

BÖLÜM 22

INTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

Mehmet ALBAYRAK¹

GİRİŞ

Intrauterin büyüme geriliği (IUGR), büyüme potansiyeline göre normalin altında bir büyüme hızına sahip olma olarak tanımlanmaktadır. IUGR aynı zamanda beklenen fetal büyüme modelinden sapma veya azalma olarak da tanımlanmakta olup, genellikle doğuştan gelen azalmış büyüme potansiyelinin veya fetüs üzerindeki birçok olumsuz etkinin sonucu olarak görülmektedir. IUGR klinik bir tanım olup, doğum ağırlığı persentilinden bağımsız olarak malnutrisyon ve in-utero büyüme geriliği ile doğan yenidoğanlar için geçerlidir. IUGR mortalite ve önemli sağlık riskleri ile ilişkilidir. IUGR, hem obstetric hem de neonatal bakımdaki ilerlemelere rağmen klinisyenler için zorlayıcı bir problem olmaya devam etmektedir. IUGR, perinatal-neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup, uzun dönemde kronik hastalıklara katkıda bulunmaktadır. IUGR'nin yol açtığı perinatal problemler asfiksi, mekonyum aspirasyonu ve kalıcı pulmoner hipertansiyonu içermektedir. Ek olarak, IUGR bebekleri hipotermi, hipoglisemi, polisitemi, sarılık, beslenme güçlükleri, nekrotizan enterokolit ve geç başlangıçlı sepsis gibi doğum sonrası ani komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır. Bu bölümde IUGR'nin tarihçesi, tanımı, etiyolojisi, epidemiyolojisi, patofizyolojisi, tanısı, antenatal ve neonatal yönetimi ile ilgili bilgiler güncel literatür eşliğinde sunulmaktadır.

TARİHÇE

Anormal fetal büyüme tanımı tarih boyunca değişmiştir. Ultrason geliştirilmeden önce ilk olarak “premature” terimi, pediatrikler tarafından tahmini gestasyon süresine bakılmaksızın 2500 gramın altında doğan çocukları tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. 1961 yılında intrauterin büyüme geriliği (IUGR) süreci ilk kez tanımlanmış olup, fetüslerin büyümesinin in utero engellenebileceği ve bazen in-

¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Perinatoloji BD., albyrkmhmt@gmail.com

fantların gestasyonel yaşları için beklenenin çok altında bir ağırlıkla doğabileceği kabul edilmiştir (1). Tanısı postpartum konduğundan dolayı yaşayan infantlara müdahaleler özel bakım ve tedavi biçiminde pediatriklerden tarafından uygulanmıştır.

1958 yılında fetüsün ilk ultrason görüntüsü yayınlanmıştır (2). Uterusta fetüsün görüntülenmesi, belirli kondisyonların antenatal olarak saptanmasına olanak sağlamıştır. 1971 yılında ilk 13 ile 40 haftalık sefalometri grafiği elde edilmiş olup, üçüncü trimesterde biparietal çap büyümesindeki azalmayı göstererek büyüme geriliği olan fetüsler saptanmıştır. Uzun yıllar boyunca gelişmekte olan ülkelerde seri sefalometri fetal büyümenin değerlendirilmesinde standart bir yöntem olarak kullanılmıştır (3).

Daha sonra doğru zamanlama açısından obstetrik popülasyonun rutin olarak taranmasının değeri ortaya konulmuştur. Bu, fetal büyümenin değerlendirilmesine yönelik olarak gestasyonel yaşın doğru bir şekilde değerlendirilmesinin temeli olmuştur, çünkü fetal ağırlık gestasyonel yaşa bağlıdır (4). 1980'li yıllarda büyümeyi değerlendirmek için standart fetal biyometrik ölçümler biparietal çap, kafa çevresi, abdominal çevre ve femur uzunluğunu içermiş olup, bunlar günümüzde de kullanılan Hadlock ve arkadaşlarının modeline göre yapılan fetal ağırlık ve büyüme tahminlerinde yer almıştır (5).

Fetal akış hızlarının ölçülmesi amacıyla Doppler ultrasonografinin kullanımı hızla yayılmış ve artan bir şekilde fetal sağlığın değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu teknik gelişmeler gerçek zamanlı görüntüleme ve renkli Doppler tetkiklerinin fetal büyüme ve sağlığının değerlendirilmesi, uygun yönetimin belirlenmesi ve riskli fetüslerde doğumun planlanmasının obstetrik bakımda yer almasına yol açmıştır (6).

TANIM

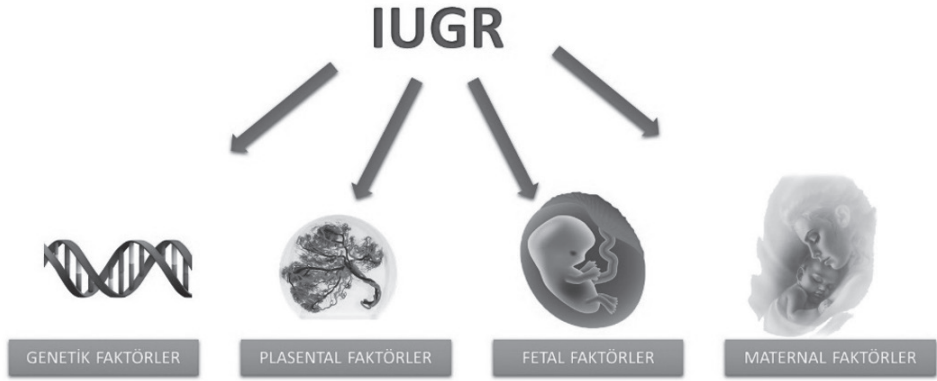
İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. IUGR, gebelik yaşına göre 10. persentilden daha düşük bir tahmini fetal ağırlığı olarak tanımlanmaktadır (7). IUGR, bir bebeğin tam büyüme potansiyelini elde etmesini engelleyen fetal büyüme hızında bir düşüşü göstermektedir (8). IUGR'nin istemeyen sonuçları genellikle büyüme 3. persentilden daha düşük iken gelişmez. IUGR tanımlanırken "gebelik haftası için küçük" (SGA) terimi kullanılmamalıdır, çünkü SGA fetüsleri değil, infantları ifade etmektedir. IUGR bebekleri, standart büyüme eğrileri kullanılarak doğum ağırlıkları %3 ila %10'un altındaysa gebelik yaşına göre küçük (SGA) olarak tanımlanır (9). Son zamanlarda fetal büyüme geriliği (FGR) de IUGR ile eş anlamlı olarak kullanılmaya başlamıştır.

IUGR, zararlı bir ortamda anormal adaptif fetal büyümeyi yansıtır (10). IUGR veya FGR, öncelikle plasenta disfonksiyonu nedeniyle fetüsün biyolojik potansiyeline ulaşamadığı patolojik bir durumu ifade etmektedir (11). IUGR'li olarak doğan bireyler, yaşamları boyunca sonraki stresörlerle ilgili hastalıkları geliştirmeye daha yatkındır. IUGR'nin, bireyleri ve toplumu büyük ölçüde etkileyen kardiyovasküler, renal, immünojenik ve nörojenik hastalıklar gibi kısa ve uzun vadeli sonuçlara yol açtığı bilinmektedir.

IUGR'nin iki temel paterni bulunmaktadır. Fetal gelişimin birinci veya ikinci trimester sırasında gelişmesi halinde infantta simetrik büyüme geriliği görülecektir. Bu oransal büyüme geriliğinin nedeni, tüm organların fetal selüler proliferasyonunda azalma olup, IUGR'li infantların yaklaşık %20-30'unda gözlenmektedir (12). Buna karşılık asimetrik büyüme geriliğinde ise infantın abdominal boyutu kafa boyutuna göre daha küçük olup, büyüme hızı son trimesterde azaldığında görülmektedir. Bu fenomen yaklaşık %70-80 oranında gerçekleşmektedir ve IUGR'nin en yaygın formudur (13).

ETIOLOGY

IUGR maternal, plasental, fetal veya genetik faktörlerin bir sonucu olup, aynı zamanda bu faktörlerin kombinasyonları şeklinde de görülebilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. IUGR'nin etiyolojik faktörleri.

Anne yaşı, gebelikler arasındaki süre (<6 ay veya ≥ 120 ay), maternal sağlık, davranışsal alışkanlıklar ve maternal enfeksiyon fetüsün büyümesini etkiler ve IUGR'ye neden olmaktan sorumludur. Plasentanın besin temini ile fetüsün talebi arasındaki herhangi bir uyumsuzluk da IUGR'ye yol açar (14). Fetal malformasyonlar, metabolizma hataları ve kromozomal anormallikler de IUGR'ye neden olabilir. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmelerle birlikte çeşitli maternal,

fetal ve plasental gen polimorfizmleri de önemli bir hale gelmiş olup, günümüzde IUGR'nin nedenleri arasında yer verilmektedir (15). Genel olarak IUGR son derece heterojen bir grubu kapsamakta olup, maternal, plasental ve fetal olarak karakterize edilebilmektedir. Çakışan etiyolojileri bulunan bir fetüs alt grubu da söz konusu olabilir. Ayrıca önemli sayıda infantta açıklanamayan etiyolojiler de mevcuttur. IUGR'nin maternal, plasental ve fetal etiyolojileri Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. IUGR'nin maternal, plasental ve fetal etiyolojileri

Maternal	Plasental	Fetal
Vasküler bozukluklar	Anormal trofoblast invazyonu	Genetik (%20)
Hipertansiyon	Plasental enfarktüsler	Kromozomal anormallikler
Diyabet	Plasenta previa	Sendromlar/konjenital malformasyonlar
Böbrek hastalığı	Sirkumvallat plasenta	Çoğul gebelik (%5)
Kollajen vasküler hastalık	Koryoanjyom	Intrauterin enfeksiyon
Hiperkoabilete	Velamentöz umbilikal kord insersiyosu	Sitomegalovirüs
Trombofili	Umbilikal-plasental vasküler anormallikler	Malarya
Antifosfolipid antikor sendromu		Parvovirüs
Persistan hipoksi		Rubella
Yetersiz beslenme		Toksoplazmoz
Sigara		He virüs
Toksinler (ilaç, madde kullanımı vb)		HIV

IUGR ile kromozomal anormallikler ve konjenital malformasyonlar arasında güçlü bir bağ bulunmaktadır. Özellikle trizomi 13, 18 ve 21 gibi kromozomal bozukluklar bulunan fetüslerde büyümede bozulması görülür. Ayrıca, diğer otozomal düzensizlikleri (örneğin, delesyonlar, halka kromozomları) olan fetüsler tipik olarak yetersiz büyümeye sahiptir (16). Daha seyrek olarak IUGR, ilk veya ikinci trimesterde sitomeganovirüs, malarya, parvovirüs ve rubella gibi fetal enfeksiyonlara bağlı da oluşabilmektedir (17). Fetal etiyolojilerin çoğu erken gebelik simetrik IUGR'ye yol açar.

Gelişmiş ülkelerde hipertansiyon, diyabetes mellitus, böbrek hastalığı veya kollajen vasküler hastalık gibi maternal vasküler hastalıklar IUGR'nin en yaygın nedenidir (18). Maternal toksinler de büyümesi kısıtlanmış fetüs gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Sigara kullanımı uterin kan akışını azaltarak fetal oksijenasyonu ve büyümeyi sınırlar (19). Günde içilen sigara sayısı IUGR derecesi ile ilişkilidir (8). Maternal alkol ve diğer maddelerin (örn steroidler, kokain, eroin vb) kullanımı da IUGR gelişiminde rol oynamaktadır. Bu faktörlere ek olarak büyük plasental anormallikler, uterin kitleler veya çoğul gebelikler gibi fiziksel sınırlılıklar da IUGR'ye neden olabilmektedir.

EPİDEMİYOLOGY

IUGR'nin insidansı yaklaşık olarak %5 ile %7 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda daha yüksek insidanslar bildirilmekle birlikte bu çalışmalarda IUGR ile SGA eşdeğer sayılmaktadır (20). Obstetrik bakımdaki ilerlemelere rağmen gelişmiş ülkelerde IUGR yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte IUGR'nin nedeni gelişmiş ülkelerde diğer ülkelere göre farklıdır. Batılı toplumların çoğunda IUGR'nin temel nedeni plasental yetmezlik iken, gelişmekte olan ülkelerde IUGR'de yetersiz maternal beslenme ve malarya enfeksiyonları önemli bir rol oynamaktadır (18).

IUGR'nin genel insidansı kullanılan tanıma ve incelenen popülasyona bağlı olarak değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %3-9'unun, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise %25 kadarının IUGR'den etkilendiği tahmin edilmektedir. Buna karşılık SGA insidansı yaklaşık %10 olup, yalnızca bir kısmı IUGR ile çakışmaktadır (21, 22). Fetal ağırlık ne kadar düşük ise IUGR riski de o kadar yüksekmektedir. Toplumda IUGR oranlarını etkileyen faktörler maternal beslenme durumu, sigara kullanma oranları, hava kirliliği ve genetik özelliklerdir (21). Düşük ve orta gelirli ülkelerde IUGR insidansı anlamlı olarak daha yüksektir ve bu durum başlıca Asya kıtasında doğan büyük sayıdaki IUGR infantlara atfedilmekte olup, bunu Afrika ve Güney Amerika izlemektedir (23). Gelişmekte olan ülkelerde gebe kadınlar, doğru gebelik zamanlaması için standart bir ultrasonografi yaptırmamaktadır. Makul bir kesinlikle gestasyonel yaş bilinmediğinde, doğum ağırlığı büyüme geriliği bulunup bulunmadığının belirlenmesinde kullanılmamaktadır. Sahra-altı ülkelerde IUGR insidansı daha yüksek olabilir. Çünkü bu bölgelerde maternal yetersiz beslenme, plasental malarya ve sifiliz yaygındır (24).

Erken veya geç başlangıçlı IUGR arasında epidemiyolojik bir ayırım yaygın olarak yapılmaktadır. Erken başlangıçlı IUGR'nin prevalansı (%0.5-%1) geç başlangıçlı IUGR'ye (%5-%10) kıyasla çok daha azdır, ancak klinik etkisi büyüktür, çünkü yüksek morbidite ve mortalite oranları söz konusudur (25). Geç başlan-

gıçlı IUGR daha düşük morbidite ve mortalite ile ilişkili olmakla birlikte yüksek insidansı nedeniyle daha fazla istenmeyen etkilere neden olmaktadır (Figueras ve Gardosi, 2011). Ayrıca medikal olarak endike geç preterm doğumların yaklaşık üçte biri IUGR ile komplike olabilmektedir (26).

PATOFİZYOLOJİ

IUGR'ye yol açan multifaktöryel nedenler üç olası senaryo oluşturmaktadır: (1) anormal plasental fonksiyon, (2) yetersiz maternal oksijen ve/veya besin temini ve (3) fetüsün temin edilenleri kullanamaması. İlk iki kategoride plasenta bütünlüleyici bir rol oynamaktadır. Anormal gelişim, yetersiz perfüzyon ve plasental villusların disfonksiyonu özellikle erken başlangıçlı türde IUGR'den sorumludur. Aslında, preeklampsili annelerden alınan plasentalar, uterusun sığ sitotrofoblast (CTB) invazyonu ve anormal CTB farklılaşması ile karakterizedir (Knöfler ve ark., 2019). Yetersiz CTB invazyonu distal spiral desidual arterlerin etkili destrüksiyonunu önleyerek plasental villusların yetersiz maternal perfüzyonuna, lokal plasental hipoksiye ve fetal büyümenin bozulmasına yol açar (28). Ayrıca trofoblastların artan apoptozu plasental villusların yetersiz gelişimine yol açarak plasenta fonksiyonunun maksimum düzeyde elde edilmesini önler (29). Oksidatif stres, enfarktüs, sitokin hasarı ve hipertansiyon plasental villusların optimum fonksiyonlarını daha da zorlaştırır (30). Plasental villusların iskemi ve/veya hipoksi zararına karşı verdiği yanıt olarak anjiyojenezi kapsayabilir ve plasentanın komple iyileşme olasılığını sınırlandırabilir (31).

Son zamanlarda bazı spesifik moleküler yolaklar IUGR gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin ve onunla ilişkili olarak insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)-1 ve 2 fetal büyüme için gerekli olan temel anabolik hormonlardır. Bunların IUGR gelişiminde kritik bir role sahip olabilecekleri öne sürülmüştür (32). Büyüme geriliği bulunan infantlarda düşük IGF-1 düzeyleri ve yükselmiş IGF bağlanma proteini (BP)-1 düzeyleri gözlenmiştir (8). IGF-1 reseptör mutasyonları yetersiz intrauterin ve postnatal büyüme bulunan 2 çocukta saptanmıştır (33). Hayvan çalışmaları da IUGR gelişiminde IGF sinyal yolaklarının rolünü desteklemektedir. IGFBP-1'i aşırı eksprese eden transgenik fetal fareler bozulmuş fetal büyüme göstermektedir (34). Fazla maternal desidual IGFBP-1 bulunan transgenik farelerde anormal trofoblast invazyonu ve farklılaşma söz konusu olduğundan, IGF-1 yolağı plasental gelişimi regüle edebilmektedir (35). Fetal büyüme ve plasental gelişimin yanı sıra bu kompleks IGF hormonal sisteminin maternal metabolizmayı da regüle ettiği öne sürülmüştür (36).

IUGR'nin plasental nedenleri arasında yer alan bir diğer potansiyel sinyal yolağı, trofoblast morfojenezi ve farklılaşma için gerekli olan glial hücre missing-1

(GCM1) genidir (36). Trofoblastlarda bu transkripsiyon faktörünün hedeflenmiş bozulması erken başlangıçlı IUGR fetüslerinde bulunan yetersiz trofoblast farklılaşması ve benzer plasental histolojiye yol açmaktadır (37). Muhtemelen genin kendisi veya GCM1 ekspresyonuna yol açan sinyal yolları plasental villusların yetersiz gelişimine neden olmaktadır. Hayvan ve insan çalışmalarından gelen ve artmakta olan bulgular, leptinin de fetal büyüme ve gelişiminin düzenlenmesine katılabileceğini desteklemektedir (38).

Özellikle amino asitleri transfer edenler olmak üzere plasental taşıyıcıların ekspresyonunda ya da aktivitesindeki değişiklikler de IUGR gelişimine katkıda bulunabilmektedir (39). Hayvan modelleri, protein malnutrisyonu bulunan gebe sıçanlarda Na^+ -bağımlı sistem A amino asit taşıyıcısındaki azalmayla ilişkili büyüme geriliği olan fetüsler saptanmıştır (40).

IUGR'nin Antenatal Tanısı

Antenatal izlemenin amacı daha iyi neonatal sonuç için antenatal yönetimin optimize edilebilmesi amacıyla IUGR'nin erken saptanmasıdır. Ne yazık ki bu girişimlere rağmen IUGR'nin genel sonuçları zaman boyunca fazla değişmemiştir. Yakından takip doğum zamanı veya yönetiminde değişikliklere yol açacaktır, ancak antenatal izlemenin türü ve zamanlaması konusunda halen çelişkiler mevcuttur (12).

IUGR bir fetüse sahip olma duyarlılığı bulunan yüksek riskli anneler için gerekli tetkikler şunları içermektedir: maternal ve aile öyküsünde risk faktörü değerlendirilmesi, maternal gebelik öncesi kilo ve boy ile maternal antropometri, maternal beslenme durumu, tam gestasyonel dating, fetal palpasyonla fundal boy, kardiyotokografi (CTG), Doppler ultrason, biyometrik ölçümler (abdominal çevre(AC), kafa çevresi(HC), biparietal çap(BPD) ve femur uzunluğu(FL)) kullanılarak hesaplanan fetal ağırlık ölçümü ile HC/AC oranı, asimetrik IUGR'lerin tanısında kullanılmıştır (41). Bu IUGR türünde simultane olarak başlangıçta IUGR sürecinde etkilenmemiş olan HC ve FL ile kıyaslandığında karaciğer çok küçüktür. HC/AC oranı, normal bir fetüse ve ortalamasının iki standart sapmadan (SD) daha yüksek bir orana sahip olan gebelik boyunca doğrusal olarak azalır; gebelik yaşı abdominal çevrede önemli bir düşüşe işaret ettiği için anormal olarak kabul edilmiştir. Az sayıda çalışmada anormal HC/AC simetrik IUGR'ye kıyasla asimetrik IUGR'yi saptamada daha spesifik olduğu ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (12). Bu IUGR fetüslerde doğumda vücut kitle indeksi (BMI) normal gelişimli fetüslere göre daha düşük olup, bu fetüsler postnatal olarak BMI'da önemli bir artış göstermektedir.

Uygun gestasyonel yaş, hem son adet tarihi hem de fetüsün baş-popo uzunluğu kullanılarak hesaplanmalıdır. Ultrasonda IUGR'yi doğru bir şekilde göstermek için seri muayeneler (IUGR tanısı için yanlış pozitif oranlarını en aza indirmek için en az üç hafta arayla) yapılmalıdır. Abdominal çevrenin IUGR'yi göstermedeki spesifitesi ve negatif prediktif değeri %90'a yakındır (42).

Risk faktörleri ve IUGR saptandığında anne, kromozomal anormallikler için fetal karyotip ve özellikle endemik bölgelerde toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes gibi maternal enfeksiyonlar, sifiliz ve malarya için değerlendirilmelidir. 18-20 haftalık taramalarda SGA saptanması durumunda materno-fetal tıp uzmanı tarafından uterin arter Doppleri ile değerlendirilmelidir (43).

Biyofiziksel profil (BPP) fetal asit-baz durumunu yansıtmakta olup, IUGR riskinin değerlendirilmesinde ve IUGR fetüslerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. (44). Bir Cochrane meta-analizinde, randomize kontrollü çalışmalarda yüksek riskli gebeliklerde fetal sağlık açısından bir test olarak BPP'nin kullanımını destekleyen bulguların yetersiz olduğu bildirilmiştir (45).

Doppler kullanımı plasenta kaynaklı IUGR durumlarda yararlıdır. Fetal sağlığın değerlendirilmesinde ve IUGR'nin saptanmasında kullanılan Doppler uterin arter(UtA), umbilikal arter(UA), orta serebral arter (MCA), duktus venöz(DV) ve aortik istmus Doppler'i içermektedir (46). Doppler kullanılarak maternal, plasental ve fetal dolaşım eş zamanlı olarak değerlendirilebilmektedir. Uterin arterler maternal dolaşım konusunda bilgi verirken, umbilikal ve orta serebral arterler ise fetal dolaşım konusunda bilgi sağlamaktadır. Umbilikal arter Doppler hem IUGR'nin yönetiminde hem tanısal hem de prognostik bilgileri verir. IUGR'de görülen Doppler anormallikleri kan damarlarında direnç artışı veya ters diastol sonu akışını içerir. Umbilikal arter Doppler perfüzyon indeksi (PI) hem tek başına hem de serebro-plasental oran (CPR) ile birlikte IUGR'nin erken saptanmasında iyi bir korelasyon göstermiştir (47).

IUGR'NİN YÖNETİMİ

IUGR'nin Prenatal Yönetimi

Bir kez IUGR tanısı konulduğunda kadın doğum uzmanı, gelişme gecikmesinin spesifik nedenini belirlemeye çalışmalıdır. Anormal fetal muayene fetal karyotipleme, özel genetik testler ve mümkünse bir genetik uzmanıyla konsültasyon dahil olmak üzere ileri tetkikler yapılmalıdır. Viral bir enfeksiyondan şüphelenilmesi durumunda maternal serum tetkikleri gereklidir. IUGR preeklampsinin ilk bulgusu olabileceğinden, maternal kan basınçları yakından izlenmelidir. Yine gebe

vasküler ve hiperkoagulabilite hastalıklarının yanı sıra hipoksemik kondisyonlar için de değerlendirilmelidir. Yetersiz beslenme, ilaçlar ya da toksinler (sigara dahil) için yapılacak bir değerlendirme yararı olabilir. Doğumdan sonra plasentanın bir patoloğ tarafından değerlendirilmesi plasental vasküler anormallikleri ortaya çıkarabilir (48).

IUGR'nin yönetiminde pekçok yaklaşıma rağmen fetüsün büyüme paternini iyileştirecek etkili bir tedavi mevcut değildir (17). Denenen yöntemler maternal besin takviyesi, plasma volümünün genişletilmesi ve düşük dozlu aspirin gibi ilaçlardır. Maternal oksijen takviyesinin fetal sağlığı geçici olarak iyileştirdiği ve fetal oksijen saturasyonunu artırdığı gösterilmiş olmakla birlikte uzun vadeli yararları saptanamamıştır (8). Antihipertansif ilaçlar preeklampsi tedavisinde avantajlı olmasına rağmen IUGR'yi önleyememekte ya da tersine çevirememektedir (49). Son olarak yatak istirahati sıklıkla tavsiye edilirken, bu yaklaşımın fetal büyüme üzerinde herhangi bir etkisi bulunduğu ilişkin kanıtlar mevcut değildir.

IUGR'nin Neonatal Yönetimi

Çalışmalar büyümesi kısıtlı fetüslerin daha yüksek bir mortalite riski bulunduğunu göstermiş olup, bu durum IUGR'nin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir (50,51). Malformasyonları olmayan ölü doğan fetüslerin neredeyse yarısının büyüme geriliği olduğu saptanmıştır (52). Bu durum mortalite riskini fetal sürecin ötesinde artırmakta olup, 1500-2000 gram arasında doğan infantlarda mortalite riski, >2500 gram olarak doğanlara göre 5-30 kat daha yüksektir (16).

IUGR bulunan infantların morbidite risklerinin daha fazla olduğu iyi bilinmektedir (52). Şiddeti daha fazla olan IUGR'li infantlarda perinatal komplikasyon ve kötü prognoz riski daha da fazladır. IUGR'nin bilinen etiyolojilerinin bu morbiditeleri bağımsız olarak etkileyecekleri de açıktır. Özellikle fetal faktörlere (örn. in utero enfeksiyon, kromozomal anormallikler) bağlanan IUGR bulunan infantlarda bağımsız istenmeyen sonuçlar söz konusu olacaktır.

Doğumda tecrübeli bir neonatoloji ekibinin varlığı IUGR'li infantların yönetiminde ilk adımdır. İnfantlarda, doğum odasında acil resüsitasyon gerektiren düşük Apgar skorları ile perinatal depresyon bulunabilir (12). Bu ciddi metabolik asidoz ile ilişkili olabilir. Karaciğer glikojen ve yağ depoları azaldığından, IUGR infantlar hipoglisemi ve hipotermi açısından takip edilmelidir (54). Nispeten hipoksik ortama atfedilen polisitemi, IUGR infantları daha fazla postnatal hemolize yatkın kılabilir ve indirekt hiperbilirübinemiye yol açabilir. Ayrıca, bu bebek popülasyonu intrauterin pıhtılaşma süreçleri açısından yüksek risk altında olduğundan, trombositopeni gözlemlenebilir (55).

IUGR bebeklerinde erken doğum insidansının yüksek olması, karakteristik doğum sonrası prematüre risklerine yol açar (56). Son yıllarda yapılan çalışmalar, hyalin membran hastalığının IUGR olan infantlarda daha yaygın olabileceğini ortaya koymuştur (57). IUGR infantlarda kronik akciğer hastalığı riskinin de arttığı bildirilmiştir (58). Muhtemelen fetüsün kısıtlanan gelişimi akciğerin postnatal zedelenmeye karşı duyarlılığını artırmaktadır. En iyi uzun dönem nörolojik prognoz ,fetüs doğumu tolere ettiğinde, büyüme geriliği hafif olduğunda, doğum tarihi dikkatli bir şekilde belirlendiğinde, acil neonatal bakım imkanları mevcut olduğunda söz konusu olmaktadır.

SONUÇ

IUGR dünya genelinde gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir. IUGR'nin fetal, plasental ve maternal olmak üzere çok sayıda etiyojisi mevcuttur. IUGR gelişimi için yüksek riski bulunan anneler komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir. Neonatal ve perinatal mortalitenin en aza indirilmesi bakımından IUGR'li fetüslerde erken tanı ve tedavi gereklidir. IUGR'nin gebelik başlangıcı ve etiyojije bağlı olarak simetrik ve asimetrik olmak üzere iki temel türü bulunmaktadır. IUGR infantlarda kısa ve uzun dönem komplikasyon riski mevcut olup, bu durum yüksek riskli yenidoğanlara yol açmaktadır. Bu nedenle IUGR infantlar bu komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Warkany, J., Monroe, B. B., & Sutherland, B. S. (1961). Intrauterine growth retardation. *American journal of diseases of children* (1960), 102, 249–279.
2. Donald, I., Macvicar, J., & Brown, T. G. (1958). Investigation of abdominal masses by pulsed ultra- sound. *Lancet* (London, England), 1(7032), 1188–1195.
3. Campbell, S., & Dewhurst, C. J. (1971). Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* (London, England), 2(7732), 1002–1006.
4. Grennert, L., Persson, P. H., & Gennser, G. (1978). Benefits of ultrasonic screening of a pregnant population. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. Supplement*, 78, 5–14.
5. Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L., & Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(3), 333–337.
6. Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Gyte, G. M. (2010). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD007529.
7. Garite, T. J., Clark, R., & Thorp, J. A. (2004). Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(2), 481–487.
8. Brodsky, D., & Christou, H. (2004). Current concepts in intrauterine growth restriction. *Journal of intensive care medicine*, 19(6), 307–319.
9. Hooken-Koegela, A.C.S. (2001). Intrauterine growth retardation. *International Growth Monitor*, 11:2-8.
10. Armengaud, J. B., Zydorczyk, C., Siddeek, B., Peyter, A. C., & Simeoni, U. (2021). Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 99, 168–176.

11. Bendix, I., Miller, S. L., & Winterhager, E. (2020). Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in endocrinology*, 11, 205.
12. Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical medicine insights. Pediatrics*, 10, 67–83.
13. Sahu, M. T., Das, V., Mittal, S., Agarwal, A., & Sahu, M. (2010). Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*, 281(2), 215–220.
14. Hendrix, N., & Berghella, V. (2008). Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in perinatology*, 32(3), 161–165.
15. Laskowska, M., Laskowska, K., Leszczyńska-Gorzela, B., & Oleszczuk, J. (2011). Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24(7), 936–942.
16. Resnik R. (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology*, 99(3), 490–496.
17. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med*. 2009;3(1):6-9
18. Menendez-Castro, C., Rascher, W., & Hartner, A. (2018). Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Molecular and cellular pediatrics*, 5(1), 4.
19. Albuquerque, C. A., Smith, K. R., Johnson, C., Chao, R., & Harding, R. (2004). Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early human development*, 80(1), 31–42.
20. Saleem, T., Sajjad, N., Fatima, S., Habib, N., Ali, S. R., & Qadir, M. (2011). Intrauterine growth retardation--small events, big consequences. *Italian journal of pediatrics*, 37, 41.
21. Romo, A., Carceller, R., & Tobajas, J. (2009). Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 6 Suppl 3, 332–336.
22. Suhag, A., Berghella, V. (2013). Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis.
23. Damhuis, S. E., Ganzevoort, W., & Gordijn, S. J. (2021). Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 48(2), 267–279.
24. Schantz-Dunn, J., & Nour, N. M. (2009). Malaria and pregnancy: a global health perspective. *Reviews in obstetrics & gynecology*, 2(3), 186–192.
25. Crovetto, F., Triunfo, S., Crispi, F., Rodriguez-Sureda, V., Roma, E., Dominguez, C., Gratacos, E., & Figueras, F. (2016). First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 340–348.
26. Carreno, C. A., Costantine, M. M., Holland, M. G., Ramin, S. M., Saade, G. R., & Blackwell, S. C. (2011). Approximately one-third of medically indicated late preterm births are complicated by fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(3), 263.e1–263.e2634.
27. Knöfler, M., Haider, S., Saleh, L., Pollheimer, J., Gamage, T. K. J. B., & James, J. (2019). Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(18), 3479–3496.
28. Pollheimer, J., Vondra, S., Baltayeva, J., Beristain, A. G., & Knöfler, M. (2018). Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Frontiers in immunology*, 9, 2597.
29. Akhavan, S., Borna, S., Abdollahi, A., Shariat, M., & Zamani, N. (2022). Pathologic examination of the placenta and its benefits in treatment plan or follow-up of patients: a cross-sectional study. *European journal of medical research*, 27(1), 113.
30. Sharp, A. N., Heazell, A. E., Crocker, I. P., & Mor, G. (2010). Placental apoptosis in health and disease. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 64(3), 159–169.

30. Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5, 372.
31. Kingdom, J., Huppertz, B., Seaward, G., & Kaufmann, P. (2000). Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 92(1), 35–43.
32. Fowden A. L. (2003). The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta*, 24(8-9), 803–812.
33. Abuzzahab, M. J., Schneider, A., Goddard, A., Grigorescu, F., Lautier, C., Keller, E., Kiess, W., Klamm, J., Kratzsch, J., Osgood, D., Pfäffle, R., Raile, K., Seidel, B., Smith, R. J., Chernausek, S. D., & Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group (2003). IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *The New England journal of medicine*, 349(23), 2211–2222.
34. Crossey, P. A., Pillai, C. C., & Miell, J. P. (2002). Altered placental development and intrauterine growth restriction in IGF binding protein-1 transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*, 110(3), 411–418.
35. Hiden, U., Glitzner, E., Hartmann, M., & Desoye, G. (2009). Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *Journal of anatomy*, 215(1), 60–68.
36. Baczyk, D., Drewlo, S., Proctor, L., Dunk, C., Lye, S., & Kingdom, J. (2009). Glial cell missing-1 transcription factor is required for the differentiation of the human trophoblast. *Cell death and differentiation*, 16(5), 719–727.
37. Zhou, H., Zhao, C., Wang, P., Yang, W., Zhu, H., & Zhang, S. (2023). Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1107182.
38. Valteau, J. C., & Sullivan, E. L. (2014). The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *Journal of chemical neuroanatomy*, 61-62, 221–232.
39. Nathanielsz P. W. (2006). Decreased placental amino acid transport and intrauterine growth restriction: which is the chicken and which is the egg?. *The Journal of physiology*, 576(Pt 3), 649.
40. Rosario, F. J., Jansson, N., Kanai, Y., Prasad, P. D., Powell, T. L., & Jansson, T. (2011). Maternal protein restriction in the rat inhibits placental insulin, mTOR, and STAT3 signaling and down-regulates placental amino acid transporters. *Endocrinology*, 152(3), 1119–1129.
41. Marchand, C., Köppe, J., Köster, H. A., Oelmeier, K., Schmitz, R., Steinhard, J., Fruscalzo, A., & Kubiak, K. (2022). Fetal Growth Restriction: Comparison of Biometric Parameters. *Journal of personalized medicine*, 12(7), 1125.
42. Illanes, S., & Soothill, P. (2004). Management of fetal growth restriction. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 9(5), 395–401.
43. Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 56(2), 298–312.
44. Miller, J., Turan, S., & Baschat, A. A. (2008). Fetal growth restriction. *Seminars in perinatology*, 32(4), 274–280.
45. Lalor, J. G., Fawole, B., Alfirevic, Z., & Devane, D. (2008). Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008(1), CD000038
46. Figueras, F., & Gratacos, E. (2014). Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenatal diagnosis*, 34(7), 655–659.
47. Leavitt, K., Odibo, L., Nwabuobi, C., Tuuli, M. G., & Odibo, A. (2021). The value of introducing cerebroplacental ratio (CPR) versus umbilical artery (UA) Doppler alone for the prediction of neonatal small for gestational age (SGA) and short-term adverse outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of*

48. Akhavan, M. J., Schneider, A., Goddard, A., Grigorescu, F., Lautier, C., Keller, E., Kiess, W., Klammt, J., Kratzsch, J., Osgood, D., Pfäffle, R., Raile, K., Seidel, B., Smith, R. J., Chernausk, S. D., & Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group (2003). IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *The New England journal of medicine*, 349(23), 2211–2222.
49. Odigboegwu, O., Pan, L. J., & Chatterjee, P. (2018). Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 50.
50. Unterscheider, J., O'Donoghue, K., Daly, S., Geary, M. P., Kennelly, M. M., McAuliffe, F. M., Hunter, A., Morrison, J. J., Burke, G., Dicker, P., Tully, E. C., & Malone, F. D. (2014). Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 63.
51. Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Frontiers in endocrinology*, 10, 55.
52. Shankar, M., Navti, O., Amu, O., & Konje, J. C. (2002). Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 22(1), 34–38.
53. Cosmi, E., Fanelli, T., Visentin, S., Trevisanuto, D., & Zanardo, V. (2011). Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *Journal of pregnancy*, 2011, 364381.
54. Doctor, B. A., O'Riordan, M. A., Kirchner, H. L., Shah, D., & Hack, M. (2001). Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(3), 652–659.
55. Beiner, M. E., Simchen, M. J., Sivan, E., Chetrit, A., Kuint, J., & Schiff, E. (2003). Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *American journal of perinatology*, 20(1), 49–54.
56. Ortigosa Rocha, C., Bittar, R. E., & Zugaib, M. (2010). Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology international*, 2010, 231842.
57. Lausman, A., Kingdom, J., & MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE (2013). Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC*, 35(8), 741–748.
58. Sasi, A., Abraham, V., Davies-Tuck, M., Polglase, G. R., Jenkin, G., Miller, S. L., & Malhotra, A. (2015). Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 104(12), e552–e556.