

BÖLÜM 9

ANTEPARTUM FETAL DEĞERLENDİRME

Zerrin AVUL¹

GİRİŞ

Doğum öncesi ve doğum eylemi sırasında fetusun iyilik durumunun değerlendirilmesi “Antenatal Fetal Değerlendirme” olarak bilinir. Antepartum fetal değerlendirmenin nihai amaç fetal ölümleri engellemek olacak şekilde, fetal hasar ya da mortalite riskine sahip bebeği anne karnında belirlemektir. İdeal olarak antenatal testler fetal ölümleri engellerken, fetuslara olmayan riskleri atfedip gereksiz erken ya da plansız doğumlara yol açmamalıdır. Maalesef antenatal testlerin yaygın kullanımına rağmen, bu testlerin yukarıda belirtilen anlamda perinatal sonuçlara olumlu etkisi olduğuna dair somut kanıtlar yoktur (1). Bu sebeple Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti gibi kurumlar antepartum fetal değerlendirme testlerini öncelikle risk grubundaki fetuslar için önermektedir (2).

Bununla birlikte risk grubunda olsun olmasın, fetusun iyilik halinin değerlendirilmesi için güvenilir bir test ihtiyacı ortadadır. Fakat bu seviyede bir test geliştirmek için birçok önemli sorun bulunmaktadır. Öncelikle fetal iyilik hali testleri, sıkıntıda fetal kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi ya da rutin hareketlerini azaltması gibi sonuçları olan bir grup saptanabilir fizyolojik değişiklik yapacağı varsayımına dayanır. Ama, fetus normal fizyolojik durumlarında bile üçüncü trimester boyunca zamanının %25’ini derin uyku halinde geçirir. Uyku durumunda fetal kalp hızı azalır ve fetal solunum yavaşlar ki bu durum fetusun sağlıklı olduğu hipotezi ile örtüşür (3).

Ayrıca hangi, fetal iyilik hali testlerinin üzerinde en büyük etkiye mevcut anormal durumun prevalansı sahiptir. Fetal ölüm yüksek riskli gruptaki gebelerde bile düşük prevalansa sahip bir durum olduğundan, yalancı pozitiflik hali daha önemli bir sorun haline gelmektedir (3).

¹ Op. Dr., Erciyes Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, zavul@erciyeshastanesi.com.tr

ANTENATAL İYİLİK TESTLERİNİN ENDİKASYONLARI

Kontrollü çalışmalarda antenatal iyilik hali testlerinin perinatal sonuçları kesin olarak düzelttiğine dair kesin sonuçlar olmasada yukarıda belirtildiği ACOG gibi kurumlar yüksek riskli grupta antenatal fetal iyilik halinin takip edilmesinin önermektedirler (2). Tablo-1'de antenatal iyilik hali önerilen durumlar ve testlere başlamak için uygun gestasyonel haftalar gösterilmiştir.

Patoloji	Takip Başlama Haftası
Fetal Hareketlerde Azalma	Tanı Anında
Diabet sınıf A1	40. Hafta
Hipertansiyonsuz Diabet Sınıf A2,B,C,D	32. Hafta
Diabet Sınıf R ve F	26. Hafta
Hipertansiyon, Böbrek hastalığı ya da fetal gelişme geriliğinin eşlik ettiği Diabet	28. hafta
Fetal Aritmi	Tanı anında
Kronik Hipertansiyon	26. Hafta
Kronik Hipertansiyonun Eşlik ettiği SLE, intrauterin gelişme geriliği ve diabet	Viabilite anında
Hafif Preeklampsi	Tanı anında
Fetal Gelişme Geriliği	Tanı anında
Çoğul Gebelik (Uyumlu gelişme)	32. Hafta
Çoğul gebelik (Diskordan gelişim)	Tanı anında
Oligohidramnios	Tanı anında
Polihidramnios	Tanı anında
Preterm Eylem	Tanı anında
Prematür Membran Ruptürü	Tanı anında
32. hafta sonrası ölü doğum hikayesi olan gebelik	32. Hafta
Sistemik Lupus Eritamosuzlu gebelik	26. Hafta
Gestasyonel Hipertansiyon	Tanı anında

ANTEPARTUM FETAL DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Fetal Hareketlerin Takibi

Fetal hareket takibi, annenin hissettiği fetal hareketleri sayması üzerine sistematize edilen bir metottür. Teoriye göre fetal iyilik halinin bozulmasının fe-

tal hareket azalmasına yol açmaktadır. Bu şekilde farkındalık kazanan anne sağlık kuruluşuna başvurur ve yapılan değerlendirme ve müdahaleler ile fetal ölüm engellenir. Primigravid hastalar genellikle fetal hareketleri 18- 20 haftalar arası multigravidalar ise 16-18 haftalar arası hissetmeye başlar (4). Fetal hareketler sayısal olarak 28-34 gestayonel haftalar arası maksimuma ulaşırken, takip eden haftalarda, özellikle termeye yakın dönemde dışında fetal hareketlerde belirgin azalma olmaz (5,6). Gebelik haftası ilerledikçe fetusun kas motor koordinasyon yeteneğinin artması fetal hareketlerin ileri gebelik haftalarında daha düzenli hissedilmesine sebep olur (7). Ayrıca fetal hareketler annenin onları hissetmesinden bağımsız olarak mevcuttur (7). Özellikle termde anne fetal hareketlerin sadece %40'ını hisseder (4). Fetal iyilik halinin bozulması dışında fetal hareketlerde azalma, oligohidramnios, tütün kullanımının, maternal obesite, sedatif kullanımı ve fetal uyku hali sebepli olabilir (8).

Zaman içinde fetal hareket sayımını standardize etmek amacıyla çeşitli metotlar ortaya atılmıştır;

Cradif Metodu; Gün içinde hissedilen ilk 10 hareketin sayılması olarak tanımlanabilir (9).

Modifiye Cardiff Metodu; Gün içerisinde arka arkaya hissedilen 10 hareketin takibi olarak tanımlanabilir (10).

Sadovski Metodu; Her yemek sonrası 4 hareket sayıp takibi bırakmak şeklinde tanımlanmıştır (9).

Fetal Hareket Çizelgesi Metodu; Fetal Hareketler her yemekten sonra 30 dakika boyunca ve uyku öncesi hareket sayımı şeklinde uygulanır. Gün içinde total 10 hareket normal kabul edilir (11).

Fetal hareket takip metotlarının normal tanımları dışında kaşan durumlarda hangi halin alarm verici olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.

Güncel literatür fetal hareket sayımının fetal iyilik hali açısından optimal bir yöntem olup olmadığı konusunda kararsızdır (12). Winje ve arkadaşları, 2 saatlik dilimde 10 hareket olmamasının kriterinin alarm hali olarak alma durumunda, fetal hareket sayma yönteminin fetal sıkıntıyı gösterme açısından sensitivitesini 5 spesifitesinin %96, 25 ve 35 dakikalık zaman dilimde 10 hareket olmamasının kriterinin alarm hali olarak alma durumunda ise sensitiviteyi %44 spesifiteyi %60 olarak rapor etmişlerdir (6).

Bununla birlikte düşük risk grubundaki gebeler arasında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, fetal hareket sayımı uygulayan gebelerde uygulama-

yanlara göre 7 aylık takip periodu boyunca, fetal mortalitede, 1000 de 8.7'den 1000 de 2.1'e olacak şekilde belirgin bir azalma rapor etmişlerdir (13). Fakat, çalışma randomize olmadığı için bu düzelmenin sadece fetal hareket sayımı ile alakalı olamayabileceği savunulmuştur. Bu çalışma 2 saatlik alarm yöntemini kullanmış ve sonuçta antepartum test ihtiyacının fetal hareket sayımı ile %13 lük artışını rapor etmiştir.

Bu konuyla, 68.000 gebe arasında popülasyonu kullanılarak yapılan yegâne randomize kontrollü bir çalışmada fetal hareket sayımının herhangi bir faydası kanıtlanamamıştır (12).

Nonstres Test (NST)

NST anne karnına yerleştirilen ultrason alıcılarının kullanan kardiyotokografi cihazın fetal kalp hızını kaydettirir. Buna eş zamanlı olarak ikinci bir alıcı anne karnında uterusun fundus iz düşümüne yerleştirilerek uterusun kontraksiyonları kaydedilir. "Nonstress" terimi sancuların olmadığı doğum eylemi öncesi dönemde yapılan teste işaret etmektedir. Tek stres test antenatal fetal değerlendirilmede tek başına kullanılabilirdiği gibi Biofizik profilin bir parçası olarak da kullanılabilir. NST fetal ölüm ya da fetal hipoksi açısından yüksek riskli olduğu düşünülen gebelerde fetal iyilik halini değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir non-invaziv testtir (14). Fetal kalp hızı akselerasyonları ve fetal hareketler non-stress testin arka planındaki temel prensip olup, NST ile yapılan değerlendirmeler, baseline hız, varyabilite, akselerasyonlar ve deselerasyonlar olarak özetlenebilir (15).

NST için kullanılan kardiyotokografi cihazı, Doppler prensibi ile çalışan kalp hızı alıcı ve basınç ölçer olan kontraksiyon alıcısına sahiptir (16). NST genellikle poliklinik takibinde uygulanan bir prosedürdür. Yarı yatar pozisyonda, supin hipotansiyonun engellenmesi için sol yana çevrilerek hazırlanıp 20-30 dakika izlenir. Sürenin sonunda fetal hareketleri ile korole olan akselerasyonların süre ve amplitüdü değerlendirilir. ACOD kılavuzuna göre bir NST'ye normal demek için, 20 dakikalık izlemde, 2 veya daha fazla olacak şekilde baseline atımdan 15 ya da daha yükseğe çıkan ve en az 15 saniye ya da daha uzun süren akselerasyonların mevcudiyeti gereklidir (15). BU şekildeki sonuç "Reaktif" olarak değerlendirilir. Eğer ilk 20 dakikada test non-reaktif ise süre 40 dakikaya uzatılabilir ve fetusa vibroakustik stimülasyon uygulanır (17). Bu süreyi aşan non reaktivite durumları fetal santral sinir sistemi depresyonuna işaret eder ve daha ileri test gerekliliği vardır (14). 32 hafta öncesi fetuslarda

fetal kalpbin immatüritesi sebebiyle non-reaktivite sık görülür ve NST'nin tanı değeri düşer (17). 24 ile 28 hafta normal fetusların %50'si, 28 ile 32 hafta arası fetusların %15'i non-reaktif NST gösterir. Bunu yanında 24 ile 32 hafta arası fetuslarda reaktivite sınırı 15 atım dakikadan 10 atım dakikaya iner. Fizyolojik uyku siklusları non 32 hafta üstü nın reaktif NST'nin en sık sebebidirler.

Reaktif NST fetal nörolojik durumun ve kardiyovasküler reflexlerin iyilik durumunu gösterir (18). Fetal iyilik halinin bozulduğu durumlarda ilk etkilenen testlerdendir (19-21).

Yapılan çalışmalarda 80-90 dakikalık izlemde, tüm fetusların %3'ünde non-reaktivitenin devam ettiği ve bu fetuslarda 7 de 2 olacak şekilde fetalölüm rapor edilmiştir (22). Bu vakaların %74'ünde IUGR %81'ine oligohisramnios, %41'inde fetal asidoz ve %93'ünde plasental infarktlar rapor edilmiştir (22). Nwticede persiten reaktivitenin ağır fetal durum ve sonuçlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (23).

Yalancı reaktif NST genel popülasyonda 1000 de 4-5 sıklığında görülebilen bir durumdur ve asimetric IUGR, oligohidramnios ya da fetal makrosomideki metabolik sorunlarda sıklığı %15'lere çıkabilir. Bu sebeple yüksek riskli grupta antenatal fetal durumun belirlenmesinde tek başına NST ile yetinilmemelidir (24-26)

Non reaktif NST dışında non varyabilite, deselerasyonlar, fetal taşikardi ve fetal bradikardi ve fetal sinüzoidal patern NST ile tespit edilebilen patolojik durumlardır (27).

Biyofizik Profil

Biofizik Profil ultrason ve NST temelli parametreleri kullanan bir antenatal iyilik hali ölçüm yöntemidir. Ultrasonda 4 farklı kriter değerlendirilir; fetal hareketler, fetal ton, fetal solunum ve amniotik sıvı volümü. Her ultrason parametresi ve NST (reaktif ya da non-reaktif) 0 ya da 2 puan (1 puan yoktur) üzerinden değerlendirilir (28). 8 ya da üstü total puan test sırasında santra sisnir sisteminde belirgin hipoksemi/asideminin olmadığına işaret eder (28). 4 ya da daha düşük skor ise fetal iyilik halinde belirgin bozulma ile birlikte (28).

Biyofizik profildeki parametrelerimn her biri lokal faktörler ve periferal alıcılardan feedback mekanizmalara hassas belirli merkezlerce regüle ve kontrol edilir (29). Bunu yanında biyofiziksel aktivitedeki depresyonlar her zaman bu merkezlerdeki patoloji ile alakalı olmayabilir. İntrinsik fetal ritim, sakin uyku-

nun derin evresi ya da plasental geçişli santral sinir sistemi depresanı ilaçlar düşük biyofizik skor nedeni olabilir (30).

Fetal biyofizik profildeki 4 parametre; fetal solunum, fetal hareketleri fetal tone ve NST, fetal hipoksemi/asidemiden akut olarak etkilenir ve Biyofizik profilin akut parametreleri olarak bilinirler (31). Amniotik sıvı, fetal patolojilerde kronik uteroplazental vasküler redistribüsyon sonucu geliştiği için biyofizik profilin non-akut kriteri olarak bilinir (32).

Akut parametrelerden bir ya da daha fazlası normal ise beynin regülatör merkezlerinin sağlam olduğu yargısına varılabilir. Zıt olarak bir ya da daha fazla akut parametre anormal ise ileri araştırma gerekir. Akut parametrelerin bozulmasına neden olan en yaygın benign neden sakin fetal uyku halidir. Sakin fetal uyku beyinde farklı regülatör merkezleri farklı süre ve derinlikte etkilediğinden aynı anda iki ya da daha fazla biyofizik profil parametresinin sadece derin uyku sebebiyle bozulması pek olası değildir.

16 hafta sonrasında amnios matremel olarak fetal idrar kaynağıdır. Fetal idrar üretimi doğrudan renal perfüzyon ile alakalıdır. Hipoksemide kardiyak output beyin, kalp adrenaller ve plasentaya yönlendirilir (33). Kardiyak redistribüsyon ile azalan renal perfüzyon azalmış idrar üretimine neden olur (34). Bunun yanında, teorik olarak azalmış fetal yutma ile amniotik sıvı kompanse edilmeye çalışılsa da, fetal yutma hipoksemiye çok dirençlidir. Oligohidramnios gelişmesi için gerekli süre oldukça uzundur. Ortalama olarak sıvıdaki fetusta normal seviyeden oligohidramnios seviyesine geçi 15 gün ağır oligohidramyosia geçiş 23 gün sürer (35).

Ortalama olarak normal biyofizik skora ulaşmak yaklaşık 5.3 dakikadır ama eğer 30 dakikada değer saptanmazsa test durdurulur (36). Biyofizik skoru düşük puanlı raporlamak için mutlaka 30 dakika geçmelidir. NST hariç 8 puan teyit edildiğinde test durdurulur (37).

Modifiye biyofizik profil, testin duyarlılığını azaltmadan değerlendirme süresini kısaltmak için tasarlanmıştır. Amniotik sıvı volümü ve NST yi içerir. Modifiye biyofizik profilin full biyofizik profil kadar güvenilirdir olduğu ortaya konmuştur (29,31). Normal modifiye biyofizik skoru sonrası 1 hafta içinde ölü doğum oranı 10.000 de 8 olacak şekilde full biyofizik profil işle aynıdır (29).

Biyofizik Skorlama Yorumlaması

10/10 ya 8/10 (NST ihmal edilmiş) ya da 8/10 (asv dışı ultrason parametrelerinden birinden 0 puan alan); Bu durumlar normal biyofizik profil sonuç-

larıdır. 1 hafta içinde fetal ölüm ihtimali 10000 de 4-6 olacak şekilde düşüktür (29).

6/10 puan (Normal NST ve ASV); Önemi belirsiz bir test sonucudur. Test 24 saat içinde tekrar edilir. Gebelik terme yakın ise doğum makul bir seçenektir.

6/10 ya da 8/10 (Oligohidramnios ile birlikte); Anormal bir sonuçtur. Bekle-gör yapılırsa hafta içinde fetal ölüm oranı 1000 de 89 dur (38).

0-4/10; Anormal sonuçtur. Eğer herhangi bir müdahale yapılmazsa bir hafta içinde fetal ölüm oranı 1000 de 91-600 arasındadır (38). Acil doğum önerilir.

FETAL DOPPLER ULTRASON

Fetal Doppler fetal damarlardaki kan akım hızlarını ölçmek için ultrasonu kullanan bir yöntemdir. Umbilikal ven, aorta, Ductus venosuz ve orta serebral arter gibi majör fetal damarlar kullanılsada en sık umbilikal arter klinikte kullanılır (39).

Ultrason ekranında izlenen Doppler ultrason dalga formları kan akım hızını yansıtır; bu şekilde akım varlığı dışında akımın yönü, hızı, miktarı ve akıma karşı olan ortam direnci hesaplanabilir (40). Doppler akım analizleri sıklıkla maksimum akım kaymalarının karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır.

Pik Sistolik Akım (S), End-Diastolik Akım (D) ve Kardiyak siklusu boyunca ortalama Akım kayması (A) Doppler indeks hesaplamalarında kullanılır. En sık kullanılan Doppler indeksleri S/D olarak bilinen pik sistolik frekans ile katması ile end-diastolik frekans kayması oranı, RI olarak bilinen pik sistolik hızdan end diastolik hızın çıkarılması ve bu değer pik sistolik hıza oranlanması ve PI olarak bilinen pik sistolik hızdan end diastolik hızın çıkarılması ve bu değer ortalama akım hızına oranlanmasıdır (41)

Fetal Doppler ölçümleri gestasyonel yaş, fetal kalp hızı, fetal solunum ve çıkırık, fetal hareketler, kord üzerinden ölçüm yapılan yer, insonasyon açısı ve bazı teknik durumlardan etkilenir (42,43).

Umbilikal arterden yapılan ölçümlerde Doppler akım formlarının en önemlisi end-diastolik komponenttir (44). Normal büyüyen fetuslarda yüksek akımlı hızlı diastolik akım bulunurken Büyüme gelişme geriliği olan fetuslarda sıklıkla azalmış, kesilmiş hatta daha ağır durumlarda ters dönmüş umbilikal arter akım formları olur (45)

Distolik akım olmayışı ile komplike gelişme geriliği bulunan fetuslarda perinatal mortalite için "odds ratio" 4.0'dır (46). Akımın tersine dönmesi ile mortalite 10.6'ya çıkar (46). End-diyastolik akımın yokluğu hipoksi için %78'lik, asidoz için %90'lık bir sensitivite oranıyla çok etkili bir klinik testtir (47). End-diyastolik akım yokluğunun pozitif prediktif değeri %53-88 arasında iken negatif prediktif değeri %98-%100 olacak kadar yüksektir (47) .

Tüm antenatal fetal iyilik hali değerlendirme testleri arasında Doppler analizleri randomize çalışmalar ile en fazla test edilen yöntemlerdir. 4 randomize çalışmayı birleştiren bir meta analiz düşük riskli grupta rutin umbilikal arter Doppler taramalarının perinatal ölümleri azaltmadığını göstermiştir (40) .

Doppler ultraşon özellikle yüksek riskli gebeliklerde, risk altındaki fetusları saptamada etkilidir (48). 18 randomize çalışmayı birleştiren, 10.000 yüksek riskli kadının tarandığı bir meta analizde, umbilikal arter Doppler incelemelerinin perinatal ölümleri belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (49). Doppler bulguları kullanan grupta perinatal oran %1.2 iken kullanmayan grupta %1.7 olmuştur (49).

Son yıllarda diğer fetal damarlardaki Doppler ölçümleri ilgi odağı olmuştur (50). Bu damarlardan duktus venosus doppler ölçümlerinin perinatal sonuçları ön görmede iyi bir prediktör olabileceği vurgulanmıştır (49).

SONUÇ

Özet olarak, düşük riskli popülasyonda antenatal iyilik halini değerlendirilmesi için yüksek spesifite ve sensitivitede bir test yoktur. Riskli hasta grubunda fetal umbilikal arter ölçümleri fetal değerlendirme yöntemleri arasına eklemelidir (51).

KAYNAKLAR

1. O'Neill E, Thorp J. Antepartum evaluation of the fetus and fetal well being. Clin Obstet Gynecol. 2012 Sep;55(3):722-30.
2. Is the intrapartum biophysical profile useful? Kim SY, Khandelwal M, Gaughan JP, Agar MH, Reece EA Obstet Gynecol. 2003;102(3):471.
3. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone/Elsevier; Philadelphia, PA: 2007.
4. Cronje HS, Grobler CJF, Visser AA. *Obstetrics in Southern Africa*. Pretoria: J.A. van Schaik Publishers, 1996.
5. Rådestad I. Fetal movements in the third trimester – Important information about wellbeing of the fetus. *Sexual & Reproductive Healthcare* 2010;1:119-21.
6. Winje BA, Saastad E, Gunnes N, Tveit JV, Stray-Pedersen B, Flenady V, et al. Analysis of 'count-to-ten' fetal movement charts: a prospective cohort study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011;118(10):1229-38.

7. D'Elia A, Pigletti M, Moccia G, Santangelo N. Spontaneous motor activity in normal fetuses. *Early Human Development* 2001;65(2):139-47.
8. Tveit JVH, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl Per E, Frøen JF. Concerns for decreased foetal movements in uncomplicated pregnancies – Increased risk of foetal growth restriction and stillbirth among women being overweight, advanced age or smoking. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23(10):1129-35.
9. Freda MC, Mikhail M, Mazloom E, Polizzoto R, Damus K, Merkatz I. Fetal movement counting: which method?. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing* 1993;18:314-21.
10. Thomsen SG, Legarth J, Weber T, Kristensen J. Monitoring of normal pregnancies by daily fetal movement registration or hormone assessment. A random allocation study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;10:189-93.
11. Gomez LM, Vega G, Padilla L, Bautista F, Villar A. Compliance with a fetal movement chart by high-risk obstetric patients in a Peruvian hospital. *American Journal of Perinatology* 2007;24(2):89-93.
12. Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RM. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 15;2015(10):CD004909.
13. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1075–1080.
14. Preboth M. ACOG guidelines on antepartum fetal surveillance. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician*. 2000 Sep 01;62(5):1184, 1187-8.
15. Umana OD, Siccardi MA. Prenatal Non-stress Test. 2022 May 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
16. Campanile M, D'Alessandro P, Della Corte L, Saccone G, Tagliaferri S, Arduino B, Esposito G, Esposito FG, Raffone A, Signorini MG, Magenes G, Di Tommaso M, Xodo S, Zullo F, Berghella V. Intrapartum cardiotocography with and without computer analysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jul;33(13):2284-2290.
17. Turitz AL, Bastek JA, Sammel MD, Parry S, Schwartz N. Can vibroacoustic stimulation improve the efficiency of a tertiary care antenatal testing unit? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec;25(12):2645-50.
18. Baser I, Johnson TR, Paine LL. Coupling of fetal movement and fetal heart rate accelerations as an indicator of fetal health. *Obstet Gynecol*. 1992 Jul;80(1):62-6.
19. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, Rodis JF. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Sep;165(3):707-13.
20. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):750-6.
21. Lavin JP, Miodovnik M, Barden TP. Relationship of nonstress test reactivity and gestational age. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3):338-44.
22. Visser GH, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Mar;162(3):698-703.
23. Castillo RA, Devoe LD, Arthur M, Searle N, Metheny WP, Ruedrich DA. The preterm nonstress test: effects of gestational age and length of study. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jan;160(1):172-5.

24. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Aug 01;143(7):771-7.
25. Ivanov B, Malinova M. [Comparative study of pathological Doppler and non-stress test in IUGR]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2011;50(7):12-6
26. Leveno KJ, Williams ML, DePalma RT, Whalley PJ. Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration. *Obstet Gynecol.* 1983 Mar;61(3):347-55.
27. Keegan KA. The nonstress test. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Dec;30(4):921-35.
28. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, et al. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD000038.
29. Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19,221 referred high-risk pregnancies. II. An analysis of false-negative fetal deaths. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4 Pt 1):880-884.
30. The biophysical profile in labor. Sassoon DA, Castro LC, Davis JL, Bear M, Hobel CJ *Obstet Gynecol.* 1990;76(3 Pt 1):360.
31. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S, *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):387.
32. Acute oligohydramnios and deteriorating fetal biophysical profile associated with severe preeclampsia.
33. Sherer DM, Dayal AK, Schwartz BM, Onyeije CI, Manning FA *J Matern Fetal Med.* 1999;8(4):193.
34. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. Manning FA, Platt LD, Sipes L *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(6):787.
35. Breathing patterns before death in fetal lambs. Patrick JE, Dalton KJ, Dawes GS *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125(1):73. Fetal biophysical profile scoring: selective use of the nonstress test.
36. Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman CR, Chamberlain PF *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(3):709.
37. Zafman KB, Bruck E, Rebarber A, Saltzman DH, Fox NS *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):1033.
38. Frank A Manning, MD, Lynn L Simpson, MD, Deborah Levine, MD Deputy Editor: Vanessa A Barss, MD, FACOG Biophysical profile test for antepartum fetal assessment. Uptodate reviews.
39. Dev Malik, MD, PhD Section Editors: Lynn L Simpson, MD, Deborah Levine, MD Deputy Editor: Vanessa A Barss, MD, FACOG Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance
40. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD001450.
41. Morales-Roselló J, Khalil A, Fornés-Ferrer V, et al. Progression of Doppler changes in early-onset small for gestational age fetuses. How frequent are the different progression sequences? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:1000.
42. Visser GH, Stigter RH. Monitoring the growth retarded fetus. In: *Asphyxia and Fetal Brain Damage*, Maulik D (Ed), Springer International, 1997. p.333.
43. Mires G, Dempster J, Patel NB, Crawford JW. The effect of fetal heart rate on umbilical artery flow velocity waveforms. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:665.
44. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. *J Ultrasound Med* 1989; 8:215.
45. Rühle W, Gnirs J, Schmidt W. [Fetal heart rate and Doppler flow parameters in fetal blood vessels--evaluation of 2,517 individual signals]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993; 197:90.

46. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*.
47. Tyrrell S, Obaid AH, Lilford RJ. Umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of fetal hypoxia and acidosis at birth. *Obstet Gynecol*. 1989;74(3 Pt 1):332–337.
48. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007529.
49. Mulders LG, Muijsers GJ, Jongsma HW, et al. The umbilical artery blood flow velocity waveform in relation to fetal breathing movements, fetal heart rate and fetal behavioural states in normal pregnancy at 37 to 39 weeks. *Early Hum Dev* 1986; 14:283.
50. Chiba Y, Utsu M, Kanzaki T, Hasegawa T. Changes in venous flow and intra tracheal flow in fetal breathing movements. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11:43.
51. Nyberg MK, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Fetal breathing is associated with increased umbilical blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:718.