

Bölüm 24

İNTRAUTERİN FETAL GELİŞME KISITLILIĞI

Şafak YILMAZ BARAN¹

GİRİŞ

İntrauterin fetal gelişme kısıtlılığı, normal veya beklenen ağırlığına ulaşamamış fetüsler için kullanılan bir tanımdır ⁽¹⁾. Fetal gelişme kısıtlılığının (FGK) %5-10 gebelikte gözlenmesi ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olmasından ötürü doğru tanımı ve yönetimi önem kazanmaktadır ⁽²⁾. Ancak FGK' nın tanısal kriterleri, takibi, koruyucu ve tedaviye yönelik yaklaşımları konusunda halen net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu bölümde; fetal gelişme kısıtlılığı tanımlaması, etyolojik faktörleri, yönetimi ve doğum zamanlaması konuları üzerinde durulacaktır.

TANIM

Fetal gelişme kısıtlılığı terimi tahmini ağırlığı, gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olan fetüsleri tarifler ⁽¹⁾. Bunun yanında merkezler ve hekimler arasında da FGK terminolojisinde farklılıklar gözlenebilmektedir. Farklı popülasyonlar için bireyselleştirilmiş büyüme eğrileri mevcuttur ve bu sonografik standartlara göre 10. persentilin altındaki fetüsler FGK olarak tanımlanmaktadır ⁽³⁾.

Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) terimi ise yalnızca 10. persentilin altında olan yenidoğanları tarifler. SGA' lı infantların büyük kısmı maternal etnisite, parite, vücut kitle indeksi gibi yapısal faktörlere bağlı doğum kilosuna daha düşük olup perinatal morbidite ve mortalite riski düşüktür ⁽⁴⁾. FGK, sıklıkla plasental disfonksiyona bağlı bi-

yolojik gelişim potansiyeline ulaşamamış fetüsleri tanımlamaktadır ⁽¹⁾. Ancak, klinik pratikte FGK ile yapısal olarak küçük fetüsleri ayırt edebilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Tüm FGK' lı infantların doğum ağırlığı 10. persentilin altında olmamaktadır ⁽⁵⁾.

Patofizyoloji

Fetal gelişme kısıtlılığı, konjenital malformasyonlar, genetik anomaliler, infeksiyöz etyolojilere bağlı olarak görülebilirse de, çoğunlukla utero-plasental dolaşımda yetersizlikle ilişkili olmaktadır.

Plasenta ilişkili FGK, öncelikle gebeliğin erken döneminde uterin spiral arterlerin gelişiminde yetersizliğe bağlı olduğu bilinmektedir. Spiral arterlerin malperfüzyonu plasental dokuda protein sentezi ve hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Ciddi olgularda fibrin birikimi ve infarktlar gözlenmektedir. Sonuçta; düşük plasental volüm ve uterin arterlerde direnç artışı feto-maternal dolaşımda kısıtlanma olmasına neden olur ⁽⁶⁾.

Preeklampsinin eşlik ettiği olgularda, maternal vaskülopati, makroskopik plasental hasar, fibrin birikimi, mikroskopik villöz gelişim defekti, spiral arterlerde ateros ve non-infeksiyöz villit gibi lezyonlar daha ciddi düzeyde saptanmaktadır ⁽⁷⁾.

Etyoloji

Fetal gelişme kısıtlılığı etyolojisi; maternal, fetal ve plasental olmak üzere 3 kategoride değerlendirilmektedir. Bu nedenler içerisinde altta yatan

¹ Uzm Dr, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, safakyilmazbaran@gmail.com

utero-plasental yetmezlik belirtileri ve duktus venozus Doppler bulguları gibi birçok parametrenin ortak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmektedir. Doğum zamanlamasında fetal matürite ve gelişimin en iyi düzeyde olmasını sağlarken, fetal/neonatal kısa ve uzun dönem morbidite ve mortaliteyi en düşük düzeyde tutmak hedeflenmektedir. Bu noktada da, özellikle gebelikleri 32. haftanın üzerine çıkarabilmek morbiditeyi ve mortaliteyi belirgin olarak azaltmaktadır ⁽⁴⁰⁾.

Anormal DV Doppler veya UA' da ters diastolik akım (≥ 32 hafta) veya UA' da diastolik akım kaybı (≥ 34 hafta) olması halinde acil doğum planlanır. UA' da ters diastolik akım (< 32 hafta) veya diastolik akım kaybı (< 34 hafta) olması halinde günlük biyofizik profil (BFP) değerlendirmesi yapılarak doğum ertelenmeye çalışılır. BFP' de veya DV Dopplerinde bozulma olursa acil olarak doğum planlanır ⁽¹⁾.

Umbilikal arterde diastolik akımda azalma geliştiğinde, haftada 2 kez BFP uygulanmaktadır. BFP' de bozulma durumunda doğum planlanır. Umbilikal arterde diastolik akım azaldığında, oligohidramnios, preeklampsi gibi utero-plasental yetmezlik bulgularında, renal yetmezlik, fetal gelişimin durması, TK 5. persentilin altı olması veya SGA' lı infant doğurma öyküsü hallerinde doğum 37-38. gebelik haftasında planlanır. Normal UA Doppler bulgusu, fetal iyilik halinin iyi bir göstergesidir ve diğer risk faktörleri ve bulguların yokluğunda doğum 39-40. gebelik haftasında planlanabilir ⁽⁴¹⁾. Doğum 40. haftayı geçmemelidir. İntauterin fetal kayıp riski, özellikle ciddi FGK' da, term gebeliklerde artmaktadır ⁽⁴²⁾.

The Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) çalışması; 34. gebelik haftasından önce tanı almış FGK olgularının doğum zamanlaması açısından izlem ve hemen doğum (48 saat içinde) olmak üzere 2 gruba randomize edildiği tek çalışmadır. Bu çalışmada kısa ve uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde, perinatal sonuçlar ve 6-12 yıllık çocukluk çağı süresince kognitif bozukluk, dil, davranış ve motor becerileri açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

İntrapartum yönetim

Gelişme geriliği olan fetüslerde hafif-orta düzeyde kronik oksijen ve substrat eksikliği gelişebilir.

Antepartum veya intrapartum fetal kalp atım anormallikleri, mekonyum pasajı, mekonyum aspirasyonu riski, neonatal polistemi, bozulmuş termoregülasyon, hipoglisemi ve diğer metabolik anormallikler gözlenebilir. Bu nedenle; FGK ile komplike gebeliklerin takibinde hipoksiye bağlı gelişebilecek güven vermeyen fetal kalp atım paternlerini tespit edebilmek için sürekli intrapartum fetal monitorizasyon önemlidir. Bununla birlikte doğum salonunda tecrübeli yenidoğan müdahalesine uygun ekip ve yenidoğanın bazal durumunu tespit edebilmek için umbilikal kan gazı analizleri önerilir.

Fetal gelişme kısıtlılığında günümüzde sezaryen ile doğum daha sık uygulanmaktadır ⁽⁴⁶⁾. Bishop skoruna göre uygun olmayan serviks, indüksiyondan kaçınmak için bir neden değildir. DIGITAT ve HYPITAT çalışmaları; term, FGK ve hipertansiyonla komplike, ortanca Bishop skoru 3 (1-6) olan gebeliklerin yüksek sezaryen oranları ile ilişkili olmadığını göstermiştir ⁽⁴⁷⁾.

SONUÇ

Fetal gelişme kısıtlılığı olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğundan tanısı ve yönetimi önem kazanmaktadır. Standart fetal izlem araçlarına ek olarak Doppler değerlendirmeleri gelişme kısıtlılığı tanısı konulan fetüslerin sonuçlarında iyileşme sağlamaktadır. Optimal doğum zamanlaması konusunda net bir konsensus olmamakla birlikte, her gebeye özgü bireysel yaklaşımlar da göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Fetal gelişme kısıtlılığı, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum

KAYNAKÇA

1. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019 Feb; 133(2), e97–e109 .doi: 10.1097/aog.0000000000003070
2. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2017; 295(5), 1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
3. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018; 218(2), S855 S868.doi:10.1016/j.ajog.2017.12.004

4. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician*. 1998 Aug; 58(2):453-60, 466-7
5. MacDonald TM, Hui L, Tong S, et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017;15:164
6. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018; 218(2), S745–S761.doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
7. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, et al. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195:12-7
8. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 2017; 77(11), 1157–1173.doi:10.1055/s-0043-118908
9. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:257–69
10. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:499–507
11. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999; 340:1234–8
12. Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93:e210
13. Frusca T, Todros T, Lees C, et al. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018; 218(2), S783–S789.doi:10.1016/j.ajog.2017.12.226
14. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, et al. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24:708
15. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151:333–7
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline No. 31. London (United Kingdom): RCOG; 2013 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/> (Accessed on April 24, 2018)
17. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, et al. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2018; 131:835
18. Mendez H. Introduction to the study of pre- and postnatal growth in humans: a review. *Am J Med Genet*. 1985; 20:6
19. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:508]. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:300–8
20. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 9:271–86
21. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001450. DOI: 10.1002/14651858.CD001450.pub3
22. Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction: a test in search of a purpose? *Obstet Gynecol*. 2007; 109:250–2
23. Flood K, Unterscheider J, Daly S, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211:288.e1
24. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 206(4), 300–308. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.022
25. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD001451
26. Ciobanu A, Khan N, Syngelaki A, et al. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53:761
27. Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS et al. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 133: 29–33
28. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, et al. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 81–86
29. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32:160
30. Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat Med*. 2010; 38: 239–246
31. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet*. 2015; 385(9983), 2162–2172.doi:10.1016/s0140-6736(14)62049-3
32. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176:976–80
33. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996. Issue 1. Art. No.: CD000034. DOI: 10.1002/14651858.CD000034
34. Morris RK, Malin G, Robson SC, et al. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review

- and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:135–42
35. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 713. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2017; 130: e102–9
 36. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669–71
 37. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, et al. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219:606.e1
 38. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216:110
 39. Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 388:2629
 40. Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG.* 2016; 123:1501
 41. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42:400
 42. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, et al. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207:318.e1
 43. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. GRIT Study Group. *BJOG.* 2003; 110:27–32
 44. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. GRIT study group. *Lancet.* 2004; 364:513–20
 45. Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:34.e1–e9
 46. Chauhan SP, Weiner SJ, Saade GR, et al. Intrapartum Fetal Heart Rate Tracing Among Small-for-Gestational Age Compared With Appropriate-for-Gestational-Age Neonates. *Obstet Gynecol.* 2018; 132:1019
 47. Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG* 2016; 123:1501