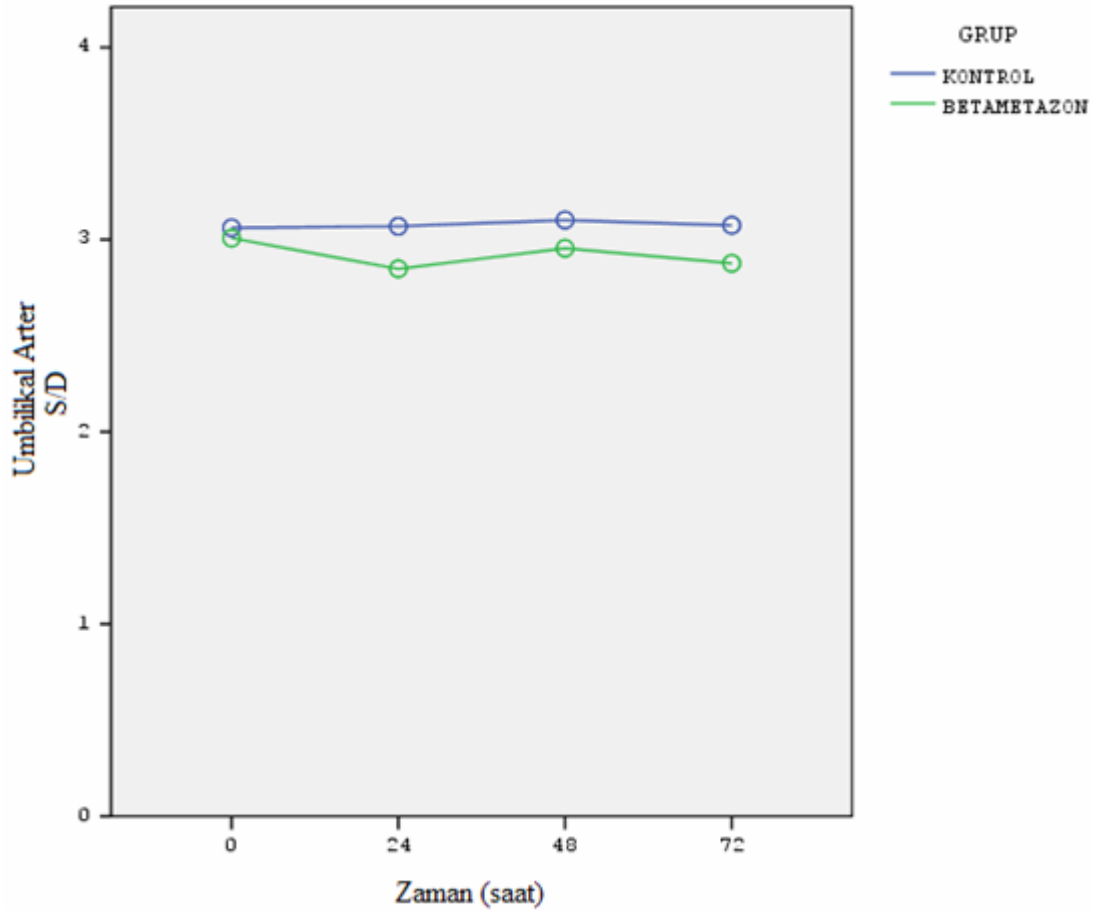
Şekil 11. Grupların çalışma dönemlerinde umbilikal arter EDV (cm/sn) değerlerindeki değişimi.

Umbilikal arter S/D doppler USG ile değerlendirilmesinde; betametazon grubundaki olguların 24. saat S/D oranı ortalamaları kontrol grubunun ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.03$). İki grubun 0., 48., 72. saatlerdeki S/D ve S/D EAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 13, Şekil 12**)

Tablo 13. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki umbilikal arter S/D ve S/D EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	3.01±0.64	2.16	4.76	3.06±0.52	2.26	4.06	0.53
24. saat	2.85±0.73	2.15	4.79	3.07±0.43	2.32	3.92	0.03
48. saat	2.96±0.72	1.90	4.60	3.10±0.67	2.20	4.95	0.38
72. saat	2.88±0.60	2.00	4.55	3.07±0.49	2.24	3.92	0.18
S/D EAA	209.89±44.91	158.40	335.88	221.74±34.41	162.48	285.60	0.14

Mann-Whitney U testi



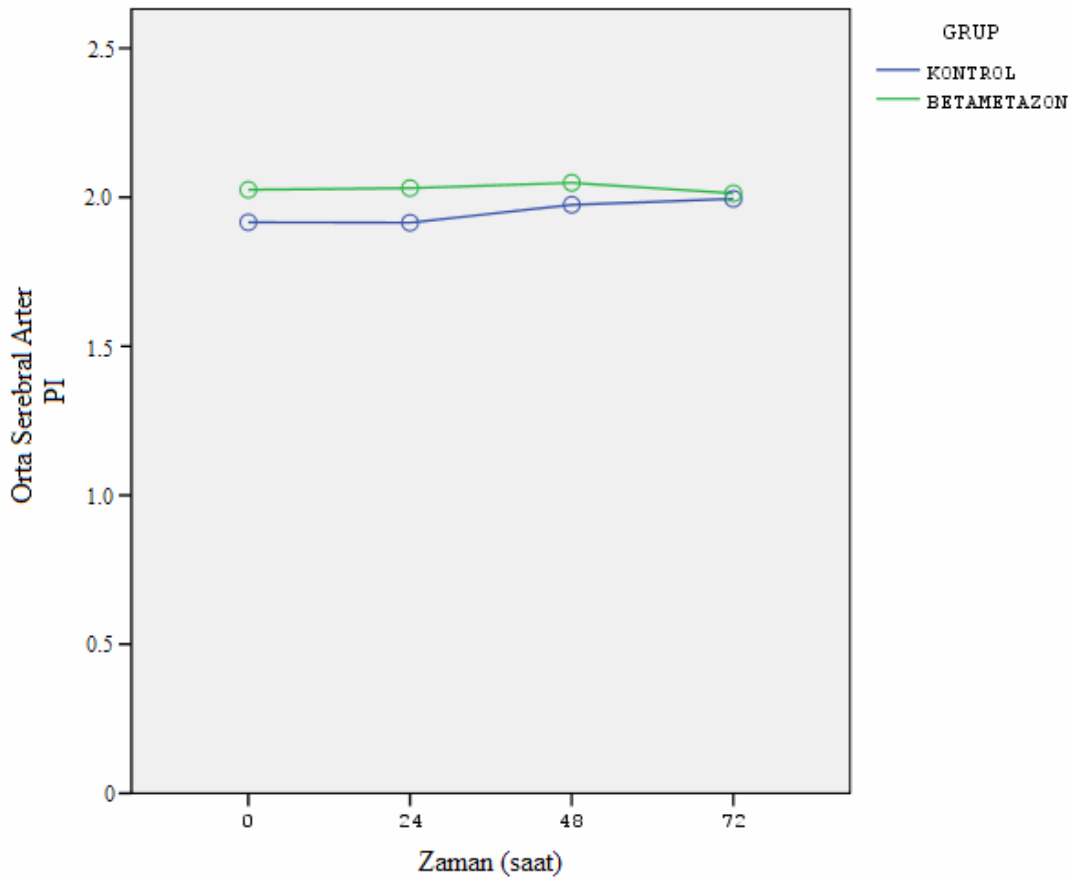
Şekil 12. Grupların çalışma dönemlerinde umbilikal arter S/D değerlerindeki değişimi.

Middle serebral arterin doppler USG ile değerlendirilmesinde; grupların 0., 24., 48., 72. saatlerdeki PI ortalamaları ve PI EAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.18$, $p=0.16$, $p=0.34$, $p=0.93$ ve $p=0.24$ (**Tablo 14**, **Şekil 13**).

Tablo 14. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki middle serebral arter PI ve PI EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	2.03±0.09	1.74	2.12	1.92±0.28	1.40	2.59	0.18
24. saat	2.03±0.18	1.72	2.42	1.91±0.23	1.42	2.40	0.16
48. saat	2.05±0.17	1.78	2.36	1.97±0.27	1.41	2.51	0.34
72. saat	2.01±0.10	1.84	2.28	1.99±0.25	1.39	2.48	0.93
PI EAA	146.35±9.21	129.60	165.60	140.26±16.41	101.40	171.00	0.24

Mann-Whitney U testi



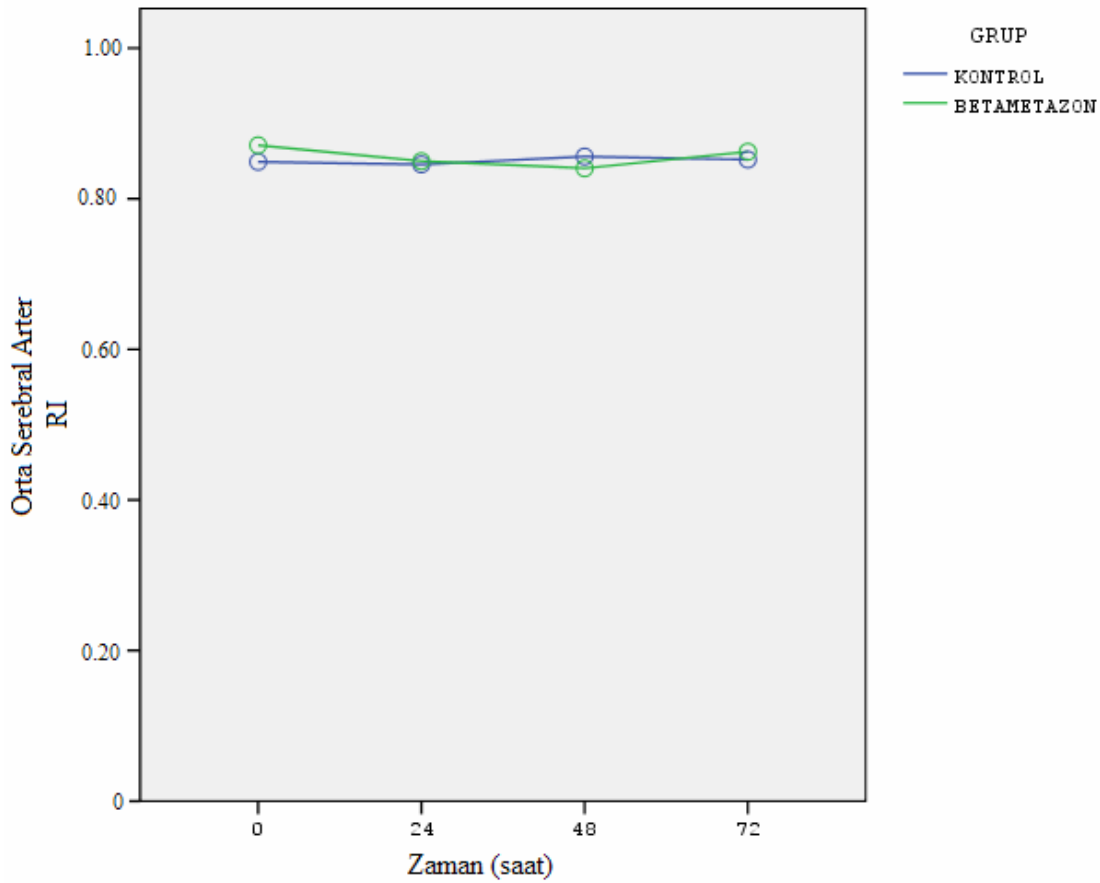
Şekil 13. Grupların çalışma dönemlerinde middle serebral arter PI değerlerindeki değişimi.

Middle serebral arterin doppler USG ile değerlendirilmesinde; grupların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki RI ve RI EAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (Tablo 15, Şekil 14).

Tablo 15. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki middle serebral arter RI ve RI EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	0.87±0.02	0.84	0.93	0.85±0.05	0.72	0.91	0.16
24. saat	0.85±0.05	0.77	0.99	0.85±0.04	0.74	0.90	0.88
48. saat	0.84±0.04	0.76	0.90	0.86±0.04	0.74	0.91	0.19
72. saat	0.86±0.03	0.83	0.94	0.85±0.05	0.69	0.90	0.71
RI EAA	61.37±1.98	58.44	65.76	61.25±2.75	52.44	64.44	0.58

Mann-Whitney U testi



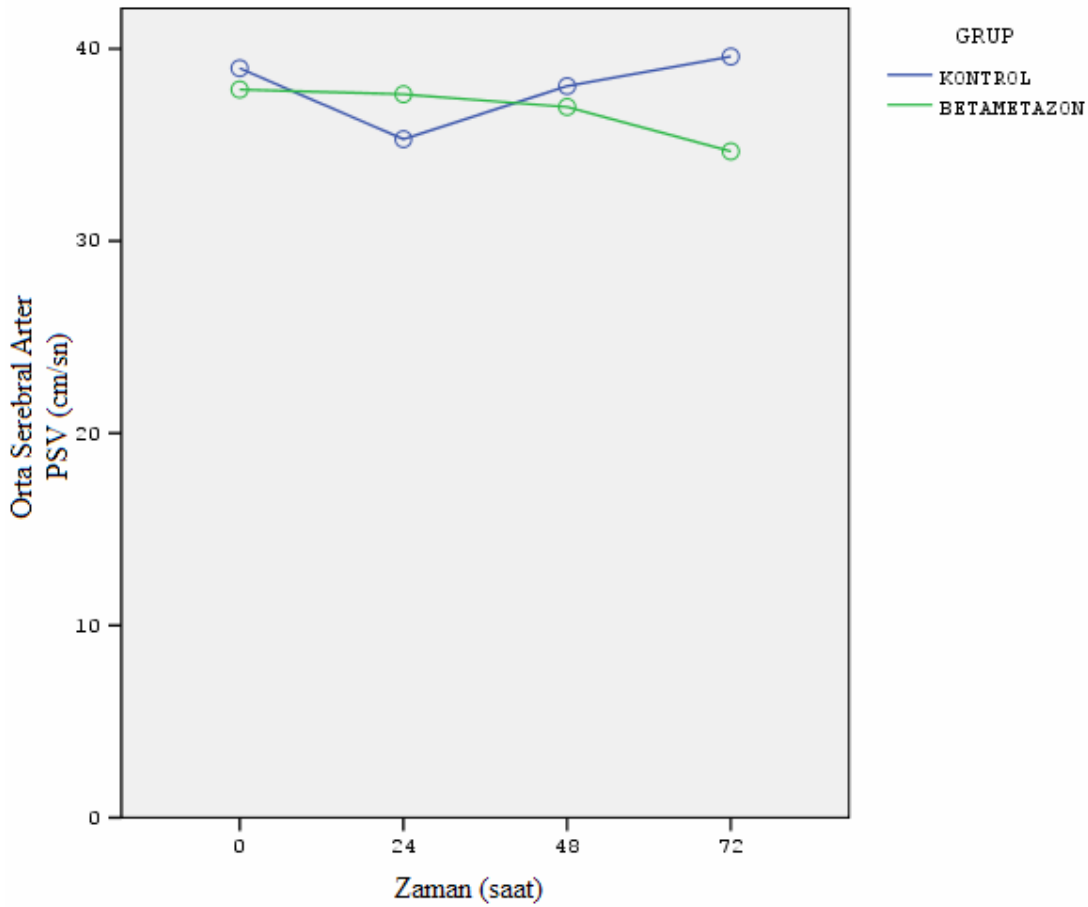
Şekil 14. Grupların çalışma dönemlerinde middle serebral arter RI değerlerindeki değişimi.

Middle serebral arterin doppler USG ile incelenmesinde PSV (cm/sn) ölçümleri; gruplar arasında 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki değerlendirmelerde istatistiksel olarak fark göstermedi (Tablo 16, Şekil 15).

Tablo 16. Grupların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki orta serebral arter PSV (cm/sn) ve PSV EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	37.88±2.03	34.20	43.30	38.99±11.51	27.20	64.90	0.43
24. saat	37.64±4.34	28.40	44.50	35.30±5.34	28.80	49.60	0.09
48. saat	36.97±3.21	31.80	44.60	38.06±9.35	26.40	66.80	0.81
72. saat	34.66±3.27	30.40	40.80	39.60±9.35	29.30	60.20	0.19
PSV EAA	2661.18±167.76	2340.00	3004.80	2703.60±523.25	2085.60	3994.80	0.46

Mann-Whitney U testi



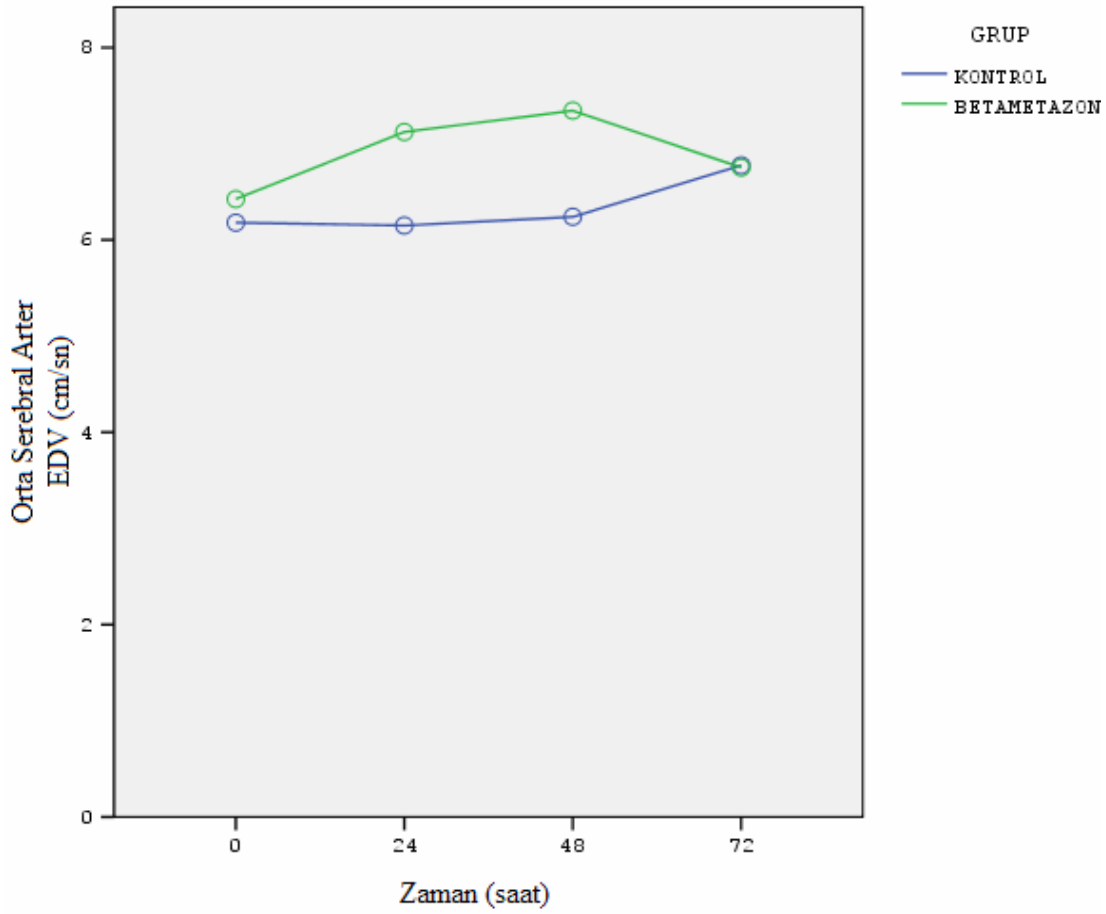
Şekil 15. Grupların çalışma dönemlerinde middle serebral arter PSV (cm/sn) değerlerindeki değişimi.

Middle serebral arter EDV (cm/sn) incelemesinde; betametazon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (**Tablo 17, Şekil 16**).

Tablo 17. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki middle serebral arter EDV (cm/sn) ve EDV EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	6.43±2.52	2.30	16.10	6.18±2.26	3.10	11.20	0.97
24. saat	7.12±2.48	2.45	15.40	6.15±2.14	3.30	10.80	0.09
48. saat	7.34±3.00	2.36	18.40	6.24±1.97	3.60	10.40	0.19
72. saat	6.75±2.76	2.55	17.40	6.78±2.66	3.80	12.40	0.69
EDV EAA	505.34±189.07	173.64	1213.20	452.82±129.92	265.20	792.00	0.17

Mann-Whitney U testi



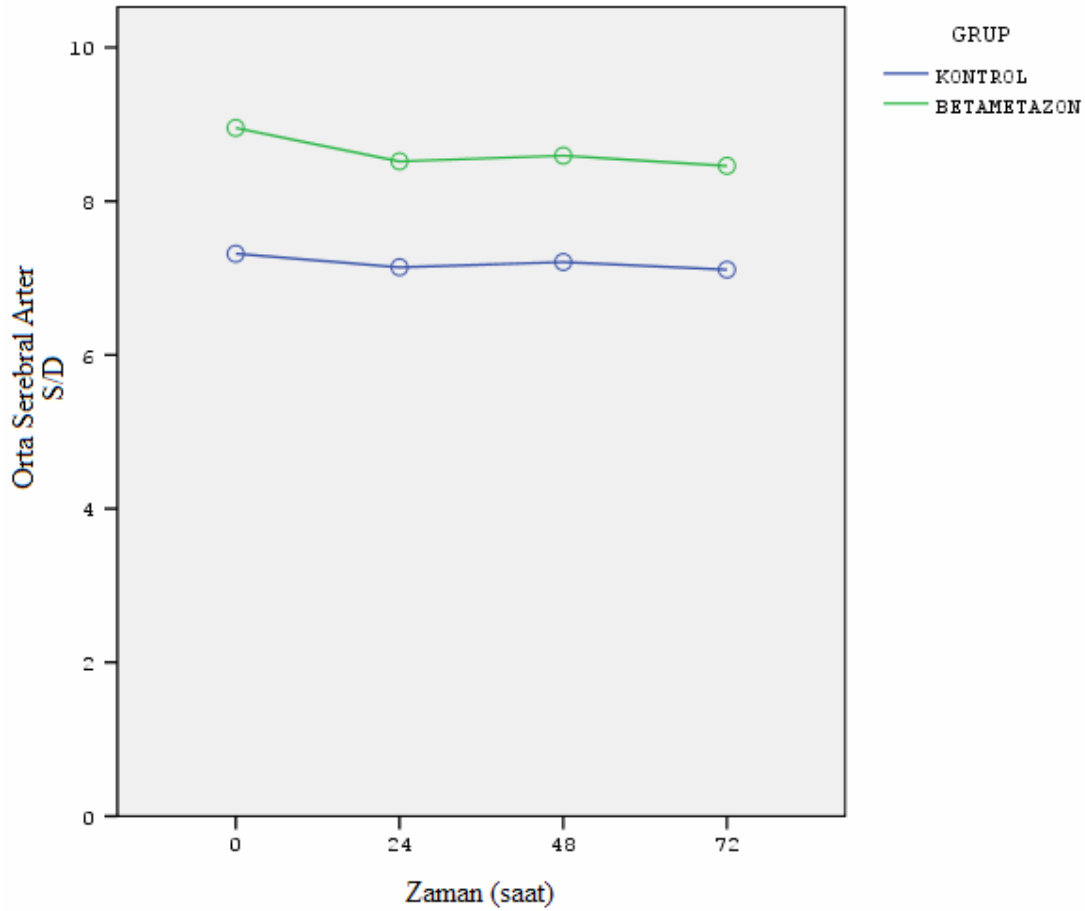
Şekil 16. Grupların çalışma dönemlerinde middle serebral arter EDV (cm/sn) değerlerindeki değişimi.

Middle serebral arterin S/D oranının Doppler USG ile değerlendirilmesinde; 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki incelemelerde, her iki gruptaki olguların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (**Tablo 18, Şekil 17**).

Tablo 18. Hastaların 0., 24., 48. ve 72. saatlerdeki middle serebral arter S/D ve S/D EAA ortalamaları.

	BETAMETAZON GRUBU (n=20)			KONTROL GRUBU (n=20)			P
	Ortalama	Min	Maks	Ortalama	Min	Maks	
0. saat	8.95±3.21	6.00	17.10	7.32±1.66	3.58	9.83	0.16
24. saat	8.52±3.18	5.23	15.60	7.14±1.53	3.60	9.59	0.30
48. saat	8.59±3.74	4.36	16.40	7.21±1.60	3.72	10.79	0.62
72. saat	8.46±2.96	5.19	15.80	7.11±1.71	3.60	9.89	0.36
S/D EAA	619.58±235.45	384.72	1153.20	517.45±112.09	261.84	718.80	0.43

Mann-Whitney U testi



Şekil 17. Grupların çalışma dönemlerinde middle serebral arter S/D değerlerindeki değişimi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde yüksek perinatal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri erken doğum olup, bunun en önemli nedenlerinden birisi ise yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilen preeklampsidir. Tüm gebeliklerin %3-5'ini etkileyen preeklampsisi, gebeliğin multisistemik hastalığı olarak kabul edilir (164). Esas tedavisi doğum olan preeklampside doğumun zamanlaması çok kritiktir. Annenin klinik durumu öncelikli önem arz etmekle birlikte doğum haftası, neonatal sonuçlar üzerine bağımsız faktördür (165). Bu yüzden annenin hastalığının şiddetinin ve fetal durumun monitorizasyonu dikkatli bir şekilde yapıp, doğum kararı; fetal matürasyona imkan tanınacak şekilde ve anne sağlığı tehlikeye atılmaksızın, mümkün olduğu kadar geciktirilmelidir. Fakat preeklampsinin ne zaman şiddetli hale geleceği konusunda öngörü sağlayacak, kanıta dayalı veriler mevcut değildir. Bu yüzden obstetri pratiğinde, preeklampsisi tanısı almış gebeler, potansiyel olarak preterm doğum yapma olasılığı yüksek hastalar olarak değerlendirilir. Preterm fetüslerin karşılaştığı neonatal respiratuvar distres sendromu, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonları azaltmak amacıyla erken doğum riski taşıyan 28-34 haftalar arasındaki gebelere 24 saat arayla intramusküler olarak 2 doz betametazon uygulanması rutin uygulama halini almıştır.

Preeklampitik hastalarda gebeliğin erken sonlandırılması kararının alınmasında büyük önem arz eden maternal ve fetal parametrelerin monitorizasyonunda; fetal hareket, tonus, solunum, kalp hızı ve amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi ile elde edilen biyofizik profil skoru ve fetal damarların doppler incelemesi; fetal oksijenasyonu ve intrauterin iyilik durumunu değerlendirmede kullanılan önemli non-invazif yöntemlerdir. Fakat bu yöntemleri kullanmayı bilmek kadar, onları etkileyen faktörlerin de iyi bilinmesi, yanlış kararların alınmaması için elzemdir.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde biyofizik aktivitelerin monitorizasyonu güçlü bir araçtır ve risk altındaki fetüslerin morbidite ve mortalitesini azalttığı kabul edilen bir gerçektir. Manning ve ark. BFP skoru ve kordosentezle alınan umbilikal venöz kan gazı pH' ı

arasında lineer bir korelasyon göstermiştir (109). Ayrıca 6 ve altındaki BFP skorunun, özellikle etkilenen parametreler NST ve fetal solunum olduğunda, fetal distres, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve kümülatif morbidite artışı açısından pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (106,166,167). Katz ve ark. betametazon uygulaması sonrası fetal kalp hızı akselerasyonlarının sayısında azalma ve kısa süreli varyabilitede azalma tespit etmişler ve bu bulguların tedavi sonrası 24. saatte normale döndüğünü gözlemlemişlerdir (168). Benzer bir çalışmada Mulder ve ark. betametazon uygulamasını takiben fetal solunum ve vücut hareketlerinde geçici azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir (169). Kelly ve ark. nın preterm eylem riski taşıyan gebelerde antenatal betametazon uygulamasının BFP üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, fetüslerin üçte birinde 24. ve 48. saatlerdeki BFP değerlerinde düşüş gözlenmiş fakat bu fetüslerin doğum sonrası iyilik hallerinde, BFP skorunda düşüş izlenmeyen gebelere oranla anlamlı fark gözlenmemiştir (170). Deren ve ark.'nın normal gebeler üzerinde yaptığı bir başka çalışmada betametazon uygulamasını takip eden 24. , 48. ve 72. saatlerde NST ve fetal solunum hareketlerinde anlamlı azalma ve 48. saatte fetal hareketlerde anlamlı azalma kaydedilmiştir (171).

Literatür taramamız sonucunda, Rotmensch ve ark. (172) ve Deren ve ark.'nın (171) yaptığı iki çalışma hariç, daha önceki çalışmaların tamamının BFP parametrelerine ayrı ayrı odaklanıp, günlük klinik uygulamada kullanıldığı şekliyle total BFP skoru üzerinde inceleme yapmadıkları görüldü. Ayrıca literatürde preeklampitik hastalarda betametazonun BFP üzerine etkisine dair bir veriye de rastlanmadı. Bizim çalışma grubumuzdaki preeklampitik gebelerde betametazon uygulaması sonrası 24. ve 48. ve 72. saatteki total BFP skorlarında anlamlı düşüş izlendi. Çalışma sonuçlarının parametreler bazındaki değerlendirmesinde ise, antenatal betametazon uygulamasından en sık etkilenen BFP parametreleri sırasıyla non-stres test, fetal hareket ve fetal solunum olarak tespit edildi.. Çalışmamızda antenatal betametazon uygulamasından en sık etkilenen BFP parametresi; 24., 48., ve 72. saatlerde anlamlı bozulmaların görüldüğü non-stres test iken ikinci sıklıkta etkilenmenin görüldüğü BFP parametresi; 48. ve 72. saatlerde anlamlı biçimde azalan fetal hareket, üçüncü sıklıkta etkilenen parametre ise 48. saatte anlamlı azalma görülen fetal solunum idi. Fakat NST, fetal hareket ve fetal solunum parametrelerine bağlı düşen BFP skorlarının, maksimal etkinin görüldüğü ve betametazonun en yüksek biyolojik etkinlikte olmasının beklendiği (yarı ömür 36-54 saat) zaman aralığı olan 48. saatten sonra yükselmeye başladığı da kaydedildi (173).

Çalışma süresi boyunca amniyotik sıvı indeksi ve fetal tonusun, antenatal steroid uygulamasından etkilenmediği görüldü.

Kortikosteroidlerin fetal davranışlar üzerinde oluşturduğu etkinin kaynağı tam anlaşılamamakla birlikte bu ajanların nöral aktiviteyi baskıladığı ve glukokortikoid reseptörlerinin fetal tonus, hareket, solunum ve kardiyak aktivitenin düzenlendiği merkezler olan serebral korteks, medulla oblongata ve subkortikal nukleuslarda yaygın olarak bulunduğu kanıtlanmıştır (174,175). Dolayısıyla biyofizik profil üzerindeki söz konusu etkiler, santral sinir sisteminde ve/veya nöromüsküler bileşkede yol açtıkları değişikliklerle açıklanabilir. İzlenen değişikliklere, en azından fetal solunum hareketlerinin azalmasına, neden olarak gösterilen bir diğer açıklama, steroide bağlı uterin kontraksiyonlardır. Betametazon uygulamasını takiben uterin aktivitenin arttığı insanlarda gösterilmiştir (176) ve koyunlarda eylem indüksiyonu için kullanılmaktadır (177). Aktif doğum esnasında fetal solunum hareketlerinin azaldığı bilinmektedir (168). Çalışmamızdaki tüm hastalar 4 gün boyunca izlendiği ve aktif doğumda olmadığı bilindiğinden, bu mekanizma bulgularımızı açıklar nitelikte gözükmemektedir. Bu etkiler nasıl meydana gelirse gelsin kısa vadeli ve reversibl oldukları ve fetüs üzerinde olumsuz bir etkiye yol açmadıkları gözükmemektedir. Fetal hareketlerdeki belirgin azalmanın, anne açısından kaygı verici olabileceği unutulmamalı ve anne bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu bulgular ışığında antenatal steroid uygulaması sonrası ölçülen orta düşüklükteki BFP skorlarının (4-6 arası) fetal distres anlamına gelmeyebileceği, steroide bağlı geçici etkiye bağlı olma ihtimalinin yüksek olduğu ve bu bilginin gebeliğin geleceği üzerinde karar verme sürecinde mutlaka akılda bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

Biyofizik profil parametrelerini multipl olarak değiştiren antenatal betametazon uygulaması, ciddi klinik kafa karışıklığına yol açabilir. Bu yüzden steroidlerin yol açtığı değişikliklerin başlangıç zamanının, süresinin ve şiddetinin bilgisi çok önemlidir. Söz konusu kafa karışıklığını gidermede antenatal steroid uygulamasından etkilenmeyen veya daha az etkilenen parametrelerin bilinmesi ve kullanılması da önem kazanmaktadır.

Birçok fizyolojik faktörün doppler indekslerini değiştirebileceği akılda bulundurulmalıdır. Örnek olarak, Cameron ve ark., fetal kalp hızının yavaşlamasıyla birlikte uzayan kardiyak siklusun, diastolik akım hızının sıfır çizgisine daha fazla yaklaşmasına yol açarak S/D oranında artmaya neden olduğunu göstermişlerdir (178). Benzer bir sonucu Yarlagadda ve ark., fetal kalp hızı ve umbilikal arter doppler indeksleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında tespit etmişlerdir (96). Bunun yanında BFP skorlamadaki 5 parametreden biri olan fetal solunum hareketinin de, kardiyak siklusun uzamasına ve spektral eğrinin düzensiz hale gelmesine yol açarak, doppler indeks değişiklikleri oluşturabilmektedir (45). Çalışmamızda, bu faktörler göz önüne alınarak, doppler ölçümlerinin, fetal hareket ve solunumun olmadığı, fetal kalp hızı düzensizliklerinin bulunmadığı dönemlerde yapılmasına dikkat edildi. Doppler dalga formunun en az beş siklus boyunca sabit kaldığı gözlemlendikten sonra ölçümler alındı.

Doppler indekslerini etkileyen bir diğer faktör; gestasyon haftasıdır. Elde edilen verilerin doğru yorumlanması için gestasyonel yaşa göre oluşturulmuş nomogramlar kullanılmaktadır. Normal değer aralıklarının gebelik haftasıyla değiştiğinin bilinmesi, verilen ilaçların, doppler parametrelerini farklı gebelik haftalarında farklı oranda etkileyebileceği şüphesini doğurabilir. Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesi grupların doppler sonuçlarının karşılaştırılmasında ve bunlara dayalı yorum yapılmasında söz konusu şüpheyi ortadan kaldırmıştır.

Çalışmanın objektivitesini etkileyebilecek değişkenlerin tesirini azaltmak için aldığımız bir diğer önlem de, tüm ölçümlerin günün aynı saatlerinde yapılması ve dolayısıyla sirkadyan ritimlerin fetal kan akımı üzerindeki potansiyel etkisini en aza indirmekti (179). Ayrıca fetal kan basıncı ve kalp hızını etkilediği bilinen uterin kontraksiyonlar esnasında doppler ölçümleri yapılmadı (180).

Mevcut literatürdeki veriler PI, RI ya da S/D oranı gibi doppler indeks değerlerinin birbirine herhangi bir üstünlüğü olmadığı şeklindedir (181). Bu veriler ışığında biz de çalışmamızda umbilikal arter ve middle serebral arter PI, RI, S/D oranı, EDV ve PSV değerleri üzerinde ölçümler yaparak sonuçların değerlendirmesini yaptık.

Umbilikal arterin doppler yöntemiyle incelenmesinin, düşük ve yüksek riskli gebeliklerde gelişebilecek komplikasyonları öngörmede tarama testi olarak değeri pek çok çalışmada araştırılmıştır. Bunlardan çıkan sonuç, düşük riskli gebelerde tarama amaçlı test olarak yetersiz olduğu, hem sensitivitesi hem de spesifitesinin düşük olduğudur (182). Çalışmamızın da kapsamına giren yüksek riskli gebelerde ise anormal umbilikal arter doppleri verileri ile kötü perinatal prognoz, daha güçlü korelasyon göstermektedir. Fetoplasental dolaşımda preeklamps gibi yüksek periferik damar direncinin görüldüğü durumlarda, doğum zamanına karar vermede umbilikal doppler ölçümlerinin faydalı olabileceği görülmektedir (183).

Dolayısıyla umbilikal ve fetal serebral dolaşımın doppler yöntemiyle incelenmesi, preeklampitik hastalarda fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde, klinik pratikte yer bulan yöntemlerdir. Cohlen ve ark. betametazon uygulanan normal gebelerin 0., 24. ve 72. saatte ortaya çıkan doppler parametreleri üzerinde yaptıkları incelemede, incelenen fetal damarların hiç birinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (184). Deren ve ark. betametazon uygulanan normal gebelerde, 0., 24., 48. ve 72. saatte MCA ve umbilikal arter doppler parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlemlememişlerdir (171). Benzer şekilde Rotmensch ve ark. preterm eylem riski nedeniyle betametazon yapılan 40 kadında 0., 48. ve 96. saatte yaptıkları MCA ve umbilikal arter doppler incelemelerinde, parametrelerde anlamlı değişiklik bildirmemişlerdir (172). Bizim çalışmamızda betametazonun 0., 24., 48. ve 72. saatlerinde MCA 'ya ait PI, RI, S/D, EDV ve PSV parametrelerinde yapılan incelemede, her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Umbilikal arter üzerindeki incelemede ise her iki grup arasında PI, RI, EDV, PSV parametrelerinde anlamlı fark görülmemiş, fakat sadece umbilikal arter S/D oranının, betametazon sonrası 24. saatte, çalışma grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur.

Çalışma grubunda 24. saatte S/D oranının anlamlı olarak düşük bulunması birkaç şekilde açıklanabilir. Wallace ve Baker tarafından end-diastolik akım kaybı bulunan gebeler üzerinde yapılan çalışmada, betametazon uygulaması sonrası end-diastolik akımın geri döndüğü kaydedilmiştir (185). Yine, Edwards ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışma da aynı bulgulara varmış ve yazarlar bu durumu betametazonun plasental vasküler rezistansı düşürmesine bağlamıştır (186). Bizim çalışmamızda da maksimum sistolik pik frekans kayması (S) ve end-diastolik frekans kaymasının (D) birbirine oranı olan S/D oranının, betametazon yapılan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunması, betametazonun plasental

vasküler rezistansı düşürmesine bağlı olabilir. Kortikosteroid uygulaması, vazomotor faktörleri de uyarmaktadır. Koyun fetüslerinde yapılan çalışmalar, steroidlerin fetal kan basıncı, kalp hızı ve kan hacmini etkilediğini göstermiştir (187). Maternal kortikosteroid uygulamasının kortikotropin-releasing hormonun (CRH) plasental ekspresyon ve sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (188,189). CRH' nın insan plasentası ve fetal dolaşımında nitrik oksiti artırarak vazodilatasyon oluşturduğu bilinmektedir (190). Dolayısıyla, çalışma grubumuzda 24. saatte umbilikal arter S/D oranındaki anlamlı fakat geçici düşüş, kortikosteroidlerin bu etkilerine de bağlı olabilir.

Doppler ölçümlerinde intraobserver (gözlemci-içi) değişiklikler, interobserver (gözlemciler-arası) ölçümlere göre daha kabul edilebilirdir (191). S/D, PI ve RI indekslerinin gerek farklı gerekse aynı uygulayıcı tarafından oluşturulan hata payları düşük olarak kabul edilse de bu indekslerin intraobserver ve interobserver hata oranlarının kabul edilemez olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (191). Çalışmamızda doppler ölçümleri aynı gözlemci tarafından yapılarak hata şansı en aza indirilmeye çalışılmıştır. Yine de literatürde görüldüğü üzere intraobserver hata payının, damarlardan elde edilen verilerin incelenmesiyle değerlendirilmesi zordur ve tartışma ve yoruma açıktır.

Çalışmamızda betametazonun doppler parametreleri üzerinde oluşturduğu değişiklikler genel olarak değerlendirildiğinde, bu değişikliklerin betametazonun BFP üzerinde oluşturduğu değişikliklere göre çok az miktarda olduğu söylenebilir. Betametazon uygulaması sonrasında tespit ettiğimiz BFP' nin bozuk olup doppler değerlerinin normal kalması, mevcut çalışmaların sonuçları incelendiğinde aslında intrauterin sıkıntı altındaki fetüslerde sık beklenen bir durum değildir ve genellikle bu durumun tersi daha olasıdır. Örneğin Baschat ve ark. nın 328 İUGG olan gebede BFP ve umbilikal arter, MCA ve duktus venozus doppler analizi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda % 55.5 olguda BFP ve doppler analizi sonuçları arasında korelasyon olmadığı ve korelasyon sağlanamayan bu olguların büyük kısmında BFP'nin normal olduğu bulunmuştur (191). Çalışmaya göre BFP fetüsün davranışsal durumunu, doppler analizi ise kardiyovasküler sistemi değerlendiren yöntemler olmaları nedeniyle birbirinden bağımsız değerlendirmeler olarak düşünülmüştü. Doppler analizi BFP' den 3 kat fazla olguda ve yaklaşık iki hafta daha erken zamanda, intrauterin fetal sıkıntıyı işaret etmekteydi ve dolayısıyla BFP' ye göre yanlış pozitiflik oranı belirgin derecede yüksekti. Nordstrom ve ark.'nın 69 yüksek riskli gebede doğumdan 10 gün önce gerçekleştirdikleri umbilikal arter S/D oranı ve BFP ölçümü sonuçları bu duruma başka bir

örnektir (193). Bu gebelerin %43' ünde doğum esnasında fetal distress geliştiği görülmüştür. Fetal distressi tahmin etmede umbilikal arter S/D oranının sensitivitesi %37, spesifisitesi %92 iken BFP'nin sensitivitesi %27, spesifisitesi %82 olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmanın sonunda BFP ve doppler testlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine birlikte kullanılmasının perinatal öngöründe çok daha değerli olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla betametazonun çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz BFP ve fetal doppler ölçümleri üzerindeki etkisi, betametazon yapılan hastalarda erken dönemde BFP yapılmaması gerektiği anlamına gelmemektedir. Zira betametazon yapılan hastalarda erken dönemde gerçek fetal distressin de atlanmaması için BFP ile doppler çalışmalarının kombine edilerek karar verilmesinin doğru yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Betametazon uygulamasını takiben BFP skorları düşük olarak tespit edilen hastalarda, söz konusu durumun betametazona mı yoksa mevcut fetal sıkıntıya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesinde; doppler parametrelerinin kullanılmasının faydalı olacağı ve doppler parametrelerinin normal olarak tespit edildiği olgularda, mevcut durumun antenatal steroid uygulamasının bir sonucu olduğunun farkına varılmasının, hem anneye fetal durum hakkında güven verilmesi hem de yanlış doğum kararlarının önüne geçilmesine imkan sağlayacağı kanaatindeyiz.

Fetomaternal izlem yöntemlerinin her geçen gün obstetri pratiğine katkısı artmakla birlikte, bize göre yakın gelecek için amaç; geniş randomize çalışmalarla, bu yöntemlerin değişik klinik şartlarda tanı ve yönetimde sağladıkları gerçek avantajların ve kısıtlılıkların kesin olarak belirlenmesi ve fetal kan akımı bozukluklarının altında yatan patofizyolojik olayların ortaya çıkarılması olmalıdır.

6.SONUÇ

Gebelikte iki hasta mevcuttur: anne ve fetus. Olası ciddi komplikasyonlar nedeniyle sıkı monitorize edilmesi gereken preeklampitik gebeler, hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltan en etkili tedavi yönteminin hala doğum olması nedeniyle, preterm doğum için risk altında bulunmaktadır. Yaptığımız literatür taraması sonucunda tespit ettiğimiz kadarıyla çalışmamız, preeklampsili hastalarda betametazonun BFP ve doppler indeksleri üzerindeki etkisini randomize prospektif biçimde araştıran ilk çalışmadır. Çalışma ve kontrol grubundan 20' şer gebe olmak üzere 40 hafif preeklampsili gebede, prematüriteye bağlı perinatal komplikasyonları azaltmaya yönelik uygulanan betametazonun, BFP ve doppler parametreleri üzerinde oluşturduğu değişiklikleri değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda, maternal betametazon uygulamasının, BFP'nin 3 parametresi (NST, fetal hareket ve fetal solunum) üzerinde anlamlı fakat geçici değişiklikler yaptığını, dolayısıyla hafif preeklampsili anne fetuslerinin BFP skorlarında anlamlı düşüşe yol açtığını gösterdik. Bu etkinin başlangıcı ve süresi kaydedildi. Maksimal etki betametazonun en yüksek biyolojik aktivitede olduğu 48. saatte ortaya çıktı. Amniyotik sıvı indeksi ve fetal tonusun ise antenatal steroid uygulamasından etkilenmediği bulundu. Yapılan doppler incelemeleri sonucunda middle serebral arter doppler indekslerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, umbilikal arter doppler indekslerinden sadece S/D oranında anlamlı değişiklik gözlemlendi. Elde ettiğimiz bilgiler, betametazonun geçici zararsız etkileri ile gerçek fetal distresin ayırt edilmesinde faydalı olabilir. Yeni izlem araçları ve algoritmalar ortaya konana dek, yakın zamanda antenatal steroide maruz kalan hafif preeklampitik anne fetuslerine yönelik doğum kararları alınırken dikkatli olunmalıdır. Bu, steroid uygulaması sonrası ilk 72 saatte uygulanan BFP skor sonuçlarının değerlendirilmesinde özellikle önemlidir. Aksi takdirde steroid uygulaması sonrası gelişen biyofizik bozulma, fetal distresin kanıtı olarak görülerek iatrojenik prematür doğumlara sebebiyet verilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260–1265
2. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987–1990. *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1997;46(4):17–36
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:s1-s22.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2005; s:762-808
5. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999 Aug;31(4):246-52
6. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med* 1998; 339:667
7. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
8. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. *Nobel Kitabevi* 2001;660-670
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2005; s:127
10. WHO/MCH/MSM: Safe motherhood. Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva, 1992 (3); p:33-35
11. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):307-12.
12. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99: 2139–2151
13. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950–960
14. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension*, volume 10: hypertension in pregnancy. New York: Elsevier, 1988:16–37
15. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):239-253.
16. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:514–518
17. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, Fort J, Pianos A, Eychenne B, Cambourg A, Schumacher M, Berkane N, Lefevre G, Uzan S, Rondeau E, Rozenberg P, Rafestin-Oblin ME. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):477.e1-9.
18. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951–963.
19. Cunningham FG, Cox K, Gant NF. Further observations on the nature of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;46:581–583.
20. Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to

- angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:854–860.
21. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:506–512.
 22. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;23(8):894-9.
 23. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):366-71.
 24. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik C, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi 2004; s:313-325.
 25. Oxford Textbook of Medicine.4th ed, Oxford University Press, 2003 Vol 2 s:398-399.
 26. Madazlı R, Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsia yönetimi. Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2005 Güneş Kitabevi 73-79.
 27. Doppler C. Über das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl Konigl Bohm Ges Ser* 1843; 2:465-482
 28. Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE. Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol* 1964; 23:637-641
 29. FitzGerald DE, Drumm JE. Noninvasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. *BMJ* 1977; 2:1450-1451
 30. McCallum WD, Olson RF, Daigle RE, Baker DW. Real time analysis of Doppler signals obtained from the fetoplacental circulation. *Ultrasound Med* 1977; 3B:1361-1364
 31. Burns PN: The physical principals of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 1987; 15:567-590
 32. Benson CB, Doubilet PM: Doppler criteria for intrauterine growth retardation predictive values. *J Ultrasound Med* 1988; 7:665-669.
 33. Gill RW. Doppler ultrasound: Physical aspects. *Semin Perinatol* 1987; 11(4):292-299.
 34. Pearce JM, Campbell S, Cohen OT: Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:248-255.
 35. Burns PN: The physical principals of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 15:567-590, 1987.
 36. Hendricks SK, Sorensen TK, Wang KY: Doppler umbilical artery waveform indices – normal value from fourteen to forty two weeks. *Am J Obstet Gynecol* 161:761-765, 1989
 37. Kurjak A, Alfrevic Z, Miljan M: Conventional and color Doppler in the assessment the fetal and maternal circulation. *Ultrasound Med Biol* 4:337-354, 1988
 38. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. Macus AW, Adamson J (ed) *Arteries and Veins.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975, s 61-98
 39. Pourcelot L. Applications clinique de l'examen Doppler transcutance. Pourcelot L (ed) *Velocimetric ultrasonore Doppler.* INSERM, Paris, 1974, s 213
 40. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Diugnan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynacol* 1980;87:780-785
 41. Harman C (Çeviri: Yücel A, Önderoğlu L). Doppler ultrason maternal uygulamalar. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (Eds.) (Çeviri Editörü: Yüksel A). İstanbul Tıp Kitabevi; 2000:s.223-49.
 42. Maulik D, Nanda NC, Saini VD. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol* 1984; 53:572-578
 43. Berkowitz GS, Mehelet K, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C: Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine

- growth retardation. *Obstet Gynecol* 1988;71:742-746.
44. Deutinge J, Rudelstorfer R, Bernaschek G: Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;159:1072-1080.
 45. Raphael NP, Micheal YD: Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:99-107.
 46. Milnor WR: Pulsatile blood flow. *N Engl J Med* 1972; 287:27-34.
 47. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Oepkes D, et al. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:680-4.
 48. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr., et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
 49. Wells PN. Doppler ultrasound in medical diagnosis: Review article. *Br J Radiol* 1989; 62:399-420.
 50. Walters WAW, MacGregor WG, Hills M 1966 Cardiac output at rest during pregnancy and puerperium. *Clin Sci* 30:1-11
 51. Less MM, Taylor SH, Scott DB, Kers MG 1967 A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 74:319-328
 52. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC (1973) A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682-2689
 53. Rosenfeld CR, Gant NF Jr. The chronically instrumental ewe: a model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest*. 1981 Feb;67(2):486-92.
 54. Magness RR, Rosenfeld CR. Systemic and uterine responses to alpha-adrenergic stimulation in pregnant and nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Oct;155(4):897-904.
 55. Ramsey EM, Donner MW. Placental vasculature and circulation. 1980;Saunders, Philadelphia.
 56. Itskovitz J, Lindenbaum ES, Brandes JM. Arterial anastomosis in the pregnant human uterus. *Obstet Gynecol*. 1980 Jan;55(1):67-71.
 57. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977 Sep;84(9):656-63.
 58. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*. 1972;1:177-91.
 59. Rosenfeld CR, Morriss FH Jr, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estradiol-17beta on blood flow to reproductive and nonreproductive tissues in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Mar 15;124(6):618-29.
 60. Greiss FC Jr, Anderson SG (1970) Effect of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *Am J Obstet Gynecol* 107:829-836
 61. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology*. 1974 Apr;94(4):1192-6.
 62. Rosenfeld CR, Roy T, Cox BE. Mechanisms modulating estrogen-induced uterine vasodilation. *Vascul Pharmacol*. 2002 Feb;38(2):115-25.
 63. Rosenfeld CR, Cox BE, Roy T, Magness RR. Nitric oxide contributes to estrogen-induced vasodilation of the ovine uterine circulation. *J Clin Invest*. 1996 Nov 1;98(9):2158-66.
 64. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. The effect of reducing umbilical blood flow on fetal oxygenation. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Apr 1;145(7):813-8.
 65. Rudolph AM 1985 Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res* 21:163-184.

66. Reuss ML, Rudolph AM, Heymann MA. Selective distribution of microspheres injected into the umbilical veins and inferior venae cavae of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Oct 15;141(4):427-32.
67. Cocceani F, Adeagbo AS, Cutz E, Olley PM. Autonomic mechanisms in the ductus venosus of the lamb. *Am J Physiol.* 1984 Jul;247(1 Pt 2):H17-24.
68. Mari G, Moise JK, Deter RL: Doppler assessment of pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus *Am J Obstet Gynecol* 160:698-703, 1989.
69. Wladimiroff JW, Tange HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 93:471-475, 1986.
70. Bates JA, Evans JA, Mason G: Differentiation of growth retarded from normally grown fetuses and prediction of intrauterine growth retardation using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 103:670-675, 1996.
71. Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Y. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Nov 12;8:50.
72. Dobbing J, Sands J: Timing of neuroblast multiplication in developing brain. *Nature* 1970;226:639-640.
73. Creasy RK, Barrett CT, de Swiet M, Kahanpää KV, Rudolph AM. Experimental intrauterine growth retardation in the sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Feb 15;112(4):566-73.
74. Goetzman BW, Itskovitz J, Rudolph AM. Fetal adaptations to spontaneous hypoxemia and responses to maternal oxygen breathing. *Biol Neonate.* 1984;46(6):276-84.
75. Kamitomo M, Alonso JG, Okai T, Longo LD, Gilbert RD. Effects of long-term, high-altitude hypoxemia on ovine fetal cardiac output and blood flow distribution. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):701-7.
76. Jacobs R, Robinson JS, Owens JA, Falconer J, Webster ME. The effect of prolonged hypobaric hypoxia on growth of fetal sheep. *J Dev Physiol.* 1988 Apr;10(2):97-112.
77. Kitanaka T, Alonso JG, Gilbert RD, Siu BL, Clemons GK, Longo LD. Fetal responses to long-term hypoxemia in sheep. *Am J Physiol.* 1989 Jun;256(6 Pt 2):R1348-54.
78. Bocking AD, Gagnon R, White SE, Homan J, Milne KM, Richardson BS. Circulatory responses to prolonged hypoxemia in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Dec;159(6):1418-24.
79. Rurak DW, Richardson BS, Patrick JE, Carmichael L, Homan J. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs and tissues during sustained hypoxemia. *Am J Physiol.* 1990 May;258(5 Pt 2):R1116-22.
80. Mari G, Deter RL: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 166:1262-1270, 1992.
81. Griffin D, Cohen-Overbeek T, Campbell S. Fetal and utero-placental blood flow. *Clin Obstet Gynaecol.* 1983 Dec;10(3):565-602.
82. Morrow R, Ritchie K. Doppler ultrasound fetal velocimetry and its role in obstetrics. *Clin Perinatol.* 1989 Sep;16(3):771-8.
83. Rudolph AM, Heymann MA 1967 The circulation of the fetus in utero. *Circ Res* 21:163-184
84. Anderson DF, Faber JJ. Regulation of fetal placental blood flow in the lamb. *Am J Physiol.* 1984 Sep;247(3 Pt 2):R567-74.
85. Anderson DF, Parks CM, Faber JJ. Fetal O₂ consumption in sheep during controlled long-term reductions in umbilical blood flow. *Am J Physiol.* 1986 Jun;250(6 Pt 2):H1037-42.
86. Edelstone DI. Fetal compensatory responses to reduced oxygen delivery. *Semin Perinatol.* 1984 Jul;8(3):184-91.
87. Fumia FD, Edelstone DI, Holzman IR. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as

- functions of fetal hematocrit. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Oct 1;150(3):274-82.
88. Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. *Am J Physiol*. 1983 Jun;244(6):H749-55.
 89. Jensen A, Roman C, Rudolph AM. Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol*. 1991 Jun;15(6):309-23.
 90. Itskovitz J, Goetzman BW, Rudolph AM. Effects of hemorrhage on umbilical venous return and oxygen delivery in fetal lambs. *Am J Physiol*. 1982 Apr;242(4):H543-8.
 91. Edelstone DI, Caine ME, Fumia FD. Relationship of fetal oxygen consumption and acid-base balance to fetal hematocrit. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Apr 1;151(7):844-51.
 92. Meschia G, Battaglia FC, Makowski EL, Droegemueller W. Effect of varying umbilical blood O₂ affinity on umbilical vein Po₂. *J Appl Physiol*. 1969 Apr;26(4):410-6.
 93. Itskovitz J, Goetzman BW, Roman C, Rudolph AM. Effects of fetal-maternal exchange transfusion on fetal oxygenation and blood flow distribution. *Am J Physiol*. 1984 Oct;247(4 Pt 2):H655-60.
 94. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery – I. Indices derived from the maximum velocity waveform. *Ultrasound Med Biol* 1986;12:835–44.
 95. Mansouri H, Gagnon R, Hunse C. Relationship between fetal heart rate and umbilical blood flow velocity in term human fetuses during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1007–12.
 96. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. *J Ultrasound Med* 1989;8:215–8.
 97. Spencer JA, Price J, Lee A. Influence of fetal breathing and movements on variability of umbilical Doppler indices using different numbers of waveforms. *J Ultrasound Med* 1991;10:37–41.
 98. Adamson SL, Morrow RJ, Langille BL, Bull SB, Ritchie JW. Site-dependent effects of increases in placental vascular resistance on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:19–27.
 99. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med* 1991;19:21–6.
 100. Surat DR, Adamson SL. Downstream determinants of pulsatility of the mean velocity waveform in the umbilical artery as predicted by a computer model. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:707–17.
 101. Gagnon R, Johnston L, Murotsuki J. Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:63–72.
 102. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JR, Alexander G, Bradley L, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1443–8.
 103. Joern H, Funk A, Goetz M, Kuehlwein H, Klein A, Fendel H. Development of quantitative Doppler indices for uteroplacental and fetal blood flow during the third trimester. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:823–35.
 104. Manning FA, Platt LW, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-95.
 105. Vintzileos AM, Campbell WA, Ingardia CJ, Nochimson DJ. The fetal biophysical profile and its predictive value. *Obstet Gynecol* 1974;62:271-8.
 106. Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. The abnormal biophysical profile score.V. Predictive accuracy according to score composition. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:918.
 107. Manning FA, Hill LM, Platt LD. Qualitative amniotic fluid volume determination by

- ultrasound: Antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:254.
108. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:387.
 109. Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al. Fetal biophysical scoring. VI. Correlations with antepartum umbilical venous pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:755.
 110. Vintzileos A, Campbell W, Notchinson D, et al. The use and misuse of biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:527.
 111. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al. Fetal death after normal biophysical profile score: an 18 year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1231.
 112. Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. Positive predictive accuracy of the abnormal test. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:703.
 113. Inglis SR, Druzin ML, Wagner WE, Kogut E. The use of vibroacoustic stimulation during the abnormal or equivocal biophysical profile. *Obstet Gynecol* 1993;82:371.
 114. Manning FA, Morrison I, Lange IR, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: Experience in 12, 620 referred high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151: 343
 115. Baskett TF, Allen AC, Gray JH. Fetal biophysical profile and perinatal death. *Obstet. Gynecol* 1987 Sep 70:357–60.
 116. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003;52:1–113.
 117. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal monitoring: the use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance. Evidence-based Clinical Guideline No.8. London(UK):RCOG; 2001.
 118. Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program [*J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:909]. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(suppl 4):S3–56.
 119. Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:26.e1–26.e6.
 120. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists.
 121. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112:661-6.
 122. ACOG technical bulletin. Fetal heart rate patterns: monitoring, interpretation, and management. Number 207--July 1995 (replaces No. 132, September 1989). *Int J Gynaecol Obstet*. 1995 Oct;51(1):65-74.
 123. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcomes with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1672.
 124. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:812.
 125. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
 126. Chiswick M. Antenatal TRH. *Lancet* 1995; 345: 872–3.
 127. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;

- 50: 515–25.
128. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD004454.
129. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 508–13.
130. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413–18.
131. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320–7.
132. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 174–9.
133. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131–9.
134. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 925–9.
135. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Brouillette RM, Burlison S, London SN. Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 801–5.
136. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 335–44.
137. Simpson KN, Lynch SR. Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome and related conditions in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 316–21.
138. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 804–10.
139. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green Top Guideline No.7 London (UK); 2010.
140. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294: 357–60.
141. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes: A National Clinical Guideline. Guideline no. 55. Edinburgh: SIGN Executive; 2001.
142. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70: 99–105.
143. Anonymous. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984; 104: 259–67.
144. Smolders-de HH, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65–70.
145. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than

- 1501 grams. *Pediatrics* 2000; 106: 2.
146. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105: 77.
147. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary* 58. London: BMA and RPS; 2009. s.396-397.
148. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417–24.
149. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322–35.
150. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190–6.
151. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Intrauterine Infection and Perinatal Brain Injury. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 3*. London: RCOG; 2002.
152. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254–62.
153. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1120–3.
154. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144–50.
155. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491–7.
156. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7: 269–78.
157. Goldenberg RL, Wright LL. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 316–17.
158. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 957–61.
159. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 810–14.
160. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1073–80.
161. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1190–8.
162. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Dec 20; 372(9656): 2143–51.
163. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD003935.
164. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contribution to risk of preeclampsia: population based study. *Br Med J* 1998; 316: 1343–47.
165. The GRIT study group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes. *BJOG* 2003; 110: 27–32.
166. Devoe LD, Youssef AA, Gardner P, et al. Refining the biophysical profile with a risk

- related evaluation of test performance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:346.
167. Petrikovsky BM. Fetal assessment: time to reassess. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;67:237.
 168. Katz M, Meizner I, Holcberg G, Mazor M, Hagay ZJ, Insler V. Reduction or cessation of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. I. Clinical evaluation. *Isr J Med Sci.* 1988 Jan;24(1):5-9.
 169. Mulder EJ, Derks JB, Zonneveld MF, Bruinse HW, Visser GH. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early Hum Dev.* 1994 Jan;36(1):49-60.
 170. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound.* 2000 Jun;28(5):224-6.
 171. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Nov;99(1):72-6.
 172. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M, Golan A, Moravski G, Ben-Rafael Z. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Oct;78(9):768-73.
 173. Haynes RC. Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of adrenal steroid biosynthesis. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990.
 174. de Kloet ER, Reul JM, Sutanto W. Corticosteroids and the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990 Nov 20;37(3):387-94. Review.
 175. Reul JM, Sutanto W, van Eekelen JA, Rothuizen J, de Kloet ER. Central action of adrenal steroids during stress and adaptation. *Adv Exp Med Biol.* 1990;274:243-56. Review.
 176. Yeshaya A, Orvieto R, Ben Shem E, Dekel A, Peleg D, Dicker D et al. Uterine activity after betamethasone administration for the enhancement of fetal lung maturation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 139–41.
 177. Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, Jenkins SL, Winter JA, Zhao XF et al. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration on parturition in sheep. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 336–41.
 178. Cameron A, Nicholson S, Nimrod CA: Duplex ultrasonography of the fetal aorta, umbilical artery and placental arcuate artery throughout normal human pregnancy. *J Ultrasound Med* 7:671-673, 1988.
 179. Endo Y, Jinnai K, Endo M, Fujita K & Kimura F. Diurnal variation of cerebral blood flow in rat hippocampus. 1990;Stroke 21, 1464–1469.
 180. Brace RA & Brittingham DS. Fetal vascular pressure and heart rate responses to nonlabor uterine contractions. 1986;Am J Physiol 251, R409–R416.
 181. Gosling RG, King DH. Arteriel asesment by Doppler shift ultrasound. 1987; 67:447-449.
 182. Atkinson MW, Maher JE, Owen J. The predictive value of umbilical artery doppler studies for preeclampsia or fetal growth retardation in a preeclampsia prevention trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83:609-11.
 183. Önderoğlu LS. Fetal doppler ultrasonografi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 1997; 1:9-11.
 184. Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Oct;8(4):252-5.

185. Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1404-7.
186. Edwards A, Baker LS, Wallace EM. Changes in fetoplacental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Sep;20(3):240-4.
187. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 1997;499(Pt 1):217-26.
188. Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(14):5244-8.
189. Korebrits C, Yu DH, Ramirez MM, Marinoni E, Bocking AD, Challis JR. Antenatal glucocorticoid administration increases corticotrophin releasing hormone in maternal plasma. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(5):556-61.
190. Clifton VL, Read MA, Leitch IM, et al. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal-placental circulation: involvement of the nitric oxide-cyclic guanosine 3',5'-monophosphate-mediated pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(10): 2888-93.
191. Nakai A, Oya A. Accuracy and reproducibility of ultrasound measurements in obstetric management. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(1):31-6.
192. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jan;27(1): 41-7.
193. Nordstrom UL, Patel NB, Taylor DJ. Umbilical artery waveform analysis and biophysical profile: a comparison of two methods to identify compromised fetuses. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1989;30:245-51.