

BÖLÜM 3

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

Adil BARUT¹

GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği (“Intrauterine growth restriction”, İUGR), gebelik sırasında fetüsü etkileyen olumsuz bir ortam nedeniyle fetüsün genetik olarak belirlenmiş intrauterin büyüme potansiyel boyutuna ulaşamadığı anormal bir durumu ifade eder (1-4).

Gebelerin %10'a kadarında IUGR'ye neden olmaktadır. Bu durum, dünya çapında fetüsü ve yeni doğan perinatal mortalite ve morbidite riski açısından sorun olarak devam etmektedir. IUGR'nin çeşitli nedenlerden dolayı etkilenen fetuslarda %30-50 oranında intrapartum hipoksik ve %50 oranında hipoglisemi, mekonyum aspirasyon pnömonisi ve uzun süreli büyüme bozukluğunu neden olan yeni doğan komplikasyonları riski vardır (1,4).

İUGR başlıca nedenleri, maternal, fetal ve plasental durumlardır. IUGR'nin altında yatan temel mekanizmalar çeşitlilik gösterebilir, bunlar genellikle uteroplazental perfüzyonun yetersizliğinden dolayı fetal malnütrisyon ve büyüme kısıtlamasına yol açarlar (1,4).

Maternal plasental dolaşım bozukluğu, İUGR'nin en yaygın (%25-30) nedenidir ve %20'sinde kromozomal bozukluklar ve konjenital malformasyonlar, enfeksiyonlar olmasına rağmen yaklaşık %50 oranında kesin bir neden olarak tanımlanmamıştır (1,4).

Plasentaya yetersiz kan akışına neden olan durumlar, önemli oranda IUGR vakalarına neden olduğundan dolayı, IUGR'nin etiolojisinde fetoplazental dolaşımdaki sorunlar önemli yer tutmaktadır. Gerçekten de, fetüse yeterli besin ve oksijen taşınmamasının yaygın olarak IUGR'ye yol açmaktadır (1,4).

IUGR, tanı kriterlerinde tam görüş birliği olmadığından dolayı, daha düşük tanı oranları, önleyici ve tedavi seçenekleri sınırlı olması nedeniyle karmaşık bir obstetrik problem olmaya devam etmektedir. IUGR'nin optimal antenatal

¹ Op. Dr., İstanbul Avcılar Murat Kölük Devlet Hastanesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, dradilbarut@mail.ru

yönetimi, maternal, fetal ve neonatal risklerin dengelenmesini içerir. Bu derlemenin amacı, IUGR'nin doğum öncesi tanısı ve yönetimi için kanıta dayalı, standart bir yaklaşımın ana hatlarını çizmektir (1,4).

TERMİNOLOJİ VE TANI KRİTERLERİ

Tanım olarak, intrauterin dönemde fetusun ilgili gebelik haftası için ölçülen ultrasonografik biyometrik parametreler ile beklenen ölçümler arasındaki farka dayanır (1,4).

İUGR terimi, tahmini fetal ağırlığı (TFA) 10. persantilin altında olan bir fetüsü tanımlamak için kullanılır, gestasyonel yaşa göre küçük ("Small for gestational age", SGA) ise, patolojik nedenlerden bağımsız olarak, fetal doğum ağırlığının gerçek doğum ağırlığına göre 10. persentilin altında olan bir yeni doğanı tanımlamak için kullansa da İUGR ile SGA fetüsler arasındaki ayrım zordur. Bundan dolayı, IUGR ve SGA, literatürde ve klinik pratikte bazen birbirinin yerine kullanılan terimlerdir (1,4).

IUGR'li fetüsler doğumda her zaman SGA değildir ve SGA'lı yenidoğanlar da antenatal dönemde büyüme kısıtlılığı tanısını genellikle konulmamaktadır. Antenatal dönemde IUGR tanısı konulan fetüslerin %18-22'si SGA ile sonuçlanır. Burada asıl üzerinde durulması gereken komplikasyon riskinden dolayı IUGR ile SGA'lı bir fetüsten ayırt etmektir (4).

Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Fransa, İrlanda, Kanada ve Yeni Zelanda oluşan 6 ülkeden, IUGR için tanı kriterleri için ulusal kılavuzların gözden geçirilmesi, IUGR'nin bu tanımı üzerinde geniş bir fikir birliği olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, IUGR için kullanılan tanı kriterlerinde önemli farklılıklar vardır. Bazı tanı kriterleri fetal biyometrik ölçümlerle sınırlıdır, diğerleri ise anormal Doppler bulgularını içermektedir. Ayrıca, IUGR tanı kriterlerinin biyometrik bileşeni, TFA'nın tek başına mı yoksa karın çevresi (AC) ile birlikte mi kullanıldığına ve anormal büyümeyi tanımlamak için hangi kesimin kullanıldığına göre popülasyon seçiminde özelleştirilmiş referans büyüme standartlarına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, bu 6 ülkeden 3'ü aynı zamanda bir tanı kriteri olarak AC'yi kullanır; Birleşik Krallık ve Kanada, 10. persentil altında AC kesme değeri kullanır. Yeni Zelanda, 5. persentil altında AC kesme değeri kullanır. Kanıtlar, AC'nin IUGR için bir tanı kriteri olarak kullanımını desteklemektedir. Düşük riskli 1000 gebeliği içeren bir prospektif çalışmada, 10. persantilden altında AC'nin, SGA'nın öngörül-

mesinde 10. persantilden altında TFA'ya benzer tanısal doğruluğunda olduğu tespit edilmiştir (4).

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında, karşılaştırılabilir duyarlılık ve özgüllük ile 10. persentilden daha düşük bir AC, SGA'yı ve ultrasonografik TFA'yı 10. persentilden daha düşük oranda tahmin etmiştir. Diğer eşik değerlerle karşılaştırıldığında, 5. persentilden daha düşük bir AC, SGA'yı tahmin etmede önemli ölçüde daha düşük duyarlılığa ancak daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Başka bir sistematik inceleme ve meta-analizde, AC ve TFA'nın benzer şekilde olduğu ve %10 sabit yanlış pozitif oranı için AC'nin daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (4).

IUGR tanısında alternatif bir yaklaşım, seri ultrason ölçümlerden elde edilen fetal büyüme eğrilerinin belirlenmesini ve fetal büyüme eğrisine düşen fetüsün tanımlanmasını içerir. Teorik olarak bu yaklaşım, büyümenin dinamik yönünü ve her fetüsün bireyselleştirilmiş büyüme potansiyelini dikkate alır. Bununla birlikte, bu yaklaşım seri ultrason ölçümleri gerektirir ve ileriye yönelik çalışmalar, bu yaklaşımın klinik sonuçları iyileştirmedeki üstünlüğünü göstermemiştir (4).

Sonuç olarak, IUGR'nin, gebelik yaşı için 10. persantilin altında bir ultrasonografik TFA veya AC olarak tanımlanmasını önerilmektedir (1-4).

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

Delphi prosedürü baz alındığında, 32. gebelik haftası öncesi ve sonrasına göre, erken ve geç başlangıçlı İUGR olarak sınıflandırmaktadır. Bu iki sınıflandırmadaki İUGR'nin tanısı, ultrasonografik olarak tahmini fetal ağırlık ve/veya fetal abdominal çevre uzunluğu ölçümünün, gebelik yaşa göre 3-10. persantiller arasında olmasının veya 3. persantilin altında olmasına ilaveten uterin arter ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) gibi bazı anormal doppler bulguların eklenmesidir (4,5,6).

Erken veya geç başlangıçlı İUGR gelişiminde ana belirleyici faktör Plakental yetmezliğin şiddetine bağlıdır. Hem kuzu hemde insan modellerinde yapılan güncel çalışmalarda, intrauterin dönemde fetüsün tepki verme durumunun gestasyonel yaşa bağlı olduğunu gösterilmiştir. Bu sebepten, genellikle 32 gebelik haftası baz alınarak IUGR erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma hem tanı hem de yönetimdeki farklılıklardan dolayı son derece önemlidir (4,5,6).

Mevcut kanıtlar, hem erken hemde geç IUGR plasental yetmezlikten kaynaklanmaktadır, fakat plasental hastalığın tipi aynı olup olmadığı bilinmemektedir. Erken başlangıçlı İUGR'de plasental hastalık, plasentanın anormal erken implantasyonun histolojisinin bir sonucudur. Geç başlangıçlı İUGR'nin erken gebelik kaynaklanan hafif derecede bir anormal plasental implantasyondan mı yoksa gebeliğin ikinci trimesterin ortasından itibaren meydana gelen üst üste binmiş plasental hasardan kaynaklandığı net değildir (4,5,6).

Fetal nörogelişimsel, kardiyovasküler ve metabolik hastalık gibi kötü uzun dönem sonuçlar IUGR tipinden bağımlı olmaksızın ilişkilidir (4,5,6).

Tablo 1 ve 2 de, erken ve geç başlangıçlı İUGR klinik form arasındaki temel farklılıkları göstermektedir.

ERKEN BAŞLANGIÇLI İUGR

Bu form, IUGR'li olan vakaların yaklaşık %20-30'nu kapsamaktadır. Bu formdaki vakaların yarısında erken preeklampsi ile birlikte, ve buna ek olarak plasental vasküler sistemi etkileyecek otoimmün hastalıklarla yakın ilişkilidir.

Erken başlangıçlı İUGR, özellikle spiral arterlerin anormal transformasyonu, plasental villusta patolojik olması ve bu yapıdaki multifokal enfarktüs olması sonucu plasentanın maternal vasküler malperfüzyonu ile ilişkilidir. Bütün bu birleşenlerin sonucu olarak plasental yetmezlik oluşur ve buda IUGR ile sonuçlanır. Bu form, şiddetli plasental yetmezlik sonucu hiporperfüzyon olması nedeniyle kronik fetal hipoksiyle yakın ilişkilidir. Hem fetal morbidite hemde fetal mortaliteyle bu formun şiddetiyle orantılıdır. Ayrıca bu form, erken dönemde oluşması nedeniyle hem intrauterin hemde doğum kararı verilmesi durumunda prematürüteden kaynaklanan komplikasyonlardan dolayı klinik yönetimi zordur. Bu formdaki IUGR'ye uygun zamanda müdahale edilmediğinde, fetal hipoksi ve asidozdan dolayı fetal iyilik hali sıkıntıya girer. Bu geçiş süreci plasentanın patolojik şiddetine bağlı olarak süre değişken olmakla beraber genellikle haftalarca sürmekle beraber preeklampsi gibi durumlarda bu süreçteki fetal iyilik halinin bozulması daha da kısa sürede ortaya çıkabilir (5-9).

GEÇ BAŞLANGIÇLI İUGR

Bu form, patofizyolojisi hala net olmamakla birlikte, plasental yetmezliğe sekonder olarak çıktığına inanılmaktadır ve IUGR'li vakaların yaklaşık %70'ni

kapsamaktadır. Bu form, erken başlangıçlı İUGR formuna göre daha düşük oranda (%10) preeklampsiyle ilişkilidir. Bu form patofizyolojisi, erken başlangıçlı formdan farklı olarak plasental lezyonun şiddeti daha hafif ve dolayısıyla oksijen ve besin difüzyonda değişiklikler daha hafiftir. Ayrıca erken başlangıçlı İUGR'deki Dopplerdeki ardışık değişiklikler burada izlenmez.

Diğer İUGR forma göre daha iyi prognozlu olmasına rağmen, gebeliğin terme yakın döneminde fetal asidoz ve fetal mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle, doğumdan önce akut fetal iyilik halinin bozulma riski bulunmaktadır. Bu sebeplerden dolayı bu formun doğal geçmişi ve tespit edilebilir geç dönem belirtileri olmaksızın aniden fetal iyilik halinin bozulmaya ve beklenmeyen fetal mortaliteye neden olabilir. Diğer İUGR formun aksine, bu formda tanı konulduktan sonra yönetim daha kolaydır. Ayrıca bu form geç tanı konulduklarından ya da tam tanı konulmadıklarından dolayı İUGR'lerin geç dönemdeki fetal intrauterin mortalitelerin büyük kısmına sebep olabilir. Sonuç olarak bu formda, UA doppler bulgularındaki değişiklikler sık olmadığından dolayı tanı konulması zorluğundan bu formdaki İUGR'li vakaların çoğunun yetersiz tanı almalarından veya bu fetüsdaki olumsuz sonuçları ön görmede yetersiz kalınmaktadır (5-9).

Tablo 1. Erken ve Geç Başlangıçlı İntrauterin Gelişme Geriliği özellikleri (5-9).

Parametreler	Erken Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı	
İUGR	%30	%70	
Prevelansı	%1-2	%3-5	
Gebelik başlangıç haftası	<32 hafta	≥ 32 hafta	
Ultrason Bulguları	Fetüs çok küçük olabilir	Fetus mutlaka çok küçük değil	
Biyofizik Profili	Anormal olabilir	Anormal olabilir	
Doppler viskozitesi	Doppler değişikliklerinin spektrumu: UA, MCA ve DV	Serebral kan akışının yeniden dağılımı	
Tanı	Kolay	Zor	
Sorun	Yönetim	Tanı	
Plasental patoloji	şiddeti	Şiddetli	Hafif
	UA Doppler	Anormal	Normal
	Pre-eklampsiyle ilişkisi	Yüksek	Düşük

Tablo 1. DEVAMI

Parametreler	Erken Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı
Hipoksi	++	+/-
Kardiyovasküler adaptasyon	Sistemik	Santral
Fetal Maturasyon	Yüksek	Düşük
Hipoksi toleransı	Yüksek	Düşük
Fetal bozulmanın doğal öyküsü	Var	Yok
Morbi-mortalite	Yüksek mortalite ve morbidite	Daha düşük ölüm oranı (ancak geç ölü doğumun yaygın nedeni); uzun dönemde kötü sonuçlar
Maternal kardiyovasküler hemodinamik durum	Düşük kalp debisi, yüksek periferik vasküler direnç	Daha az belirgin kardiyovasküler bulgular

Tablo 2 : Uluslararası Delphi fikir birliğine dayalı olarak, konjenital anomalilerin yokluğunda erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlaması için tanımlar (3).

Erken Başlangıçlı: Gebelik haftası < 32	Geç Başlangıçlı: gebelik haftası ≥ 32
AC/tahmini doğum ağırlığı < 3. persentil veya UA-End diyastolik akım yokluğu veya 1. AC/ tahmini doğum ağırlığı < 10. persentil ile birlikte 2. UtA-PI > 95. persentil ve/veya 3. UA-PI > 95. persentil	AC/ tahmini doğum ağırlığı < 3. persentil veya aşağıdakilerden üçünden en az ikisi 1. AC/ tahmini doğum ağırlığı < 10. persentil 2. AC/tahmini doğum ağırlığı: çapraz persentil dilimleri > 2 çeyrek persentil büyüme 3. CPR < 5. persentil veya UA-PI > 95. persentil

UA: Umbilikal arter, UtA:Uterin arter, CPR:Serepro-Plasental Oran, PI:Pulsatil İndeksi, AC:Fetal Karın Çevresi,

RİSK FAKTÖRLERİ

İntrauterin fetal gelişim; maternal, fetal ve plasental faktörlerden oluşan bir süreçtir. Bu süreci oluşturan bu faktörlerin en az birinde aksaklık olması durumunda intaruterin dönemde fetüsü olumsuz etkileyebilir ve bu da İUGR ile sonuçlanabilir. İUGR'ye etki eden ana etkenler; maternal, plasental ve fetal olmak üzere üç kategori olarak tanımlanır (1,2,10).

MATERNAL FAKTÖRLER

Anne yaşının genç ya da ileri yaşta olması, anne ırkı, düşük ve orta sosyoekonomik düzeyde olan bir ülkede yaşamak gibi demografik faktörler İUGR ilişkilidir. Bu ülkelerde yaşayan kadınlar yetersiz besin alımına ve antenatal bakıma ve madde bağımlılığından kaynaklanan faktörlerdir. Gebelik öncesi düşük maternal kilolu olmak, antenatal döneminde yetersiz maternal kilo alımı ilişkilidir. Antenatal dönemde çinko ve folat gibi spesifik besinlerin yetersiz alımı İUGR ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı net değildir (1,2,10).

Bazı çevresel ve davranışsal faktörlerinin İUGR ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlardan bazıları; yüksek rakımlı bölgelerde yaşamak, gebelikte aktif ya da pasif sigara içimi (3,5 kat artırır) doza , süreye ve trimestera bağlıdır. Günde 15 adeten fazla sigara içimi ve özellikle sigara içiminin gebeliğin son trimesterinde olması durumunda fetal gelişim bozukluğuyla ile doğrudan ilişkilidir. Gebelikte sigarayı bırakması durumunda bu risk %17 kadar düşebilir (1,2,10).

Gebelikte alkol tüketiminin fetal gelişim üzerindeki etkisi kullanılan alkolün miktarı ve gsetasyonel yaşla ilişkilidir. Fetal alkol sendromunda yaygın olarak olarak İUGR ile sonuçlanmaktadır. Bunlara ek olarak eroin ve kokain gibi maternal uyuşturucu madde kullanımı, %30 ile 50 oranlarda İUGR ile ilişkilidir. Çeşitli antikonvülsanlar ve antineoplastik gibi ilaçlara da İUGR ile sonuçlanabilir (1,2,10).

Doğum aralığının kısa olması, infertilite öyküsü ve yardımcı üreme teknikleri İUGR için bağımsız risk faktörleridir. Bu durum DNA metilasyonunu etkilemesi sonucu fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyeceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Yardımcı üreme tetkiklerinden bağımsız olarak ovülasyon indüklenmesinin fetal gelişim kısıtlılığı için risk faktörleridir. Fakat aynı yöntemler çoğul gebeliklerde ilişkilendirilmemiştir (1,2,10).

Pregestasyonel diyabet(sınıf C-F), sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, kronik ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon, ve kronik böbrek yetmezliği gibi maternal sistemik hastalıklar fetal-plasental mikro sirkülasyonu etkilemesi sonucu fetal büyüme için yeterli besin ve oksijen sağlamaması nedeniyle İUGR'ye neden olabilir (1,2,17). Önceki gebelikte SGA olması durumunda sonraki SGA riskini %25'e kadar artırabilir. SGA olan kadınlar, çocuklarında SGA riski 2 kat ile ilişkilidir (1,2,10).

FETAL NEDENLER

Fetal faktörler; genetik nedenler, enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, ve çoğul gebeliklerleri kapsamaktadır (1,2,10).

Genetik nedenler, İUGR fetusların %5 ila 20'sini kapsamaktadır ve özellikle erken başlangıçlı İUGR'e neden olmaktadır. Bunlar trizomi 13, 16,18, 21 ve x kromozunun (Turner sendromu) gibi kromozomal anormallikleri kapsamaktadır. Bunlardan özellikle trizonemi 18 diğer trizonemilere göre İUGR daha şiddetli olmaktadır (1,2,10).

Konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, karın ön duvarı defektleri (omfalosel ve gastrosizis), renal agenezi veya displazi, anensefali ve tek umbilikal arter gibi yapısal konjenital malformasyonlar İUGR ile ilişkilidir (1,2,10).

Enfeksiyonlar, İUGR etiolojisinin %5'ten azını kapsamaktadır. Bunlar; viral (kızamıkçık, sitomegalovirus (CMV), herpes, suçiçeği, herpes zoster, insan immün yetmezlik virüsü(HIV)), parazit enfeksiyonları (toksoplazmoz, sifiliz, sıtma) ve bakteriyel enfeksiyonlar (klamidya, mikoplazma, listeria ve tüberkülozun) rol oynamaktadır. Bunlardan gelişmiş ülkelerde en sık İUGR nin enfeksiyöz nedeni CMV'dir. Bu virüsün etki mekanizması organlarda sitolitik etki ve hücre düzeyinde ise disfonksiyona neden olmaktadır. Sahra altı Afrika gibi sosya ekonomik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde ise IUGR'nin en sık enfeksiyöz nedeni ise sıtmadır. Etki mekanizması olarak damarsal tıkanması nedeniyle fetal perfüzyon bozulması neden olur bu da İUGR ile sonuçlanır (1,2,10).

Çoğul gebelikler, İUGR'lerinin %3'üne kadarını oluşturmaktadır. İkizlerde %15-30 fetal büyüme kısıtlaması insidansı ile tekil gebeliklere kıyasla 5-10 daha yüksek İUGR risk altındadır. Çoğul gebeliklerdeki İUGR riski, fetüs sayısı, koryonite, konjenital anomali varlığı, eşit olmayan plasenta paylaşımı, ikizden ikize transfüzyon sendromu ile ilişkilidir (1,2,10).

PLASENTAL NEDENLER

Plasental nedenler İUGR en yaygın nedenidir ve tüm gebelerin %2'sinden daha fazlasını etkilemektedir. Plasenta, intrauterin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. Fetusun doğum ağırlığı, plasentanın ağırlığı ve villusların kapladığı alan ile doğrudan ilişkilidir. Bundan dolayı bu yapılarda rölatif ya da gerçek anlamda bir yetersizlik olduğunda fetusun gelişimi için oksijen ve besin ihtiyacını etkileyerek IUGR'ne neden olabilir. Hayvan modellerinde plasenta kütesinin %50'ye kadarı azaltıldığında İUGR'ye neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu modele benzer, insanlarda da plasentanın %24 daha az ağırlıkta olması İUGR'ye neden olduğu tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak maternal-fetal arayüzdeki dendritik hücrelerin sayısında az gibi immünolojik bozukluklar İUGR ile sonuçlanabilir (1,2,10).

Plasenta previa, kronik plasental abruption, plasenta yapışma anomaliler (plasenta akreata, sirkumvallat plasenta), plasental enfarktüs, fetal villöz obliterasyon, plasentayla sınırlı mozaisizm, tek umbilikal arter, velamentöz kord insersiyonu, koryoanjyom, plasental hemanjyom ve etyolojisi bilinmeyen yaygın kronik villit gibi plasental durumlar IUGR'ye neden olabilir (1,2,10).

KOMPLİKASYONLAR

Büyüme kısıtlı fetüsler, normal gelişen fetüslere göre daha yüksek morbidite ve morbidite insidansı söz konusudur. Bu fetüsler preterm doğum eğiliminden dolayı fetal komplikasyonların çoğu prematürite ile ilişkilidir. Bu komplikasyonların yaygın olanları; Nekrotizan enterokolit, respertuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, ölü doğum ve neonatal ölüm İUGR ile ilişkili olumsuz perinatal sonuçlardır. Bu fetüsler ayrıca düşük APGAR skoru, umbilikal kordon kanın pH<7.0 olması, yenidoğan entübasyon ihtiyacı, nöbetler, sepsis, sezaryen, konvülsiyonlar, mekonyum obstrüksiyonu ve serebral palsy insidansında artışı ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak bu vakalar uzun dönemde daha yüksek nörolojik bozukluk ve büyüme gecikmesi oranları ile komplike olabilir. Erişkin dönemde, İUGR olan bireylerin hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, inme ve metabolik sendrom insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1,2).

İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞININ TANISI

Hikaye ve Fizik Muayene

Fetal ve maternal risk faktörlerinin değerlendirilmesi fetal büyüme hakkında fikir edinebilir. Örneğin, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ile kronik hipertansiyon gibi durumlarda İUGR olma durumu yüksektir. Özellikle monokorionik tipteki çoğul gebelikler, gebeliğin ileri haftalarında İUGR olasılığını düşündürür. Ayrıca maternal enfeksiyonlar varlığı, sigara içimi, madde bağımlılığı, alkol kullanımı, gebelik öncesi düşük maternal kilo ve gebelikte yetersiz kilo alımı İUGR gelişme olasılığını düşündürür (1,2,10).

İUGR'nin klinik olarak yalnızca fizik muayene ile konulmadığından çoğu zaman tanı doğumda konulmaktadır. Yapılan klinik çalışmaların çoğunda, sadece fizik muayeneye İUGR'lerin neredeyse yarısının tanısı konulmadığı veya yanlış tanı konulduğunu göstermektedir (1,2,10).

UTERİN FUNDAL YÜKSEKLİĞİ

Simfiz-fundal yüksekliğin ölçülme tekniği, aynı klinisyen tarafından yapılması durumundan fetal gelişiminin değerlendirmesinde yardımcı olabilir. Bu teknik gestasyonel yaşın 20 ile 34 haftaları arasında, santimetre cinsinden ölçülen uterin fundus yüksekliğiyle koreledir. Simfizis pubisin üst kısmından uterin fundusun üst kısmına kadar abdominal duvar boyunca vertikal olarak ölçülür. Bu ölçüm yapılırken mesane mutlaka boş olmalıdır. Ölçülen değer ile beklenen arasında ≥ 3 cm fark çıkması durumunda ultrasonografi yapılmalıdır. Bu ölçüm tekniği tekrarlanabilirliği iyi olmasına rağmen, İUGR'yi saptama duyarlılığı %11 ila 25 arasında değişir. Obezitede duyarlılık daha da düşüktür. Bundan dolayı obezite veya leiomyomlar gibi uterus kitlelerinin varlığı da fundal yükseklik ölçüm doğruluğunu sınırlayabilir (1).

Seri fundal yükseklik ölçümü, American College of Obstetricians and Gynecologists ve Society for Maternal-Fetal Medicine tarafından onaylanan tek rutin İUGR taramasıdır. Uluslararası fikir birliği ayrıca, dikkatli bir şekilde gerçekleştirilen seri fundal yükseklik ölçümlerinin İUGR taraması için basit, güvenli, ucuz ve makul derecede doğru bir yöntem olduğunu göstermektedir (1).

ULTRASONOGRAFİ

Günümüzde ultrasonografik olarak fetüsün IUGR değerlendirilmesinde en çok tercih edilen ve kabul edilen primer yöntemdir. Ultrasonografi ile tahmini

fetal ağırlığı (TFA) ve fetal gelişimin değerlendirilmesi gibi avantajlar sağlar. Ultrason ölçümlerinin doğru yorumlamak için gestasyonel yaş bilinmelidir. Bu nedenle fetal büyümeyi daha iyi değerlendirmek için son adet tarihi (SAT) ve ilk trimesterdeki baş-popo mesafesinin ("crown-rump length", CRL) uzunluğu bilinmelidir. CRL gebelik haftasının doğru tahmin aralığı ± 7 gün olduğundan dolayı, SAT ile CRL arasında 7 günden fazla fark olması durumunda CRL dikkate alınmalıdır. CRL ölçümü yapılmadığı durumlarda, CRL den sonra gebelik haftasını belirleyen en iyi ultrasonografik biyometrik ölçüm, 14-20 hafta arasındaki bi-parietal diyameter (BPD) ölçümüdür ve bu ölçümün SAT ile arasındaki doğru tahmin aralığı ± 10 gündür. Tespit edilen gestasyonel yaşa aradan geçen zamanı eklenerek hesaplanmalı ve hesaplanan gebelik haftası daha sonra değiştirilmemelidir ve sonraki ölçümler bunu baz alınmalıdır(1).

BIYOFİZİK PROFİL SKORU

Biyofizik profili (BPP), fetal vücut hareketi, amniyotik sıvı hacmi, fetal tonus, solunum hareketi ve non stress test (NST)'i kapsamaktadır. Bu parametrenin skoru ile hem fetal pH'nı hem de fetal iyilik durumunu tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu parametrenin skoru ≤ 4 olması durumunda fetal pH ≤ 7.20 ile ilişkilidir, ve < 2 olması halinde ise asidemi olma duyarlılığı %100'dür. Bu ilişki modife BPP de bile aynı anlamda kalmaktadır (3).

Gözlemsel çalışmalar, anormal Duktus Venozus (DV) doppler olan vakaların %90'ında 48-72 saat sonra anormal BPP bulgusu olduğu ve bu nedenden dolayı geç plasental yetmezliğin bir bulgusu olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan Bir Cochrane randomize kontrollü analizinde yüksek riskli hastalarda BPP kullanımının fetal iyilik hali için kullanmasının desteklenmediği ortaya koydu(4,6)

UMBİLİKAL ARTER DOPPLER

Umbilikal Arter (UA) Doppler, IUGR'nin tanı ve takibinde önemli bir ultrasonografik ölçümüdür. Bir yandan tek başına UA Dopplerinde PI kullanılması ya da serebroplasental oran ("Cerebroplacental Ratio", CPR) ile beraber kullanılması IUGR'nin tanısında önemli bir ölçüt olması, Öte yandan, UA Dopplerinde diyastol sonu akımının yokluğuna ("absence of end-diastolic velocities", AEDV) veya diyastol sonu akımının ters ("reversed end-diastolic velocity", REDV) olması durumunda artmış fetal morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir.

Yüksek riskli gebelerde özellikle IUGR'lerde UA Doppler ile perinatal ölümleri yaklaşık %29 oranında azaltıldığına dair kanıtlar mevcuttur (1,2,10).

Bu fetusların yaklaşık %80'inde fetal iyilik halinin akut bozulmasından iki hafta önce anormal UA dalga formları mevcuttur. Dopplerde AEDV veya REDV bulguları ortaya çıkması fetal iyilik halinin bozulmasından yaklaşık bir hafta önce ortaya çıkar. UA Doppler'inde REDV ile fetal prematürüteden bağımsız olarak olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Bu dalga boyundaki bozulmayla hem fetal asidoz hem de yüksek oranda nörogelişim bozuklukları ile ilişkilidir. Bunlardan dolayı UA Dopplerin kullanılması yüksek risk gebelerin yönetiminde önemini korumaktadır (1,2).

ORTA SEREBRAL ARTER DOPPLER

Orta Serebral Arter ("Middle Cerebral Artery", MCA), fetal beyin kan akımının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Bu parametrenin Pİ dalga formu gebelik haftasına göre değişmektedir. Sağlıklı bir fetusta serebral kan akımı yüksek dirençli dalga formu izlenirken, fetal hipoksi durumunda ters bir akım direnci oluşur. Bunun temel nedeni fetal iyilik halinin durumu kritik bir aşamaya geldiğinde, hayatı organları korumak için dolaşım sisteminde yeniden bir dağılım sonucudur. Bu durumda MCA Doppler direnç indeksleri azalır. MCA'da diyastolik akım hızı artar ve Pİ ise düşer (1,4,6).

Anormla MCA PI ile olumsuz fetal nörogelişimsel sonuçlar ilişkidir. Ancak doğum zamanı belirlemesinde yarar sağlayıp sağlamadığını belirsizliğini korumaktadır. Bu doppler formu, özellikle UA normal olan geç başlangıçlı İUGR de olumsuz sonuçların belirlenmesi ve öngörülmesinde değerlidir (2,4,6).

Anormal MCA Pİ'i olan fetüslerin, normal Pİ olanlara göre fetal distress nedeniyle 6 kat sezaryen riski taşımaktadır. Bu özellikle önemlidir, çünkü geç başlangıçlı İUGR'nin standart doğum yöntemi termde doğum indüksiyonudur. Ayrıca Anormal MCA Pİ'li geç başlangıçlı İUGR'lerin anormal MCA Pİ olanlarda 2 yaşında nörogelişimsel becerileri yaşitlarına göre geri kalmaktadır (1,4,6).

SEREBROPLASENTAL ORAN

Serebroplasental Oran ("Cerebroplacental Ratio", CPR), bir tanı indeksidir. Plasental empedensın artması ve serebral direncin azalması beraber kullanılır.

ması CRP elde edilir. CRP, hastalığın duyarlılığını önemli derecede artırır. Bundan dolayı UA ve MCA dalga formlarında hafif değişikliklerde bile CRP azalır. Bu parametre özellikle geç başlangıçlı İUGR'lerinde önemlidir. Geç başlangıçlı İUGR'inde CRP'nin anormal olması 18 aylık çocuklarda nörologisimsel sorunlarla ilişkilidir (1,2,4,6).

DUKTUS VENOZUS DOPPLER

Duktus Venozus, erken başlangıçlı İUGR'de kısa dönme fetal mortaliteyi ön görmede en güçlü Doppler parametresidir. Mevcut çalışmalar, bu dalganın yalnızca fetal iyilik halinin kötü olması durumunda anormal hale geldiği gösterilmiştir. Kordosentez ile tespit edilen asidemiyle anormal DV ile korreledir (1,2,4,6).

İUGR'de, bu dalga formundaki değişiklikler esas olarak kalbin artan sağ ventrikül diyastol diyastol sonu basıncının artmasından kaynaklanan santral venöz basıncının artmasını yansıtır. İUGR'de DV'un A dalgasının ters olması, kardiyak durumu kötü olduğunun önemli bir göstergesidir(1,2,4,6).

Atriyal kontraksiyon sırasında DV de akımının olmaması veya akımının ters olması durumunda, gestasyonel yaştan bağımsız olarak erken başlangıçlı İUGR 'de %40-%100 oranında perinatal mortalite riski ile yakın ilişkilidir. Bundan dolayı DV'deki bu değişiklikler olması durumunda doğum endikasyonu oluşturur (1,2,4,6).

UTERİN ARTER DOPPLER

UtA Doppler, Uterin spiral arterlerin trofoblastların invazyonunda yeniden şekillenmesi bir göstergesi olmasından dolayı maternal plasental kan akışının bir göstergesidir. Normal şartlarda spiral arterde diyastolde sürekli ve yüksek akım mevcuttur.

Bu durum gebelik adaptasyonuna uyumlu olarak, plasentanın intervillöz aralığa optimal düzeyde kan akışının sağlanması sonucu fetüsa optimal düzeyde oksijen ve besinlerin geçmesi sağlar. Erken başlangıçlı İUGR'de miyometriyal spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun tam olmaması nedeniyle uteroplasental perfüzyonunda azalmaya neden olur. Bu da UtA da diyastolik çentik oluşmasına ve Pf'in yükselmesine neden olur. Bu durum varlığında İUGR, preeklampsi ve perinatal mortalite gibi durumlarla ilişkili olmasına

rağmen, fetal ölümü ön görmedeki tanısal doğruluğu sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, UtA Dopplerin yüksek riskli gebelerin tanı veya tedavisinde uygulanabilirliği önemi bulunmadığını göstermektedir (1,2,4,6).

ORTİK İSTHMUS (AOI) DOPPLER

Bu dalga formu erken başlangıçlı IUGR'nde fetal nörogelişimsel morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Bu yapı, serebral empedans ile sistemik vasküler sistem arasındaki dengeyi yansıtır. Longitudinal çalışmalar, AoI'deki değişikliklerin, DV'deki değişikliklerden bir hafta önce meydana geldiğini göstermektedir. Bu dalga formu kısa dönem fetal mortalite riskini belirlemede iyi bir belirteç olmasından daha çok fetal nörolojik morbidite hakkında yararlı bir parametredir (11-14).

KARDİYOTOKOGRAFI

Kardiyotokografi ("Cardiotocography", CTG) Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek riskli gebeliklerin takibi için primer yöntem olarak kabul edilmektedir. İUGR'nin yönetiminde CTG'nin rolüne ilişkin geniş prospektif çalışmaların olmamasına rağmen, İUGR'li gebeliklerde normal bir CTG'nin normal bir perinatal sonuç ile ilişkili olması daha olasıdır. CTG'de spontan tekrarlayan geç deselerasyonların varlığında ise, Doppler bulgularından bağımsız olarak acil doğum endikasyonu olarak kabul edilir. İUGR'li gebeliklerde CTG sıklığını destekleyecek sınırlı kanıt olmasına rağmen, tanı veya anormal bir bulgunun müdahaleyi tetikleyebileceği bir gebelik yaşında bu CTG'ye başlamak mantıklı görünmektedir (4).

AMNİYOTİK SIVI HACMİ

Oligohidramnios, en derin tek dikey cepte amniyotik sıvının <2 cm'den tanımlanır. İUGR yönetiminde amniyotik sıvı hacmi ölçümünün rolü hakkındaki veriler sınırlı olmakla beraber, tıbbi endikasyon varlığında, İUGR'de oligohidramnios olması durumunda 34-37 gebelik haftalarında doğum önermektedir (1,2,4,6).

SERUM TARAMASI

Alfafetoprotein (AFP) ve insan koryonik gonadotropin (HCG) düzeylerini ölçerek Down sendromu için maternal serum taraması olarak kullansa da, İUGR dahil gebelik komplikasyonlarının taranmasında bu hormonların değeri hak-

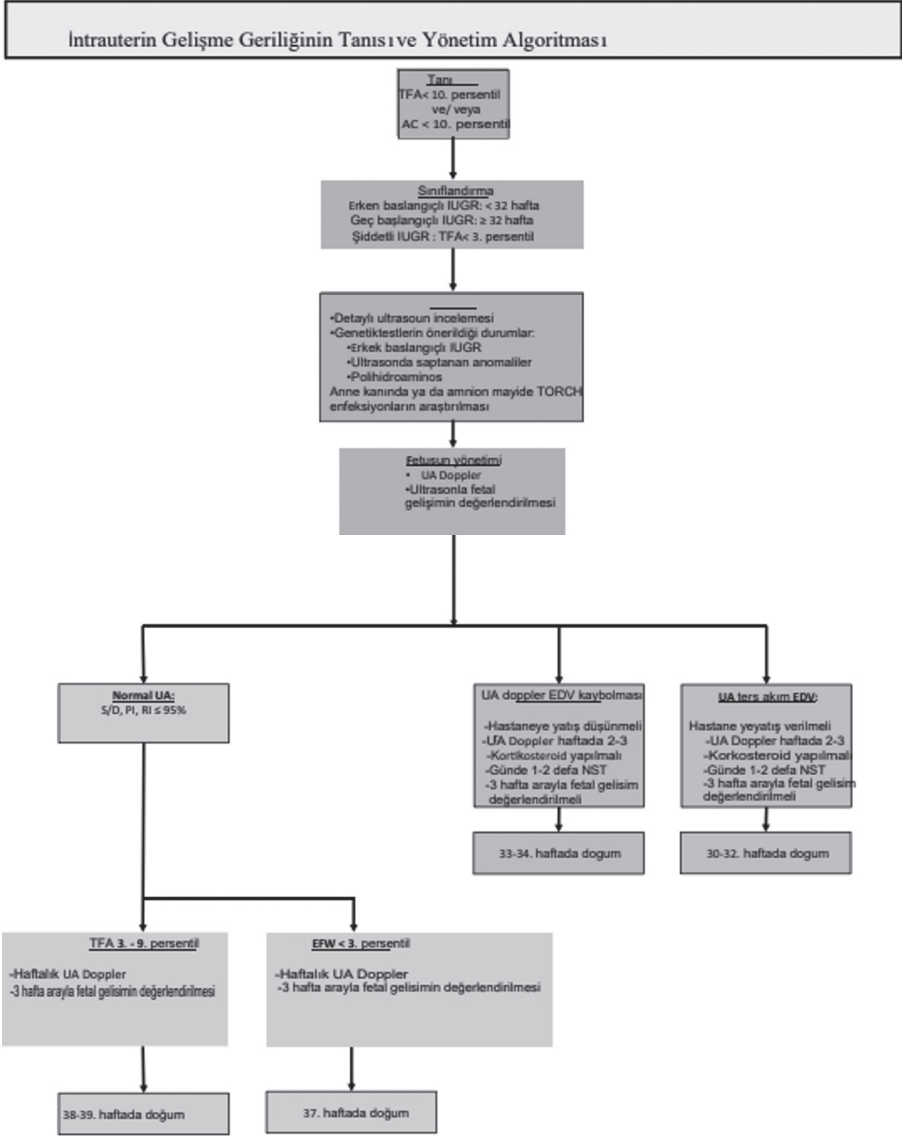
kında çok fazla tartışma olmuştur. Yüksek AFP ve HCG seviyeleri IUGR ile ilişkilidir ancak zayıf tarama testlerdir. AFP yüksek olması, spontan abortus ve preterm doğum riski altındaki gebelikleri tespit etmedeki rolü, IUGR'ye göre daha duyarlı bir göstergesidir, IUGR için ortalamanın 2.5 katından fazla AFP seviyesinin tespit oranı %4 kadar düşüktür. Benzer şekilde, IUGR yükselmiş bir HCG (ortalamanın 43.5 katı) ile ilişkili olabilese de, yükselmiş bir HCG'nin fetal makrozomiyle ilişkili olması daha olasıdır, HCG'nin serum seviyesi fetal boyuttan ziyade plasentayı yansıtır. İnhibin A gibi serum taraması da, IUGR'ye özgü olmadıkları için benzer şekilde IUGR'nin taramasında uygun değildir (11-14).

Yönetim

İUGR'nin yönetimi erken tanı, optimal fetal gözetim ve perinatal mortaliteyi azaltan, kısa ve uzun vadeli morbiditeyi en aza indiren zamanında doğuma dayanır. IUGR'li gebeliklerde doğum kararları, erken doğum riskinin ölü doğum riskine karşı dengelenmesini gerektirir. Doğum kararı tipik olarak maternal hipertansiyon varlığı gibi maternal faktörler, IUGR derecesi ve anormal fetal sürveyans sonuçlarının ciddiyeti gibi fetal komorbiditeler tarafından belirlenir. Konuyla ilgili çok sayıda literatür olmasına rağmen, şu ana kadar IUGR yönetimine en iyi yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu anlaşma eksikliği, öncelikle randomize çalışmaların azlığından ve çalışma popülasyonlarının heterojenliğinden kaynaklanmaktadır (4).

Bu sınırlamalara rağmen, mevcut kanıtlar İUGR sürveyansında umbilikal arter Doppler kullanımının bir yararı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, Avrupa'da Randomize Umbilikal ve Fetal Akış Denemesi'nde (TRUFFLE) beklenenden daha iyi perinatal morbidite ve mortalitede kanıtlandığı gibi, tanı ve tedavi için standartlaştırılmış bir protokolün varlığı daha olumlu sonuçlarla ilişkili görünmektedir (4).

İUGR olması durumunda, fetal durumu daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Özellikle erken başlangıçlı İUGR'de fetal morbidite ve mortalite açısından daha risklidir. Genel olarak, 3 haftada bir fetal gelişimin değerlendirilmesi, haftada en az bir kere amniyon sıvısının ölçülmesi ve UA Doppler değerlendirmesini kapsamalıdır. Bunlara ayrıca, NST ve/veya BPP eklenmelidir. Ayrıca, özellikle erken başlangıçlı İUGR'de altta yatan olası genetik anormallikleri veya enfeksiyonu belirlemek detaylı fetal anatomik inceleme ve amniyosentez yapılması da dikkate alınır. Şekil 1'de İUGR'nin bir yönetim algoritması gösterilmektedir (1,4).



Şekil 1. İUGR'nin tanı ve yönetimi (1,4)

Yenidoğan Sonuçları ve Doğum Zamanlaması

Maternal ve fetal risklere göre doğum kararı verilir. Bunlar, TFA, gestasyonel yaş, fetal iyilik durumu, maternal hipertansiyon gibi faktörleri içerir. Yaşam sınırındaki bir fetal dönemde; fetal mortalite, nörogelişimsel sorunlar ve diğer olumsuz fetal sonuçlar yüksek olduğundan doğum kararı zor olabilir (11).

Çok erken doğmuş yenidoğanların sağ kalımı, doğum ağırlıklarıyla doğrudan ilişkidir. Gebelik haftaları 24-29. arasında doğan İUGR fetuslar neonatal mortalite 2 -4 kat artışla ilişkilidir. Avrupada yapılan büyük bir çalışmada, 10-25. yüzdilik dilimler arasındaki doğum ağırlıkları, 50-75. yüzdilik ağırlıklarına göre fetal mortalite 2 kat artışla ilişkilendirilmiştir (4,9).

Erken başlangıçlı İUGR'de yenidoğan sağ kalımları sırasıyla 24., 25. ve 26., haftalarda sırasıyla sağ kalım oranları %13, %43 ve %58-76 olarak tespit edilmiştir. Olumsuz fetal sonuçlar yüksek oranları göz önünde bulduğunda, şiddetli erken başlangıçlı İUGR için önerilen doğum haftası 26 ve/veya 500 gr dır. Bütün bunlara rağmen doğum kararı verilirken yüksek mortalite ve morbidite göz önünde bulundurmalı ve kapsamlı maternal, neonatoloji ve hasta danışmanlığı içermelidir (4,9).

Anormal umbilikal arter Doppler'i olan ancak AEDV/REDV olmayan İUGR'lilerde doğum zamanlamasını destekleyen kanıtlar sınırlıdır. İUGR'li gebeliklerin retrospektif bir kohort çalışmasında, 39. gebelik haftasında normal UA Doppler'li fetüsler ile 37. gebelik haftasında UA artmış S/D oranı olan fetüsler arasında yenidoğan sonuçları benzerdir. ABD'de yapılan bir büyük kohort çalışmasında, IUGR olan fetusların 37. gebelik haftasında doğum karar verildiğinde fetal mortalite oranını azalttığını gösterildi. Bundan dolayı. İUGR varlığında UA'de azalmış diyastolik akışı (S/D, RI veya PI 95. persentilden büyük) ancak AEDV/REDV olmayan veya TFA'sı <3.persentil İUGR'lerinde 37. gebelik haftasında doğumu önerilir (4,9).

IUGR'de UA'de AEDV ile ilişkili neonatal morbidite ve mortalite oranları, 33 ve 34. gebelik haftalarına göre prematürite komplikasyon oranlarından yüksektir. Bundan dolayı, AEDV varlığındaki IUGR'de 33-34. gebelik haftalarında doğumu önerilir. IUGR'de REDV varlığında, yenidoğan morbidite ve mortalite oranları, gebeliğin 30 ve 32. haftalarında prematürite komplikasyonlarından daha yüksektir. Bu nedenle İUGR 'de REDV varlığında 30-32. gebelik haftalarında doğumu önerilir. Tahmini fetal ağırlığı 3-10. persantiller arasın-

da ve UA Doppler normal olan İUGR 'de 38-39. gebelik haftalarında doğumu önerilir (4,9).

İUGR ile komplike olan gebeliklerde doğum şekline ilişkin öneriler için veriler sınırlıdır. Bu fetuslardan özellikle AEDV/REDV olanlar, doğumda desereasyon, acil sezaryen doğum ve doğumda metabolik asidemi açısından yüksek risk altındadır. Çalışmalar, İUGR ve AEDV/REDV'li gebeliklerin intrapartum fetal kardiyak deselerasyondan dolayı %75-%95'inde sezaryen doğum gerektiren oranlar bildirildi. AEDV/REDV ile İUGR ile komplike olan gebeliklerin sonuçlarını bildiren son çalışmalarda, doğum şekli esas olarak sezaryen ile olmuştur, bu nedenle spontan veya indüklenmiş vajinal doğum ile ilişkili olumsuz sonuçların olasılığını belirlemeyi imkansız hale getirmektedir (4,9).

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJLAR

Gebelerin %10'a kadarında IUGR'ye neden olmaktadır.

IUGR'li fetüsler doğumda her zaman SGA değildir ve SGA'lı yenidoğanlar da antenatal dönemde büyüme kısıtlılığı tanısını genellikle konulmamaktadır.

IUGR, gebelik yaşı için 10. persantilin altında bir ultrasonografik TFA veya AC olarak tanımlanmasını önerilmektedir.

Gebeliğin 32. Haftasına göre, erken ve geç başlangıçlı İUGR olarak sınıflandırmaktadır.

Erken başlangıçlı IUGR'de Dopplerdeki değişiklikler ardışık olmasına rağmen geç başlangıçlı İUGR'de aynı durum söz konusu değildir.

Erken başlangıçlı İUGR de Umbilikal Arter Doppler, İUGR'nin tanı ve takibinde önemli bir yer tutulmasına rağmen, geç başlangıçlı İUGR'de aynı durum söz konusu değildir.

KAYNAKLAR

1. F.Gary Cunningham Kenneth J. Leveno Jodi S.Dashe Barbara L Hoffman Catherine Y, Spong Brian M. Casey. Fetal-Growth Disorders. chapter 47. Williams Obstetrics 26th 2022
2. Resnik R. Intrauterine Growth Restriction chapter 47. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine 2018;898-809.
3. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(2):298-312.
4. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series

- #52: Diagnosis and management of fetal& growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2020;223(4):B2-B17.
5. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S):S790-S802. e1.
 6. Z. Apostolos, T. Ioannis, C.Ioannis, A.Apostolos. Early- and Late-onset Intrauterine Growth Retardation review. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2021;15(1).
 7. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.
 8. Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. Med Ultrason. 2016 Mar;18(1):103-9.
 9. Hoellen F, Beckmann A, Banz-Jansen C, Weichert JAN, Rody A, Bohlmann MK. Management of Very Early-onset Fetal Growth Restriction: Results from 92 Consecutive Cases. In Vivo. 2016;30(2):123.
 10. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2013;2.
 11. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med.* 2009;3(1):6-9.
 12. Carrera J, Figueras F, Meler E. Ultrasound and Doppler Management of Intrauterine Growth Restriction. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, July-September 2010;4(3):259-274
 13. Lee S, Walker SP. The role of ultrasound in the diagnosis and management of the growth restricted fetus. *Australas J Ultrasound Med.* 2010;13(3):31-36.
 14. Bamfo JEA, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. Journal of Pregnancy. 2011;2011:640715.