

Derleme

Obstetrik Doppler Sonografi: Fetal Arteriyel Sistem

H. Alper TANRIVERDİ*, A.Kubilay ERTAN**, Ö. Volkan AKBULUT*, Aykut BARUT*

*Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. - ZONGULDAK

**Saarland Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - HOMBURG/SAAR

ÖZET**OBSTETRİK DOPPLER SONOGRAFİ: Fetal Arteriyel Sistem**

Doppler sonografi maternal ve fetal hemodinamiği değerlendirmede sıklıkla kullanılan noninvazif bir tekniktir. Günümüzde Doppler sonografi ile fetomaternal damarların incelenmesi yoğun bir şekilde uygulanan antenatal bir değerlendirme testi olarak obstetrikteki yerini almıştır. Buna karşın, şimdiye kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yüksek riskli durumlarda perinatal sonuçların iyileşmesinde Doppler hız ölçümlerinin sadece sınırlı klinik değerinin bulunduğu ortaya konmuştur. Umbilikal arter, fetal inen aorta ve middle cerebral arterin Doppler sonografik analizlerinin intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslerin tanı ve tedavisinde ve yüksek riskli gebeliklerde genel anlamda perinatal mortalitesinin azaltılmasında fayda sağladığı kabul edilmektedir. Ciddi bir sıkıntısı bulunan fetüslerin çoğunda patolojik hız değerleri, yüksek riskli gebeliklerin izlenmesi ve optimal perinatal değerlendirme için değerli klinik bulgular verebilir. Doppler sonografinin buna ek olarak uzun dönem nöromotor sonuçları önceden haber vermede rolü olabilir. Doppler sonografinin obstetrikteki klinik yararlılığını saptamak için büyük sayıda hastanın değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu derlemede normal ve anormal gebelik seyrinde fetal arteriyel sistemin Doppler sonografisi tartışılmış ve fetal arteriyel Doppler sonografinin değişik klinik tablolardaki uygulamaları sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Doppler sonografi, Fetal arteriyel sistem, Akım velosimetrisi, Fetal hemodinami

SUMMARY**DOPPLER SONOGRAPHY IN OBSTETRICS: THE FETAL ARTERIAL SYSTEM**

Doppler ultrasound is a noninvasive technique that is commonly used to evaluate maternal and fetal hemodynamics. Examination of fetomaternal vessels using Doppler sonography has been subject of intensive investigation in recent years. However, to date, randomized controlled trials were able to establish only limited clinical value of Doppler velocimetry in obstetrics to improve perinatal outcome in high risk situations. Umbilical artery, fetal descending aorta and middle cerebral artery Doppler velocimetric studies are acceptable tools in the diagnosis and management of intrauterine growth restricted fetuses, and in the reduction of perinatal mortality in high risk pregnancies. In addition, Doppler sonography might have a role in predicting long term neuromotoric outcome. Large scale randomized controlled trials are needed to establish the clinical utility of Doppler ultrasound in obstetrics.

In this review, the fetal arterial Doppler sonographic changes during normal and abnormal pregnancy are being discussed and the utility of fetal arterial Doppler sonography in different clinical situations are presented.

Key words: Doppler sonography, Fetal arteries, Flow velocimetry, Fetal hemodynamics

Doppler sonografi yansıyan seslerin frekansındaki değişiklikleri değerlendirerek damarlardaki kanın hareketinin analizine yarayan noninvazif bir tekniktir. Doppler sonografi obstetrikte 1977'den beri fetoplazental dolaşımı (1),

1980'lerden beri de uteroplazental (2) ve fetal dolaşımı değerlendirmek için kullanılmaktadır (3). Son zamanlarda, bu metod yüksek riskli gebeliklerin takibinde önemli bir araç haline gelmiştir. Doppler sonografi ile elde edilen bilgiler klinisyene intrauterin gelişme geriliği (IUGR), Rh-rh uyumsuzluğu, çoğul gebelikler ve anemnezik risk faktörleriyle komplike olmuş gebeliklerde hastanın izleminde yardımcı olmaktadır (4-12).

Bu derlemenin amacı, modern obstetrikte Doppler sonografik incelemelerin önemini gün-

Yazma Adresi: Dr. H. Alper Tanrıverdi
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Kozlu, 67600 Zonguldak
Tel: 0372-2610135 - Fax: 0372-2610155
e-mail: tanriverdi@artemisonline.net

cel bilgiler ışığında vurgulamaktır. Bu çalışmada, fetal (umbilikal arter, descending aorta, middle cerebral arter) tartışılmaktadır. Ayrıca, arteriyel Doppler sonografinin obstetrik pratikte kullanımı ve gelecekteki araştırmaya açık noktalar da vurgulanmaktadır.

Genel olarak, gebelikte Doppler sonografik incelemeye başlamanın kabul edilen zamanı ikinci trimester başıdır. Bu zamanlama yüksek riskli gebeliklerde antenatal bakımda strateji belirleme ve değiştirmeye izin veren en uygun zamandır. Bazı özel durumlarda daha erken dönemlerde ölçüme başlanabilir (13).

Doppler sonografik değerlendirmelerin gebelik ve yüksek riskli gebeliklerin seyri sırasındaki sunumu şu şekilde planlanmıştır:

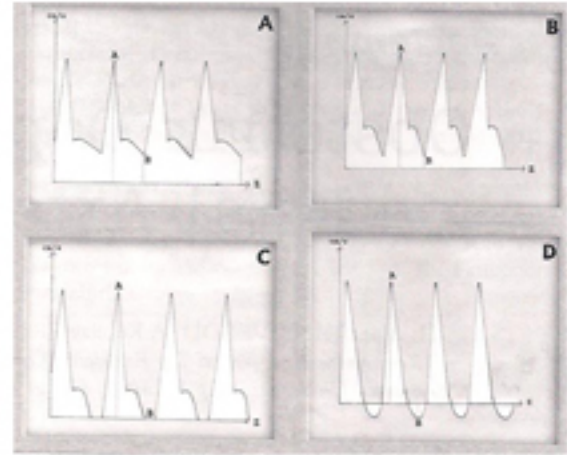
1. Doppler ultrasonun obstetrikte kullanımı-nın güvenliği
2. Doppler sonografinin temel prensipleri ve ölçümle ilgili endeksler
3. Fetal arteriyel dolaşım
4. Fetal venöz dolaşım
5. Uteroplazental dolaşım ve uterin arter Dopplerinin preeklampsi ve yüksek riskli gebeliklerin prediksyonundaki yeri

Konunun çok geniş bir kapsamının bulunması nedeniyle derlemenin sunulan bölümünde ilk üç nokta ele alınacak, fetal venöz sistem derginin yakın zamanlı sayılarında incelendiğinden burada tekrar değinilmeyecektir.

DOPPLER SPEKTRUMUNUN ANALİZİ

Doppler eğrisi: Doppler spektrumu, spektral bandın genişliği, Doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik (peak) ve enddiastolik hızlar ile tanımlanmaktadır. Eğrinin sol yanı sistolün başlangıcına, sağ yanı ise enddiastolik akıma karşılık gelmektedir. Spektrumların analizi için bir veya iki kalp siklusu değerlendirilmektedir. Spektrumun şekli, bu esnada kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır (Şekil 1).

Günümüzde Doppler eğrisinin analizi için kantitatif ölçüm teknikleri yerine kalitatif değerlendirme imkanı veren değişik endeksler kullanılmaktadır. Bunka ana etken kantitatif ölçümlerin direkt olarak açığa bağımlılık göstermeleri, buna karşın kalitatif endekslerin açıdan bağımsız olarak kullanılabilirleridir. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan hatalardan birisi, bu endekslerin kullanımı sırasında "açıdan bağımsızdır" denilerek Doppler prensiplerine aykırı olarak ölçümle-

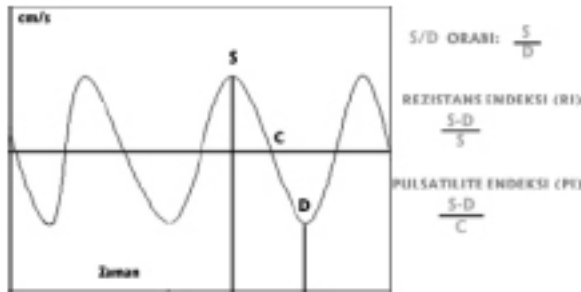


Şekil 1. Doppler spektrumu, spektral bandın genişliği, Doppler eğrisinin eğiminin dikliği (A) ve enddiastolik (B) hızlar ile tanımlanmaktadır. Spektrumların analizi için bir veya iki kalp siklusu değerlendirilmektedir. Şekil 1A: Fetal arteriyel sistem için normal kabul edilen yüksek sistolik komponenti ve düşük empedansa bağlı yüksek enddiastolik akımlı Doppler eğrisinin (PVW-flow velocity waveform) sematik görüntüsü. Şekil 1B: Enddiastolik komponenti azalmış patolojik Doppler eğrisi. Şekil 1C: Enddiastolik akıma izlenemediği enddiastolik blok. Bu durum yüksek derecede patolojik Doppler bulgularından birisi olarak kabul edilmektedir. Şekil 1D: Enddiastolik akıma ters döndüğü, yüksek derecede patolojik Doppler eğrisi (Reversed flow). Bu bulgu preñal bir bulgu olarak kabul edilmektedir (* Burada sunulan Doppler eğrileri son trimesterdeki bir fetus varsayılarak araştırılmıştır. Doppler eğrilerinin gebeliğin seyri esnasında devamlı bir değişiklik gösterdiği göz önünde bulundurulmalı ve eğriler gebelik haftasına göre yorumlanmalıdır).

rin yapılmasıdır. Bu şekilde prensiplere uygun olmayan ölçümlerin yapılması durumunda standartlar bozulmakta, özellikle bilimsel araştırma için yapılan ölçümlerde büyük hata ve deviasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan, Doppler açısının değerlendirilen damara en fazla 60 ile düşürülmesi ve ister kantitatif, ister kalitatif olsun, ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Pulsatilité endeksi (PI): Doppler spektrum şeklinin analizi için çok farklı teknikler önerilmiştir. İlk olarak Gosling pulsatilitenin değerlendirilebilmesi için bir endeks tariflemiştir (14). Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Başlangıçta Fourier analizi aracılığı ile hesaplanmaktayken, günümüzde basitleştirilmiş şekliyle pulsatilité endeksi (PI) olarak bilinmektedir (Şekil 2).

Rezistans endeksi (RI): Pourcelot'un tariflediği RI, pulsatilitenin açıdan bağımsız bir ölçümdür. Burada S maksimal peak frekansını, D end-



Şekil 2. Doppler sonografide sık kullanılan kalitatif endeksler. S= sistolik akım, D= diastolik akım, C= Maksimum frekansın zamansal ortanca değeri. Sağ tarafa sık kullanılan Doppler sonografik kalitatif endekslerin hesaplama formülleri izlenmektedir.

diastolik frekansa karşılık gelmektedir (15, 16) (Şekil 2).

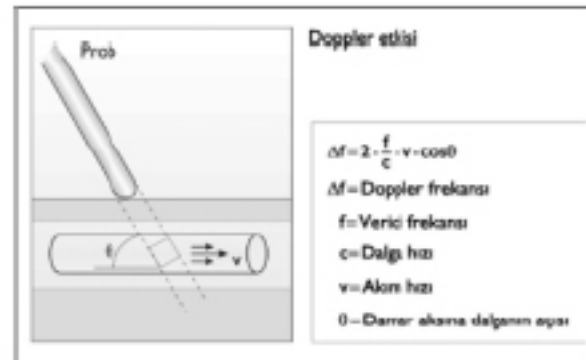
Sistolik/Diastolik (S/D veya A/B) oranı: Eğri analizi için 1983'de Campbell ve ark. ve Thompson ve ark. (2, 17) tarafından farklı parametreler tarif edilmiştir. Yaygın şekliyle Stuart ve Drum (18, 19) tarafından basitleştirilmiş şekliyle maksimal sistolik peak frekansı (S) ve enddiastolik frekansın (D) birbirine oranı kullanılmaktadır (Şekil 2).

Semikantitatif analiz için tarif edilen birçok endeks arasında sadece S/D veya A/B oranı, RI ve PI gibi yaygın kabul görmüştür. Maulik farklı bir parametre olarak D/A oranını önermiştir; bu oranda enddiastolik maksimal frekansı, Doppler eğrisinin ortalama Doppler shift frekansına normalize edilmektedir (20, 21).

Kantitatif bilgiler: Açı düzeltimi ile ölçülen Doppler kayma frekansı, akım hızı yanında spektral alanın dikkate alınması ile akım miktarı konusunda kantitatif bilgiler vermektedir (Şekil 3). Akım hacim ölçümlerinin, açıdan bağımsız semikantitatif parametreler (PI, RI, S/D) kadar sık kullanılmamalarının sebebi açının belirlenmesindeki hatalar, filtrelerin etkisi, gerçek ortalama frekansın tahminindeki kaymalar ve hesaplamaların yapılabilmesi için gerekli olan net damar kesit yüzey alanının tespitindeki problemleri beraberinde getirmeleridir. Bu bakımdan, günümüzde obstetrikte fetal anemide middle cerebral arterin akım hızlarının cm/s cinsinden kullanımı haricinde etkinliği kanıtlanmış başka bir kullanım alanı bulunmamaktadır (22).

Renk bilgisinin analizi

Doppler spektrumu belli bir ölçüm yerindeki akım ilişkilerinin zamansal değişimini gösterir-



Şekil 3. Doppler sonografide açıya bağlılığın şematik görünümü. Şekilden anlaşıldığı gibi, Doppler frekansının hesaplanmasında kullanılan Doppler dalgası akımın cosinüsü ($\cos \theta$), açı θ dereceye yakinken Doppler frekansını fazla edilememektedir. Bu bakımdan Doppler değerlendirilmesi yapılırken probun incelenen damarı mümkün olduğunca küçük bir açıyla düşünülmesi gerekmektedir.

ken, iki boyutlu yöntemlerde renk bilgisi her seferinde bir andaki mevcut akımın hacimsel ilişkilerini tariflemektedir. Renkteki değişimler spektrumun şeklinin değişmesi gibi incelenen damardaki fizyolojik ve patofizyolojik süreçler tarafından belirlenmekte ve akım bölgesinin proksimal ve distalindeki ilişkilerden de etkilenmektedir. Kalitatif bilgilerin yanında (Akım var/yok), özellikle renk doygunluğunun ve renk dağılımının analizi yapılmaktadır. Bu tip ölçümler genelde standardize edilemediğinden bilimsel anlamda çok fazla değer taşımamakta, ancak kişisel tecrübelerin bir ifadesi olarak pratikte yer almaktadır.

Geri akım bileşenleri: Akım ve akım yönünü ilgilendiren fizyolojik değişimler, karotis bifurkasyonu gibi damar dallanmalarında ve aort veya pelvik-femoral arterler gibi yüksek direnç oluşturan damarlarda akımın terse dönmesi geri akım bileşenlerinin oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 1D). Arteria cerebri media veya 2.-3. trimesterdeki a.umbilicalis gibi direnci zayıf arterlerde diastolde de devam eden aynı yöne doğru, ancak daha koyu kodlanan bir enddiastolik akımın gözlenmesi olağandır, ve bu damarlarda geri akım bileşenlerinin (reversed flow velocity) oluşması ciddi bir patolojinin işaretidir. Bu durum, Doppler spektrumunun analizi ile verifiye ve semikantitatif tarif edilebilir bir durumdur. Damarların yön değiştirmesi ve yanlış ayarlanmış bir duvar filtresi durumunda olu-

şan aliasing nedeniyle de benzer değişiklikler izlenebilmektedir.

Doppler ultrasonun obstetrikte kullanımının güvenliği

Doppler sonografinin obstetrikteki kullanımı sırasında bazı noktalara özen gösterilmesinde fayda bulunmaktadır. Bugüne kadar elde edilen veriler tanınal ultrasonografi'nin embriyogenezis veya fetal gelişim üzerine bir yan etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca fetal ultrasonografik görüntüleme, kognitif fonksiyonlar ve duyma fonksiyonları üzerine uzun dönemli olumsuz bir etkiye neden olmamaktadır. Bununla beraber, B ve M mod görüntüleme hamilelik süresince güvenli olarak kabul edilseler de renkli pulsed ve spektral Doppler uygulamaları olası termal etkilerinden dolayı dikkatle kullanılmalıdır (23). Özellikle spectral ve pulsed Dopplerin kullanımı tanınal ultrasonografi'ye göre çok daha fazla sonografik dalga içermekte, bu nedenle de ciddi doku ısınmasına ve termal etkilere yol açabilmektedir.

Hasta onayının alınmasından sonra Doppler sonografinin kullanımında herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Buna karşın cihazın maksimum güçte kullanımı durumunda kemik yüzeyi üzerinde ciddi termal etkiler göz ardı edilemez. Kullanıcı hekimin kemik ve gaz gibi duyarlı doku ve bölgeleri görüntülerken ekranda T1 ve M1 değerlerini monitörize etmesi, bununla beraber maruziyet zamanını uygun bir şekilde sınırlaması gereklidir (24).

Fetal Kalp Monitörizasyonu için Doppler

Çok uzun zamanlar içinde kullanılsa da, fetal kalp monitörizasyonu güvenlik açısından herhangi bir problem yaratmamakta ve bu tekniğin kontrendike olduğu bir klinik durum bilinmemektedir.

Hamilelik Boyunca Ultrasonografi Kullanımı

Embriyonik dönem dışardan etkenlere özellikle hassas olduğu bilinen bir dönemdir. Klinik kullanımdaki sonografik tüm uygulamalar, cihazların çıkış güçleri ve maruziyet zamanı kontrol edilerek, daha yeni teknikler ortaya çıkmadığı sürece yapılabilir.

Fetal kemiklerin mineralizasyonu fetüs büyüdükçe arttığı için fetal kemiğe termal etki olasılığı artmaktadır. Kullanıcı fetal kafatası ve omurga

bölgesini incelerken, özellikle de Doppler çalışmaları sırasında maruziyet göz önünde bulundurularak azaltılmalıdır (24).

Fetal arteriyel dolaşım

• UMBİLİKAL ARTER

Uzun süreli izleme dayalı çalışmalarda gebelik haftası ile uyumlu gelişim gösteren fetüsler (appropriate for gestational age-AGA) ile hasta küçük fetüsleri (small for gestational age-SGA) ayırt etmede, umbilikal arter Doppler sonografik değerlendirmelerin diğer testlerden (Kalp hızı değişkenliği, Biofizik profil skoru) daha faydalı olduğu gösterilmiştir (25).

Umbilikal arterde kan akım hızı gebelik yaşı ilerledikçe artmaktadır. Kan akımına karşı direnç de, artmış sistolik ve diastolik arteriyel kan akımına bağlı olarak sürekli düşmektedir. Enddiastolik hız ilk trimesterde genellikle izlenemezken (1, 18), gebelik yaşının artmasıyla diastolik komponent belirginleşmektedir (17, 22). İlerleyen gebelik yaşı ile enddiastolik akım bütün kalp siklusu boyunca aşırı hale gelmektedir (17, 26-28).

Trudinger ve arkadaşları bu fenomeni aşağıdaki mekanizmalarla açıklamaktadır (29);

1. Plasental villuslarda devamlı matürasyon
2. Plasental damarlardaki sürekli genişleme, vasküler rezistansla sürekli azalmaya yol açmaktadır
3. Fetal kardiyak outputta sürekli artış
4. Damar kompliansının devamlı değişmesi
5. Fetal kan basıncında sürekli artış

Umbilikal arterin akım eğrileri (flow velocity waveform-FVW), abdominal duvar ve plasental bölge lokalizasyonlarında ufak bazı farklılıklar göstermektedir. Fetal abdominal duvardaki endeksler, plasental yerleşimden daha yüksektir (30). Fetal soluk alma hareketinin Doppler FVW dalga şeklini olumsuz etkilediğinden, Doppler sonografik akım hızlarının fetal apne periyotları boyunca alınmasında fayda bulunmaktadır.

Klinik deneyim ve randomize kontrollü çalışmalar, umbilikal arterde anormal bir Doppler FVW saptanması durumunda perinatal prognoz olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

IUGR

Intrauterin gelişme kısıtlanması olan fetüs,

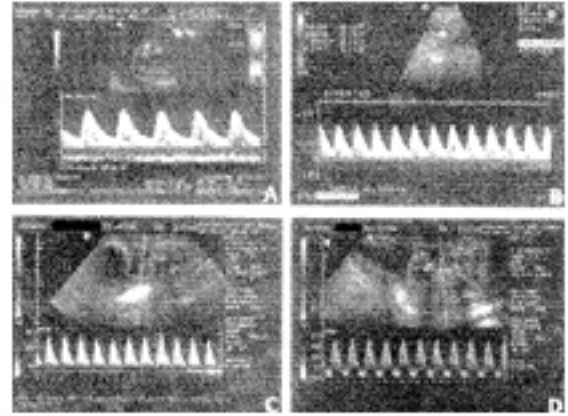
potansiyel olarak ulaşması gereken büyüklüğe erişememiş fetüsdür. Bu duruma maternal, uteroplasental ve fetal faktörler yanında çevresel faktörler de sebep olabilmektedir. Pek çok farklı çalışma anormal umbilikal arter Doppler FVW ve IUGR arasında ilişki olduğunu bildirmektedir.

Perinatal komplikasyon riski olan patolojik büyüme kısıtlanmalı fetüslerle (yani gerçek IUGR fetüsleri), yapısal olarak küçük fakat sağlıklı fetüsleri ayırt etmek obstetrik yaklaşım açısından önemlidir. Doppler bu fetüsleri ayırt etmede en önemli tarama metodu olarak kabul edilmektedir.

• Plasental yetmezliklerde anormal FVW'lerin patofizyolojisi (31):

Plasental yetmezlik varlığında, umbilikal arter FVW'sinin enddiastolik komponentinde azalma gözlenmektedir. Bu da artmış plasental rezistansa işaret etmektedir (31-36). Anormal umbilikal arter FVW, kabul edilen sınırların üzerinde S/D oranına sahip bir durumu ifade etmektedir. Plasental yetmezlik tablosu ilerledikçe enddiastolik hız azalmakta (yükselmiş S/D oranı), sonra kaybolmakta (enddiastolik blok-EDB veya absent enddiastolik flow-AEDF) ve en sonunda da reverse akım şeklini almaktadır (31). Bazı fetüslerde yükselmiş S/D oranı sabit kalmakta ve ilerleyen gestasyonel yaşa rağmen enddiastolik blok veya reverse akım şeklinde Doppler sonografik bir yüksek dereceli patoloji ortaya çıkmamaktadır. Bu durumun genellikle plasental yetmezliğin daha hafif formlarında ortaya çıktığı kabul edilmektedir (Şekil 4).

Anormal umbilikal arter Doppler değerleri saptanan IUGR fetüslerde artmış intrapartal fetal distres, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalma ve daha yüksek insidanslarda respiratuar distres ortaya çıkması riski bulunmaktadır (37). Bunun yanında, normal umbilikal arter Doppler FVW'si bulunan şüpheli IUGR fetüslerde artmış antenatal izlem önerilmemektedir (37). Bu önerilerin aksine, McCowan ve arkadaşları IUGR fetüslerde farklı bir yaklaşımı önermiş ve anormal umbilikal arter Doppler değerleri bulunan IUGR'li fetüslerde perinatal sonuçların iyi olmadığını kabul etmekle birlikte, normal umbilikal arter Doppler değerleri olan şüpheli IUGR fetüslerde de sonuçların her zaman yüz güldürücü olmayabileceğini savunmuşlardır. Bu tipteki fetüslerde düşük ponderal endeks, postnatal hipoglisemi,



Şekil 4. Umbilikal artere ait spektral Doppler bulguları. Şekil 4A: Normal umbilikal Doppler eğrisi. Şekil 4B: Sistolik/Diastolik oranın bozuk olduğu Doppler eğrisi. Şekil 4C: Umbilikal arterde enddiastolik blok. Şekil 4D: Umbilikal arterde reverse akım (prefinal bulgu) (* Burada sunulan Doppler eğrileri son trimesterdeki bir fetus varsayılarak tanıtılmıştır. Doppler eğrilerinin gebeliğin seyri esnasında devamlı bir değişiklik gösterdiği göz önünde bulundurulmalı ve eğriler gebelik haftasına göre yorumlanmalıdır).

yenidoğan yoğun bakımda yatma gibi perinatal morbidite saptandığını bildirmişlerdir (38). Güncel bir başka çalışmada ise Ertan ve arkadaşları (31), reverse akımın, absent enddiastolik akıma göre daha yüksek IUGR oranları yanında, daha yüksek perinatal ve total mortalite ile seyreden özel bir klinik antite olduğunu bildirmişlerdir.

Kendi klinik deneyimimizde, IUGR'den şüphelendiği zaman umbilikal arter, fetal inen aorta (FDA) ve orta serebral arter (MCA) Doppler sonografik olarak incelenmesi gereken ilk damarlar olarak kabul edilmektedir. Ductus venosus, Umbilikal ven, Vena kava inferiorun değerlendirilmesi, arteriyel damarlarda anormal FVW tespit edildiğinde değerlendirilecek ikinci basamak damarlardır. Ancak, literatürde IUGR fetüslere Doppler sonografik yaklaşım konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Örneğin Baschat ve arkadaşları "Umbilikal arter, MCA ve Ductus venosusun seri Doppler değerlendirmesi IUGR izleminde fetal kötülük halinin gösterilmesinde biyofizik skorlamanın performansını arttırmakta ve böylece fetüse müdahalenin optimal zamanını saptamada yol göstericidir" şeklinde bir yaklaşımı savunmaktadır (39).

Kromozomal anomaliler

Umbilikal arterde diastol sonu akım kaybının trizomi, triploidi veya kromozomal delesyonlar

gibi anormalliklerde görülebildiği bilinmektedir (39). Aynı zamanda konjenital anomalilerde kromozomal anomaliler daha sık görülmektedir. Bir kromozomal anomaliye spesifik olmayan konjenital anomali bulunan fetüslerde, buna eşlik eden umbilikal arter enddiastolik blok bulgusu karyotip değerlendirmesinin yapılmasını gerekli kılmaktadır (40).

Perinatal sonuçlara etki

Intrauterin gelişme geriliği fetüslerde anormal umbilikal arter FVW saptandığında preterm doğum, azalmış doğum ağırlığı, oligohidramnios, yenidoğan yoğun bakımda hospitalizasyon, hastanede uzun kalma süresi gibi olumsuz perinatal sonuçlara daha sık rastlanmaktadır (31, 41). Yapılan bir meta-analizde, IUGR olan fetüslerde umbilikal arter Doppler sonografisinin kullanımıyla perinatal mortalitenin %38'den fazla azaltılabildiği ve perinatal sonuçların düzeldiği belirtilmektedir (42). Yedi bin yüksek riskli gebeliğin incelendiği bir başka derlemede, Doppler sonografi kullanımının özellikle preeklampsi veya IUGR ile komplike gebeliklerde perinatal ölümlerde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (43).

Neonatal intraventriküler hemoraji

Intrauterin gelişme geriliğinde hem fetal durum, hem de prematüritenin yol açtığı neonatal komplikasyonlar perinatal sonuçlarda kötüleşmeye ve intraventriküler kanamada risk artışına yol açmaktadır. Erken gebelik döneminde de diastol sonu akımın olmaması veya reverse akımın izlenmesinin, neonatal intraventriküler hemoraji ile ilgili yüksek riski beraberinde getirdiği gösterilmiştir (44). Bununla birlikte, bu gözlem bunun haricindeki perinatal faktörlerden (prematürite, zor doğum vb. gibi) bağımsız değildir ve bunlar günümüzde bu komplikasyonun en önemli faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Nöromotor gelişim

Valcomonico ve arkadaşları IUGR olan fetüslerde umbilikal arter Doppler hız ölçümü ile uzun dönem nöromotor sonuçlar hakkındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (41). İnceledikleri küçük sayıdaki hasta grubundaki (umbilikal arterde 17 vakada normal, 23 vakada azalmış ve 31 vakada absent veya reverse end-diastolik akım) sonuçlar istatistiksel olarak toplum bazında anlamlı olmasa da, umbilikal arter enddiastolik akım azaldıkça

kalıcı nörolojik sekel oluşma ihtimalinde artış olduğunu göstermektedir (absent ve reverse akımda %35, azalmış akımda %12, ve normal akımda %0 olarak görülmüştür). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise, umbilikal arterde absent veya reverse enddiastolik akım bulunan 23 IUGR fetüs, normal gelişim gösteren fetüslerle karşılaştırılmıştır (45). Çalışmaya alınan tüm çocuklar 6 aylık bir dönemde entelektüel ve nöromotor gelişim açısından izlenmişler ve anormal FVW'leri olan fetüslerde anlamlı oranda gelişme bozuklukları olduğu saptanmıştır. Anormal FVW'leri olan fetüslerde sadece sosyal gelişimin bozulmadığı saptanmıştır. Benzer sonuçlar başka çalışma grupları tarafından da teyit edilmiştir (46, 47).

Intrapartum çalışmalar

Intrapartum umbilikal arter Doppler sonografik değerlendirmelerin kötü perinatal prognozu göstermedeki etkinliğinin değerlendirildiği araştırmalar beklenen klinik faydayı vermemekle beraber (48), 2700 gebe kadında yapılan bir çalışmada, tıpkı düşük APGAR skorlamasında olduğu gibi intrapartum fetal kalp hızı anormallikleri, umbilikal arteriyel asidoz ve fetal distress için yapılan operatif doğumlar açısından Doppler sonografinin prediktif değerinin bulunduğunu ileri sürmektedir (22). Bu sonuçlar henüz yaygın kabul görmemekte ve tartışılmaktadır. Intrapartum Doppler sonografik değerlendirme ile ilgili yeterli prospektif randomize çalışma ve bilgi birikimi bulunmadığından kesin bazı yorumların yapılması mümkün değildir.

Seçilmiş olmayan düşük risk grubundaki hastalarda umbilikal arter Doppleri:

Teorik olarak, umbilikal arter Doppler sonografisinin seçilmiş olmayan düşük riskli gebeliklerde rutin olarak uygulanması sonucunda, bu gebeliklerde umbilikal ve uterin dolaşıma ait bozuklukların saptanması, fetal potansiyel bir tehlikenin bir işareti olarak görülebilir. Ancak, pratik uygulamada Doppler ultrasonun seçilmiş olmayan düşük riskli gebeliklerde kullanılması sonucunda bu uygulamanın rutin bir tarama testi olarak kabul edilmesi olasılığının bulunmadığı gözlenmiştir. Birçok araştırmacı, randomize prospektif çalışmalarla desteklenmediği sürece Doppler ultrasonun obstetrik pratikte kullanılmasına karşı çıkmaktadır (49, 50).

Çoğul gebelik

Üçüncü trimesterdeki ikizlerin umbilikal arterdeki sistolik ve diastolik hızları, tekil gebelikler ile yaklaşık aynı seviyelerdedir (51). Anormal umbilikal arter FVW'si olan ikiz gebelikler, normal Doppler değerleri olan ikiz gebeliklere göre erken doğmaya, yüksek perinatal morbidite ve mortalite ve daha sık yapısal anomalilere sahip olma eğilimindedir (52).

İkizden ikize transfüzyon sendromu bulunan ikiz gebeliklerde zayıf bir plasental implantasyon alanı, kromozomal anomaliler ve uyumsuz büyüme (Discordant growth) olasılığı bulunmaktadır. Bu durum, yüksek riskli bir gebelik bulunduğunu ifade etmekte ve yüksek oranda perinatal morbidite ve mortalite riskini de beraberinde getirmektedir. İkizden ikize transfüzyon sendromu saptanmış gebeliklerde ikizlerden birine ait umbilikal arter Doppler sonografik sonucun anormal olması kötü perinatal prognoz ile ilişkilidir (22).

IUGR'de biofizik profil ve Doppler sonografi

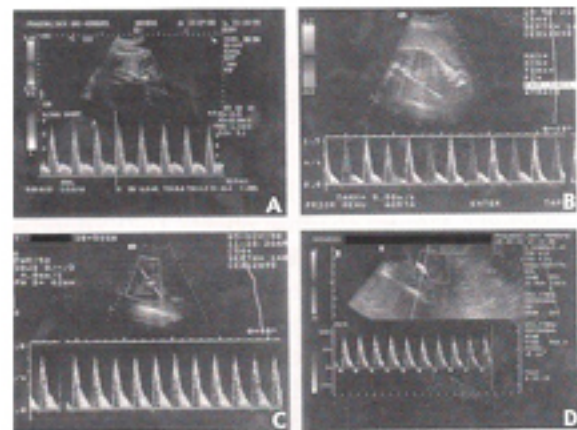
Biofizik profil skorlaması ve Doppler sonografik değerlendirme IUGR şüphesi bulunan durumlarda fetal değerlendirme açısından ilk tercih edilmesi gereken metodlardır. Plasental yetmezlik ilerledikçe, fetal adaptasyon mekanizmaları progresif bir kompanseman yapmaya eğilimlidir. Önceleri bazı biofiziksel parametrelerde bozulma ortaya çıkmadan, ardışık olarak arteriyel ve venöz akım bozukluklarının olduğu kabul edilmekteydi (53, 54). Ancak, Baschat ve arkadaşlarının multiple damar Doppler parametrelerinin (Umbilikal arter, umbilikal ven, orta serebral arter, ductus venosus, ve inferior vena cava), şiddetli IUGR'si olan fetüslerde biofizik parametrelerdeki bozulmayı predikte edip etmediğini araştırdıkları çalışma farklı bir sonuç vermiştir (39). Araştırmacılar, multiple damar Doppler sonografisi ve biofizik profil skorlamanın kombine kullanımının, şiddetli IUGR vakalarında erken dönemde uyarıcı bir rolünün bulunduğunu saptamışlar, IUGR'ye yönelik tedavi yaklaşımını belirlemede önemli bir yardımcı test olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, tarifledikleri "altın standart"ın (multiple damar Doppler sonografisi ve biofizik profil skorlamanın kombine kullanımı) IUGR'de doğum zamanlaması yapılması konusunda klinisyenlere çok yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır.

FETAL İNEN AORTA (FDA)

Fetal inen aorta'da normal kan FVW'si minimal diastolik komponent ile şiddetli bir pulsatile göstermektedir (Şekil 5A). Aortanın inen parçası fetal abdominal organlar, umbilikal-plasental dolaşım ve alt ekstremitelerin perfüzyonunu sağlamaktadır. Gebelik ilerledikçe fetal aortik çap genişlemekte, periferel rezistans düşmekte ve sonuçta aortada diastolik akım artmaktadır. Buna karşın, FDA'nın S/D oranında anlamlı bir düşme ortaya çıkmamaktadır (55). Umbilikal artere benzer şekilde, son trimesterde rezistans ve pulsatile endeksleri anlamlı bir değişiklik göstermemektedir.

Kanın vital olmayan organlardan vital organlara dağılımı, yani dolaşımın santralizasyonu ve artmış plasental empedans durumunda, aortik FVW'de değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Fetal aorta'da yükselmiş S/D oranı, RI ve PI oranları IUGR, nekrotizan enterokolit, fetal distres ve perinatal mortalite gibi kötü perinatal sonuçların oluşabileceğinin habercisi olarak kabul edilmektedir (56-59). FDA'da diastol sonu akımının olmaması (Şekil 5C), fetal kalp hızı monitörizasyonunda deselerasyonların saptanmasından ortalama olarak sekiz gün önce ortaya çıkmaktadır (60).

Fetal inen aorta'daki anormal FVW'ler entelektüel fonksiyon ve minör nörolojik disfonksiyon açısından da değerlendirilmiştir (46, 47, 61, 62). Normal aortik FVW'si olan fetüslerde yedi yaşında sözel ve genel performanslar, aynı zamanda nörolojik gelişim patolojik aortik FVW bulunan fetüslere göre anlamlı olarak daha iyi olarak bulunmaktadır.



Şekil 5. Fetal inen aortaya ait spektral Doppler bulguları. Şekil 5A: Normal fetal aorta Doppler eğrisi. Şekil 5B: Sistolik/Diastolik oranın bozuk olduğu Doppler eğrisi. Şekil 5C: Fetal aortada end-diastolik blok. Şekil 5D: Fetal aortada reverse akım (prefinal bul-

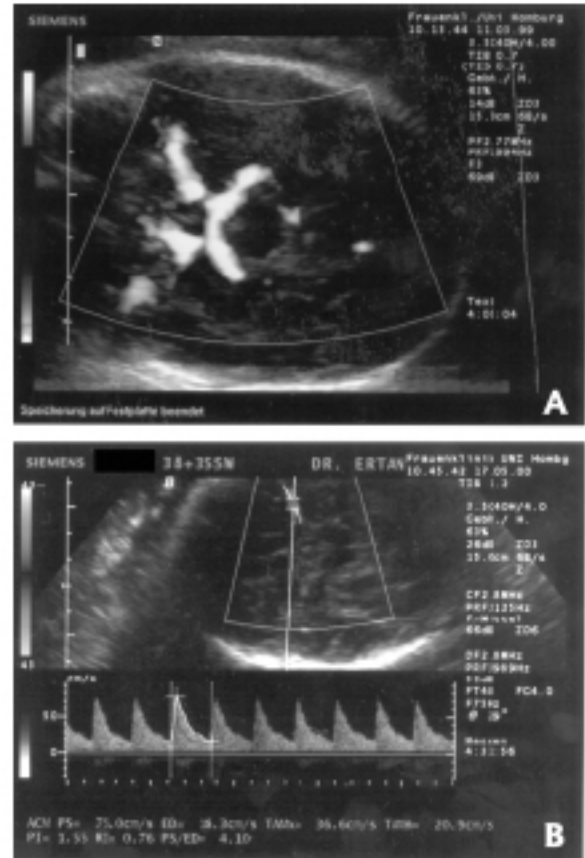
Sonuç olarak; Fetal inen aorta'da saptanan Doppler akım bozuklukları, IUGR bulunan fetüslerde plasental yetmezliğe bağlı dekompanzasyonu predikte etmektedir. Ancak, yine de seçilmemiş düşük riskli gebeliklerde IUGR vakalarının Doppler sonografik taraması önerilmemektedir (63).

• ORTA SEREBRAL ARTER (MCA)

Willis poligonu, önde anterior cerebral arterlerden ve arkada iki posterior cerebral arterden oluşmaktadır (Şekil 6A) (64). Bu iki arter ve MCA (internal carotid arterin diğer dalı) her iki tarafta serebral hemisferleri beslemektedir. Burada belirtilen tüm arterlerin FVW'leri farklıdır; bu bakımdan klinik pratikte hangi arterin incelendiğinin bilinmesi ve yaklaşımın değerlendirilmesinin damara göre değiştirilmesi gereklidir (65).

Fetal beyin perfüzyonunun Doppler sonografik incelemesinde, değerlendirmeye en uygun damar MCA'dır. Gestasyonel hafta ilerledikçe MCA'daki vasküler rezistans düşmekte ve Doppler endeksleri de buna bağlı olarak değişmektedir (66). Gebeliğin erken döneminde serebral damarlarda diastolik akım hızı düşüktür veya yoktur. Ancak gebeliğin sonuna doğru akım hızı yükselmektedir. Normal intrauterin gelişim gösteren fetüslerde, beyin yüksek vasküler empedansa sahiptir ve kardiyak siklüs boyunca devamlı bir ileri akım bulunmaktadır (Şekil 6B). Plasental yetmezliğe bağlı IUGR gibi durumlarda, stres organı olmayan subkütan doku, böbrek ve karaciğer aleyhine olacak şekilde bir akım redistribüsyonu olmaktadır. Bu esnada hayati öneme sahip olan fetal beyin ve stres organlarına kan akımı yönlendirilmektedir. Sonuç olarak, normalde de düşük olan serebral kan akımı direnci, dolaşımı sağlayabilmek amacıyla daha da düşmekte ve enddiastolik akım hızları artmaktadır. Bunun sonucunda da MCA'nın S/D oranı düşmektedir (Brain sparing effect) (67). Bundan sonraki aşamada oksijen eksikliği şiddetlendiğinde MCA pulsatilite endeksi yükselmekte, bu da muhtemelen beyin ödemi sonrası prefinal evrenin geliştiğine işaret etmektedir (68).

Fetusteki distress bulguları varlığında umbilikal arter akım hızlarındaki patolojiler, intraserebral arterlerdeki FVW patolojilerine göre daha doğru sonuç vermektedir. Bu, yüksek plasental direncin, "brain sparing effect" öncesinde oluştuğunun göstergesidir. Yapılan bir çalışmada, 576



Şekil 6. Fetal serebral kanlanma. Şekil 6A: Willis poligonu önde anterior cerebral arterlerden ve arkada iki posterior cerebral arterden oluşmaktadır. Burada görülen tüm arterlerin akım eğrileri farklıdır; bu bakımdan klinik pratikte hangi arterin incelendiğinin bilinmesi ve yaklaşımın buna göre adaptasyonu gereklidir. Şekil 6B: Normal intrauterin gelişim gösteren fetüslerde, beyin yüksek vasküler empedansa sahiptir ve kardiyak siklüs boyunca devamlı bir ileri akım bulunmaktadır.

yüksek riskli gebelikte umbilikal arter ve MCA hızları değerlendirilmiş ve normal büyüyen fetüslerde her iki testin de olumsuz perinatal prognoz hakkında bilgi verici olmadığı sonucuna varılmıştır (69). Aynı zamanda, eşzamanlı yapılan umbilikal arter ve MCA Doppler sonografisinin IUGR'li fetüslerin perinatal sonuçlarını değiştirmede de görülmüştür. Umbilikal arter akım değerleri normalken, MCA'nın akım değerlerinin IUGR veya kötü perinatal prognoz tahmin edilmesinde ek bir yarar sağlamadığı bulunmuştur. Bununla beraber, her iki arterde de akım değerleri anormal olduğunda büyüme geriliği ve kötü perinatal prognoz açısından risk iki katına çıkmaktadır.

Fetüsün hiperaktivitesi, intrauterin basınçta artış (polihidramnios) ve fetal başa dışarıdan ya-

pılan bası (örneğin prob ile bası yapılması) MCA'nın diastol sonu hızlarında yanıtıcı bir artışa yol açabilmektedir (70). Bu bakımdan bu faktörlerin MCA değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmasında fayda bulunmaktadır.

Rh-rh uyumsuzluğunda fetal hemoglobinin tahmin edilmesi

Rh-rh uyumsuzluğunda oluşan fetal anemi, non-invazif bir yöntem olan Doppler sonografi ile MCA'daki sistolik hız pikiinde oluşan yükselme ile predikte edilebilmektedir (71, 72). Bu iki parametre arasında, fetüste anemi ortaya çıkmadan önce ciddi bir bağlantı bulunmasa da hemoglobin seviyeleri düştükçe aralarındaki bağlantı kuvvetlenmektedir (72).

Anemi gelişmiş fetüslerde ortaya çıkan hematokrit değişiklikleri, kan viskozitesinde ve oksijenin dokulara transportunda bozulmalara yol açmaktadır. Kardiak outputun artması ve vazodilatasyon, fetüsün oksijen ihtiyacını karşılayabilmek ve organların metabolik dengesini korumak için oluşturduğu kompanseman mekanizmalarıdır. MCA'daki pik sistolik hız değişimleri hemoglobin eksikliği ile orantılı olarak değişmektedir.

Anemi gelişme riski yüksek olan fetüslerin hemoglobin konsantrasyonlarının non-invazif bir şekilde tahmin edilmesi için Doppler sonografinin önemli bazı avantajlarının olduğu düşünülmektedir (73). MCA'nın Doppler sonografisi invazif testlere (amniosentez, kordosentez) olan ihtiyacı azaltarak bu girişimlerin olası komplikasyonlarının ortaya çıkmasını önleyebilmektedir (74). Son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalara yapıldığı bu Doppler sonografik inceleme tekniği ile ilgili daha fazla bilgi birikimine ihtiyaç duyulmakla birlikte, konu üzerinde uzmanlaşmış merkezlerde MCA'nın nomogramları vasıtasıyla oldukça yüksek sensitivite ve spesifite ile anemik fetüslere antenatal takip yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977;2:1450-1
2. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-7
3. Eik-Nes SH, Marsal K, Brubakk AO, Kristofferson K, Ulstein M. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J Biomed Eng* 1982;4:28-36
4. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: predic-

- tion of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:989-94
5. Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, et al. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:201-5
6. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53
7. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7: 182-8
8. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100
9. Hoffmann H, Chaoui R, Bollmann R, Bayer H. [Potential clinical application of Doppler ultrasound in obstetrics]. *Zentralbl Gynakol* 1989;111:1277-84
10. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422-9
11. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92: 39-45
12. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:330-8
13. Mires GJ, Christie AD, Leslie J, Lowe E, Patel NB, Howie PW. Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? *Fetal Diagn Ther* 1995;10:111-8
14. Gosling R, King D. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974;67:447-9
15. Pourcelot L. [Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels]. *Rev Prat* 1975; 25: 4671-80
16. Pourcelot L, Ribadeau-Dumas JL, Fagret D, Planiol T. [Contribution of the Doppler examination to the diagnosis of subclavian steal syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 1977;133:309-23
17. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:581-8
18. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:780-5
19. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in uncomplicated labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:865-9
20. Maulik D, Yarlagaadda P, Downing G. Doppler velocimetry in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:163-86

21. Maulik D, Yarlagaadda P, Youngblood JP, Ciston P. Comparative efficacy of umbilical arterial Doppler indices for predicting adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1434-9
22. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W, Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 2003; 32, Doppler Sonography in Obstetrics p. 395-421
23. Hershkowitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:15-8
24. Tanrıverdi HA, Akbulut V. The safety of ultrasound: Consensus report. *Artemis: J Turkish-German Gynecol* 2004;4:In press
25. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:742-5
26. Fogarty P, Beattie B, Harper A, Dornan J. Continuous wave Doppler flow velocity waveforms from the umbilical artery in normal pregnancy. *J Perinat Med* 1990;18:51-7
27. Huneke B, Holst A, Schroder HJ, Carstensen MH. [Normal values for relative Doppler indices. A/B ratio, resistance index and pulsatility index of the uterine artery and umbilical artery in normal pregnancy. A longitudinal study]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:616-22
28. Schulman H, Fleischer A, Stern W, Farmakides G, Jagani N, Blattner P. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:985-90
29. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:23-30
30. Maulik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry—a prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1406-9
31. Ertan AK, He JP, Tanrıverdi HA, Hendrik HJ, Limbach H, Schmidt W. Comparison of Perinatal Outcome in Fetuses with Reverse or Absent Enddiastolic Flow in the Umbilical Artery / Fetal Descending Aorta. *J Perinat Med* 2003;31:307-12
32. Devoe LD, Gardner P, Dear C, Faircloth D. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80(4): 684-7
33. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Blattner P, Randolph G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:502-5
34. Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27:187-96
35. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, et al. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1213-8
36. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, et al. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:378-84
37. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:154-8
38. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *IJOG* 2000;107:916-25
39. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7
40. Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Chromosomal abnormalities in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors for an abnormal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:827-31
41. Valcamonica A, Danti L, Frusca T, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796-801
42. Alfrevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1379-87
43. Neilson J, and Alfrevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Systemic review with meta-analysis. *Cochrane Review* 2000
44. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:334-9
45. Wienerroither H, Steiner H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic, and social development. *Obstet Gynecol* 2001;97:449-53
46. Ertan AK, Jost W, Hendrik HJ, Lauer S, Uhmacher S, Schmidt W, Cosmi E, Di Renzo GC, editors. *2nd World Congress of Perinatal Medicine*. 1 ed. Milano: Monduzzi Editore; 1993; Perinatal events and neuromotoric development of children with zero flow in the fetal vessels during the last trimester. p. 1049-52
47. Ertan AK, Jost W, Mink D, Schmidt W, Kurjak A, Latin V, Rippmann E, editors. *Advances on the pathophysiology of pregnancy*. 1 ed. Milano: CIC Edizioni internazionali; 1995; Neuromotoric development of children after AED-Flow during pregnancy. p. 55-62
48. Farrell T, Chien PF, Gordon A. Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:783-92
49. Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, Breart G. Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:425-30
50. Simons EA, Reuwer PJ, van Beek E, Bruinse HW. The validity of screening for small-for-gestational-age and low-weight-for-length infants by Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:557-61
51. Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM, Connelly A. Umbilical artery flow velocity waveforms and twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1988;72:894-7
52. Gaziano EP, Knox H, Ferrera B, Brandt DG, Calvin SE, Knox GE. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 1734-41

53. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995;91:129-38
54. Senat MV, Schwarzler P, Alcais A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:19-24
55. Hecher K, Sperml R, Szalay S, Stettner H, Ertl U. [Reference values for the pulsatility index and the resistance index of blood flow curves of the umbilical artery and fetal aorta in the 3d trimester]. *Ultraschall Med* 1989;10:226-9
56. Bonatz G, Schulz V, Weisner D, Jonat W. Fetal heart rate (FHR) pathology in labor related to preceding Doppler sonographic results of the umbilical artery and fetal aorta in appropriate and small for gestational age babies. A longitudinal analysis. *J Perinat Med* 1997; 25: 440-6
57. Jouppila P, Kirkinen P. Blood velocity waveforms of the fetal aorta in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;67:856-60
58. Laurin J, Lingman G, Marsal K, Persson PH. Fetal blood flow in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987;69:895-902
59. Marsal K, Laurin J, Lindblad A, Lingman G. Blood flow in the fetal descending aorta. *Semin. Perinatol* 1987; 11(4): 322-34.
60. Arabin B, Siebert M, Jimenez E, Saling E. Obstetrical characteristics of a loss of end-diastolic velocities in the fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:173-80
61. Ley D, Laurin J, Bjerre M, Marsal K. Abnormal fetal aortic velocity waveform and minor neurological dysfunction at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 152-9
62. Ley D, Tideman E, Laurin J, Bjerre I, Marsal K. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:160-5
63. Divon MY, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:1015-25
64. Mari G, Detti L. Doppler ultrasound application to fetal medicine. In: Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R. (Eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology (Principles and Practice)*. 6 ed. New York, USA: McGraw Hill, 2001; p: 247-83
65. Mari G, Moise KJ, Jr., Deter RL, Kirshon B, Hunta JC, Carpenter JR, et al. Doppler assessment of the pulsatility index of the middle cerebral artery during constriction of the fetal ductus arteriosus after indomethacin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1528-31
66. Vetter K. [The significance of Doppler blood flow measurement in recognizing placental insufficiency]. *Arch Gynecol Obstet* 1988;244 Suppl:S12-S18
67. Arabin B, Bergmann PL, Saling E. Simultaneous assessment of blood flow velocity waveforms in uteroplacental vessels, the umbilical artery, the fetal aorta and the fetal common carotid artery. *Fetal Ther* 1987;2:17-26
68. Sepulveda W, Shennan AH, Peek MJ. Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery: an agonal pattern in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1645-7
69. Strigini FA, De Luca G, Lencioni G, Scida P, Giusti G, Genazzani AR. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997;90:953-7
70. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxemia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:797-803
71. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-5
72. 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
73. Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:26-30
74. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589-93