



GUIDELINES

ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of Small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction

دستور العمل کاربردی ایزوگ (ISUOG)، تشخیص و اداره ی جنین های کوچک برای سن حاملگی (small-for-gestational-age) و محدودیت رشد جنین

مترجم:

دکتر ندا هادی پور، فلوشیپ طب مادر و جنین، مرکز تحقیقات بیماریهای مادر و جنین دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر پریسا مقتدایی، فلوشیپ طب مادر و جنین، دانشگاه علوم پزشکی ایران
ویرایش:

دکتر حمیرا وفايي، فلوشیپ طب مادر و جنین، مرکز تحقیقات بیماریهای مادر و جنین دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر شهره روزمه، فلوشیپ طب مادر و جنین، مرکز تحقیقات بیماریهای مادر و جنین دانشگاه علوم پزشکی شیراز

Translated by:

Dr. Neda Hadipour, MD. Fellowship of Perinatology, Maternal-Fetal Medicine Research Center, Shiraz University of Medical Sciences.

Dr. Parisa Moghtadaei, MD. Fellowship of Perinatology, Iran University of Medical Sciences.

Reviewed by:

Dr. Homeira Vafaei, MD. Fellowship of Perinatology, Maternal-Fetal Medicine Research Center, Shiraz University of Medical Sciences.

کمیته استانداردهای بالینی

انجمن بین المللی اولتراسوند در مامایی و زنان (ISUOG) یک سازمان علمی است که رویکرد بالینی صحیح، آموزش و تحقیق با کیفیت بالا را در ارتباط با تصویر برداری تشخیصی در حیطه سلامت زنان ترویج می دهد. کمیته استاندارد های بالینی (CSC) ISUOG این وظیفه را دارد که دستور العمل های علمی و بیانیه های اجماعی را بعنوان توصیه های آموزشی تهیه کند و یک روش مبتنی بر اجماع نظراز طرف متخصصین به منظور تصویر برداری تشخیصی به پزشکان مراقبت های بهداشتی ارائه دهد. هدف از منعکس کردن این مطلب ان است که آنچه توسط ISUOG در نظر گرفته شده، بهترین کارایی را در زمان مناسب ان ارائه دهد. اگر چه ISUOG تمام تلاش خود را برای اطمینان از دقیق بودن دستورالعمل ها در هنگام ارائه انجام داده است، اما انجمن و یا اعضای آن هیچ گونه مسئولیتی را در قبال عواقب هر گونه داده ها، نظرات یا اظهارات نادرست یا گمراه کننده ارائه شده توسط CSC را قبول نمی کنند. مطالب ارائه شده توسط ISUOG CSC برای ایجاد یک استاندارد قانونی مراقبت در نظر گرفته نشده است، زیرا تفسیر مطالب ارائه شده در دستورالعمل ها تحت تاثیر شرایط فردی، پروتکل های بومی و منابع موجود می باشد. دستورالعمل های تایید شده می توانند با مجوز ISUOG آزادانه توزیع شوند.

مقدمه

ارزیابی رشد جنین یکی از اهداف اصلی مراقبت پره ناتال است. رشد جنین به عوامل زیادی بستگی دارد. این عوامل شامل عملکرد رحمی -جفتی، بیماری مادر، عملکرد قلبی عروقی یا بیماری قلبی مادر، تغذیه مادر، ارتفاع، سیگار کشیدن و مصرف داروهای غیر قانونی و وجود وضعیت های پاتولوژیک مثل عفونت، آنپلوئیدی و برخی بیماریهای ژنتیکی می باشد. با این حال، نارسایی یا اختلال عملکرد جفتی یکی از شایع ترین علل رشد غیر طبیعی در جنین هایی است که از سایر جهات طبیعی هستند.

اختلال رشد جنین با افزایش خطر مرگ و میر و عوارض پریناتال و پیامدهای نامطلوب طولانی مدت در کودکی همراه است(1). بطور کلی در جنین های با محدودیت رشد میزان عوارض ناشی از تولد زودرس بالاتر است (2) از نظر رشد و تکامل سیستم عصبی شرایط بدتری را تجربه کرده و خطر بیماری

های غیر واگیر بزرگ سالی مثل افزایش فشار خون، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین، دیابت شیرین نوع 2، بیماری عروق کرونر قلب و سکته می مغزی در آنها افزایش می یابد(3). تشخیص پره ناتال محدودیت رشد جنین(FGR) یک فاکتور مهم در استراتژی های جلوگیری از مرده زایی میباشد. 30 درصد موارد مرده زایی با FGR یا کوچک بودن جنین برای سن حاملگی- (small-for-gestational-age) (SGA) در اواخر سه ماهه سوم همراهی دارد(4,5).

این دستورالعمل تعاریف مربوط به FGR را که قبلا محدودیت رشد داخل رحمی (intrauterine growth restriction) نامیده می شد، و نیز کوچک بودن جنین برای سن حاملگی (SGA) را ارائه داده و بهترین روش اداره این موارد را بر اساس آمار و مطالعات اخیر توضیح می دهد. در این دستورالعمل فرض بر این است که حاملگی تک قلو بوده و سن حاملگی به درستی محاسبه شده است (ترجیحا بر اساس سونوگرافی سه ماهه اول) و پاتولوژی جنینی مانند آنوپلوئیدی، مالفورماسیون های مادرزادی یا عفونت وجود ندارد. جزئیات درجه بندی توصیه ها (grade of recommendation) که در این دستورالعمل به کار رفته در ضمیمه ی 1 آورده شده است. گزارش سطح بندی شواهد (levels of evidence) در این دستور قابل اجرا نمی باشد.

دستورالعمل

تعریف و افتراق بین جنین کوچک برای سن حاملگی و محدودیت رشد جنین

رشد جنین یک فرایند دینامیک است و ارزیابی آن نیازمند بررسی های متعدد اندازه جنین در طی زمان است. اندازه جنین از طریق ارزیابی بیومتریکی محیط دور سر، قطر بای پاریتال، محیط دور شکم(AC) و طول استخوان ران و با استخراج وزن تخمینی جنین(EFW) با استفاده از فرمول های مختلف تعیین می شود. دستورالعمل های ایزوگ در رابطه با ارزیابی سونوگرافیک رشد و بیومتری جنین، متدولوژی، مقادیر مرجع، استانداردهای رشد و فرایندهای با کیفیت برای بررسی صحیح بیومتری جنین و تشخیص اختلالات رشد جنین را توضیح می دهد (6). تناقضات در زمینه ی محدوده های مرجع (reference ranges) و سایر موارد مربوط به ارزیابی بیومتری جنین در این دستورالعمل مورد بحث قرار گرفته است.

وقتی که اندازه یک جنین (ارزیابی بیومتریکی) زیر آستانه از قبل تعریف شده برای سن حاملگی باشد SGA در نظر گرفته می شود. مرسوم ترین تعریف SGA، EFW یا AC زیر صدک 10 می باشد. با

این حال آستانه های دیگری مثل صدک های 5 و 3 (صدک 3 تقریباً معادل 2SD است) یا Z-score در حد 2- هم تعریف شده اند.

FGR وضعیتی است که جنینی نتوانسته به پتانسیل ژنتیکی رشد خود که از قبل مشخص شده دست پیدا کند. تشخیص FGR اغلب ساده و راحت نیست چون با یک بار ارزیابی بیومتریکی اندازه جنین نمی توان میزان رشد جنین را تعیین کرد و پتانسیل رشد هم در حد فرضیه است.

تفاوت اصلی بین SGA و FGR این است که جنین SGA، کوچک است ولی در آن خطر پیامدهای نامطلوب پری ناتال افزایش نمی یابد، در حالی که یک جنین با اندازه بالای صدک 10 ممکن است FGR باشد و در معرض افزایش خطر پیامدهای نامطلوب پری ناتال و طولانی مدت می باشد (7-11).

در جنین های با وزن تولد زیر صدک 10 خطر مرده زایی (12) و مرگ و میر پری ناتال (13-15) افزایش می یابد و از بین اینها، جنین هایی که وزن تولدشان زیر صدک 3 باشد، در معرض بالاترین خطر هستند (12، 13). به همین دلیل اندازه جنین در محدوده پایین نمودارهای رشد، نظیر AC یا EFW زیر صدک 3 برای یک نمودار رشد مشخص، می تواند بعنوان یک معیار مجزا برای تعریف FGR در هر زمانی از بارداری باشد (16). با این حال، به نظر می رسد که اندازه ایده آل در زمان تولد که با کمترین میزان مرگ و میر پری ناتال همراه است، در واقع بالاتر از میانگین وزن تولد در یک گروه نرمال است (13). در حقیقت، در یک مطالعه کوهورت بر پایه جمعیت مشخص گردید که مرگ و میر پری ناتال حتی در جنین های با وزن در محدوده نرمال افزایش می یابد، در حالی که در جنین هایی که وزنشان بین صدک 70 و 90 است کمترین خطر مرگ و میر را دارند و ارتباط معکوسی بین مرگ و میر پری ناتال و وزن تولد زیر صدک 80 وجود دارد (13). در یک مطالعه بزرگ کوهورت که بر پایه جمعیت و در اسکاتلند انجام شد، نشان دادند که خطر مرده زایی در حاملگی هایی که وزن تولد زیر صدک 25 پیش بینی شده، بطور پیشرونده افزایش می یابد (17).

برای افتراق بین SGA و FGR در مواردی که اندازه جنین زیر صدک 10 می باشد، به سایر پارامترهای بیوفیزیکی نیاز داریم. روشهای زیادی به این منظور مطرح شده اند، مثل ارزیابی سرعت رشد جنین، استفاده از نمودارهای رشد بومی customized، ارزیابی سرعت سنجی داپلر در گردش خون جفت و جنین و استفاده از بیومارکرها. تعدادی از این پارامترهای بیوفیزیکی برای مانیتور وضعیت جنین و/یا جهت تصمیم برای ختم بارداری (مانند داپلر شریان نافی (umbilical artery(UA)) نیز بکار می روند.

ابزار بیوفیزیکیال مانند جریان داپلر داکتوس ونوزوس، بیوفیزیکیال پروفایل و ارزیابی کاردیوتوکوگرافیک (CTG) تغییر پذیری کوتاه مدت ضربان قلب جنین (short-term variation(STV)) بعنوان یک معیار تشخیصی برای FGR بکار نمی روند بلکه جهت نظارت و اداره حاملگی هایی که بعنوان FGR تشخیص داده شده اند، بکار می روند که در زیر در مورد آنها توضیح داده شده است.

تشخیص، نظارت و اداره جنین های با محدودیت رشد

سرعت رشد جنین

روشهای متعددی برای سنجش سرعت رشد جنین وجود دارد، شامل استفاده از نمودارهای رشد طولی(18)، تعیین انحراف از نمودارهای سرعت رشد (18) و ارزیابی رشد اختصاصی جنین (19). بطور کلی، هدف ارزیابی خط سیر رشد جنین مشخص کردن جنین هایی است که از مسیر اختصاصی رشد خود منحرف شده اند که این نشان دهنده عدم توانایی جنین در رسیدن به پتانسیل رشد خود می باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد کاهش سرعت رشد جنین در سه ماهه سوم با افزایش خطر پیامدهای نامطلوب همراه است (11،20). کاهش سرعت رشد بصورت افت بیش از 50 صدک برای AC یا بطور شایع تر برای EFW در دو اسکن اولتراسوند متوالی تعریف می شود (6).

نمودارهای رشد بومی شده customized

در نمودارهای customized، وزن و رشد جنین از جهت متغیرهایی که روی اندازه جنین اثر می گذارند، تعدیل می شوند؛ که اینها شامل قد، وزن و سن مادر، پاریتی، نژاد و جنسیت جنین می باشد. تعدیل بر اساس این متغیرها منجر به تشخیص بهتر جنین های SGA ای می شوند که در خطر عوارض پری ناتال هستند (6). روشهای ارزیابی سرعت رشد جنین و بکارگیری نمودارهای رشد customized با جزییات بیشتر در دستورالعمل ارزیابی سونوگرافیک بیومتری و رشد جنین ISUOG توضیح داده شده اند (6).

سرعت سنجی داپلر

دلیل اصلی کاربرد سرعت سنجی داپلر در تعیین رشد جنین این است که داپلر می تواند عملکرد رحمی جفتی را از طریق ارزیابی شریانهای رحمی و نافی مشخص کند. نارسایی رحمی جفتی به علت عدم تطابق مناسب شریان مارپیچی و تغییرات درخت عروقی در پرزها ایجاد می گردند. در سمت جنینی با ارزیابی

سرعت سنجی داپلر شریان مغزی میانی (middle cerebral artery(MCA)) و میتوان تطابق قلبی عروقی جنین از هیپوکسی به سمت اسیدمی را ارزیابی کرد.

عدم تغییر شکل فیزیولوژیک شریانهای رحمی از عروق با مقاومت بالا به عروق با مقاومت پایین نشان دهنده تهاجم ناکافی تروفوبلاستیک به شریانهای مارپیچی است که منجر به باقی ماندن گردش خون با مقاومت بالا می شود. بالا بودن مداوم میانگین شاخص ضربان پذیری (pulsatility index(PI)) شریان رحمی (بالای صدک 95) با نارسایی جفتی و خونرسانی نامناسب عروق مادری به جفت همراه است (21).

افزایش پیشرونده PI در UA در پاسخ به کاهش پیشرونده سطح جفتی که برای مبادله گاز و مواد مغذی بکار می رود و نیز افزایش مقاومت پس بار جنینی با نارسایی عروقی جفت ارتباط دارد که به صوت فقدان (absent) و در مراحل پایانی، معکوس شدن (reversed) جریان پایان دیاستولی (end-diastolic flow(EDF)) در UA مشخص می شود. (22).

کاهش MCA-PI جنینی در نتیجه اتساع عروقی که اثر "brain-sparing" نامیده می شود، می باشد. این پاسخ همودینامیک جنین به هیپوکسی را نشان می دهد که از طریق احساس فشار اکسیژن در دیواره عروق مغزی ایجاد می شود، و در سایر بسترهای عروقی منجر به توزیع مجدد برون ده قلبی جنین شده که بطور ترجیحی خون به سمت عروق کرونر و غدد آدرنال می رود (23).

تغییر در سرعت سنجی جریان موج داکتوس ونوزوس به خصوص بصورت فقدان (absent) یا معکوس شدن (reversed) موج a در اثر اتساع پیشرونده ایسموس داکتوس ونوزوس برای افزایش جریان خون به سمت قلب و به منظور جبران کمبود شدید اکسیژن رخ می دهد (24). برخی معتقدند که فقدان یا معکوس شدن موج a در داکتوس ونوزوس در نتیجه افزایش فشار داخل دهلیزی بعلت بالا بودن پس بار قلبی (افزایش مقاومت عروقی جفت) و/ یا اثر مستقیم اسیدمی جنین روی عملکرد سلولهای میوکاری ایجاد می شود (25).

سرعت سنجی داپلر نقش اساسی در تشخیص، نظارت و اداره FGR دارد، زیرا با این روش می توان نارسایی رحمی جفتی و/ یا تطابق قلبی عروقی جنین با هیپوکسی را تشخیص داد. در کل، دو نوع FGR با شروع زودرس (early-onset) و با شروع دیررس (late-onset) با الگوهای متفاوت سرعت سنجی داپلر مشخص می شوند که در مطالب بعدی توضیح داده شده اند.

نمره دهی بیوفیزیکیال پروفایل

BPP (بیوفیزیکیال پروفایل) شامل یک ارزیابی ترکیبی از تون جنین، حرکت واضح بدن، حرکت تنفسی، حجم مایع آمنیون و واکنش پذیری ضربان قلب است. BPP همچنین می تواند PH جنینی را پیش بینی کند (26،27). به نظر می رسد که ارتباط بین تغییر نمره BPP و PH جنینی در تمام سنن حاملگی پایدار است (26). نمره $4 \leq$ با $PH \leq 7.20$ جنینی همراهی دارد، در حالی که نمره $2 <$ حساسیت 100 درصد برای اسیدمی دارد (27). این ارتباط حتی در موارد BPP تعدیل شده که بر اساس ارزیابی فقط ضربان قلب جنین و حجم مایع آمنیون است، اهمیت بسیار زیادی دارد (28).

کار دیوتو کوگرافی و تغییر پذیری کوتاه مدت

یک CTG واکنشی (reactive) تقریباً هیپوکسی جنین را رد می کند. تغییر پذیری کوتاه مدت ضربان قلب جنین (STV) یک پارامتر بیوفیزیکی است که توسط computerized CTG (cCTG) بدست می آید و نشان دهنده عملکرد سیستم عصبی اتونوم می باشد. در مورد FGR و همراهی هیپوکسمی یا هیپوکسی شدید با آن، فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک جنین تغییر پیدا کرده که منجر به کاهش تغییر پذیری ضربان قلب جنین و در نهایت کاهش STV می شود.

cCTG و ارزیابی STV نسبت به تست های تهاجمی برای هیپوکسی و اسیدمی جنین با ارزش تر است و تنها روش سنجش واقعی ضربان قلب جنین است (29). مشاهده چشمی CTG معمولی اطلاعات مشابه cCTG را به ما نمی دهد، زیرا تفسیر CTG به طور عمده بر اساس ارزیابی ذهنی همراه با تکرار پذیری پایین intraobserver و interobserver است.

بیومارکرها

بیومارکرها های جفتی نقش بالقوه ای در غربالگری، تشخیص و درمان بیماری جفتی مرتبط با اختلالات فشار خون حاملگی و/یا FGR دارند (30). تعدادی از فاکتورهای جفتی که در این زمینه معرفی شده اند، شامل پروتئین های جفتی و نیز microRNA و mRNA هستند. تعدادی از پروتئین های جفتی مانند پروتئین پلاسمایی A مربوط به حاملگی (pregnancy-associated plasma protein-A) جزء بیومارکرها های عملکرد جفت در سه ماهه اول می باشند، با این حال قدرت پیشگویی این بیومارکر محدود است (31،32).

نسبت تیروزین کیناز-1 محلول شبه fms (soluble fms-like tyrosine kinase-1(sFlt-1)) به فاکتور رشد جفتی(placental growth factor(PIGF)) به عنوان یک فاکتور پیش‌بینی کننده زودرس برای رد پره اکلامپسی در بیماران که از نظر بالینی مشکوک به پره اکلامپسی هستند می باشد(33). با این که برخی گزارشات پیشنهاد کرده اند که به کار بردن نسبت sFlt-1/PIGF ممکن است در اداره و افتراق بین SGA و FGR کمک کننده باشد(34-38)، فقدان کارآزمایی های مداخله ای تایید کننده مانع از توصیه این تست ها به عنوان روش کمکی در کنار سونوگرافی شده است. بحث در مورد کاربرد این بیومارکرها برای غربالگری SGA و FGR هدف این دستورالعمل نمی باشد.

توصیه ها

- اندازه جنین به تنهایی برای تشخیص FGR کافی نیست مگر این که AC یا EFW زیر صدک 3 باشد.(GRADE OF RECOMMENDATION:C)
- کاهش در سرعت رشد جنین مثلا کاهش در AC یا EFW به اندازه ی >2 چارک یا >50 صدک (مثلا رشد از صدک 70 به صدک 20 یا به زیر آن برسد)، باید هشدار از جهت احتمال FGR برای ایزشک باشد. (GRADE OF RECOMMENDATION:C)
- میتوان از سرعت سنجی داپلر گردش خون رحمی -جفتی و جنینی- جفتی برای افتراق بین SGA و FGR استفاده شود(GOOD PRACTICE POINT).
- ارزیابی چند ابزاری(multimodal) برای تشخیص حاملگی های مشکوک به FGR توصیه می شود. cCTG یا نمره دهی BPP بایستی در همراهی با سرعت سنجی داپلر به کار روند.(GRADE OF RECOMMENDATION:A)

تعریف محدودیت رشد جنین با شروع زودرس و با شروع دیررس

دو نوع اصلی FGR وجود دارد که از بسیاری جهات مانند شیوع، پیش بینی براساس سونوگرافی سه ماهه اول، سن حاملگی در زمان شروع، یافته های هیستوپاتولوژیک جفتی، پروفایل سرعت سنجی داپلر، بیماری مادر، شدت و پیامد پری ناتال تفاوت های عمده ای با هم دارند. جدول 1، خصوصیات اصلی این دو

نوع را نشان می دهد که بر اساس آن یک نوع در سن حاملگی پایین تر شایع تر است و نوع دوم در نزدیکی ترم، که تحت عنوان FGR با شروع زودرس و با شروع دیررس تعریف می شوند(39-42).

افتراق بین FGR زودرس و دیررس معمولاً بر اساس تشخیص قبل یا بعد از 34-32 هفتگی می باشد. با این حال به نظر می رسد ارزیابی داپلر UA بهتر از سن حاملگی می تواند بین دو نوع FGR و ارتباط آنها با پره اکلامپسی و پیامد نامطلوب پری ناتال افتراق دهد.(39،40)، 32 هفتگی آستانه ایده آل برای تشخیص می باشد و می توان بر این اساس این دو نوع FGR را طبقه بندی کرد (40). بنابراین این سن حاملگی آستانه ای است که بطور گسترده بعنوان کرایتریای اصلی برای افتراق بین FGR زودرس و دیررس مورد قبول واقع شده است (16) و در این دستورالعمل هم برای تمایز بین FGR با شروع زودرس و با شروع دیررس بکار می رود.

تعریف FGR در دستورالعملهای مختلف و بین نویسندگان متعدد متفاوت است (43). معیارهایی که توسط اجماع بین المللی Delphi ارائه گردیده، شناخته ترین تعریف برای FGR می باشد (جدول 2) (16). در یک مطالعه اخیر کارایی این معیارها با تعریف FGR بر اساس EFW زیر صدک 10 بر اساس استاندارد رشد هدلاک (Hadlock) در پیش بینی پیامدهای نامطلوب نوزادی مقایسه شده است (44). گروه مورد مطالعه شامل محدوده وسیعی از سن حاملگی بودند و دو تعریف FGR کارایی قابل مقایسه ای داشتند، با این حال معیارهای Delphi با پیش بینی بهتر پیامدهای نامطلوب نوزادی همراه بود.

جدول 1 مشخصات اصلی بالینی محدودیت رشد جنین(FGR) با شروع زودرس و با دیررس

مشخصات	FGR با شروع زودرس	FGR با شروع دیررس
چالش اصلی بالینی	اداره	تشخیص
شیوع	30%	70%
سن حاملگی در هنگام بروز یافته های اولتراسوند	<32 هفتگی	≥32 هفتگی
سرعت سنجی داپلر	جنین ممکن است خیلی کوچک باشد طیفی از تغییرات داپلر شامل شریان نافی، شریان مغزی میانی و داکتوس ونوزوس	جنین لزوماً خیلی کوچک نیست
بیوفیزیکیال پروفایل	ممکن است غیر طبیعی باشد	ممکن است غیر طبیعی باشد
اختلالات فشار خون بارداری	شایع	شایع نیست
یافته های هیستوپاتولوژیک جفت	لانه گزینی ضعیف جفت، اختلالات شریان مارپیچی، اختلال خون رسانی به عروق مادری	یافته های کمتر اختصاصی در جفت، به خصوص تغییر در انتشار
مرگ و میر پرناتال	بالا	پایین
وضعیت همودینامیک قلبی و عروقی مادر	برون ده قلبی پایین، مقاومت عروق محیطی بالا	یافته های کم اهمیت قلبی -عروقی مادری

جدول 2 تعریف محدودیت رشد جنین (FGR) با شروع زودرس و دیررس در غیاب آنومالی های مادرزادی بر اساس اجماع بین المللی Delphi

FGR دیررس	FGR زودرس
سن حاملگی ≥ 32 هفتگی، در غیاب آنومالی های مادرزادی	سن حاملگی < 32 هفتگی، در غیاب آنومالی های مادرزادی
AC/EFW کمتر از صدک 3 یا حداقل دو مورد از سه مورد زیر	AC/EFW کمتر از صدک 3 یا UA-AEDF
-1 AC/EFW کمتر از صدک 10	-1 AC/EFW کمتر از صدک 10 به همراه
-2 کاهش AC/EFW به میزان بیشتر از دو چارک	-2 UtA-PI بیشتر از صدک 95 و/یا
-3 CPR کمتر از صدک 5 یا UA-PI بیشتر از صدک 95	-3 UA-PI بالای صدک 95

*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery. Reproduced from Gordijn et al.16.

توصیه ها

دو نوع اصلی FGR، زودرس و دیررس، با خصوصیات مختلف بالینی، سونوگرافیک و پاتولوژیک مشخص می شوند. (GRADE OF RECOMMENDATION: D)

- نویسندگان این دستورالعمل ISUOG برای تعریف FGR، معیارهای اجماع نظر Delphi (16) را توصیه می کند. (PRACTICE POINT GOOD)

سرعت سنجی داپلر

علیرغم این واقعیت که سرعت سنجی داپلر حدود چهار دهه است که در مامایی بکار می رود، ولی توافق عمومی بر روی شاخص ها، آستانه ها و/یا محدوده های مرجع وجود ندارد. وقتی که ارزیابی کیفی مثل ارزیابی فقدان/معکوس شدن موج a داکتوس ونوزوس یا فقدان/معکوس شدن EDF در UA صورت می گیرد، این ملاحظات قابل اجرا نمی باشد؛ و ارزیابی کمی سرعت سنجی داپلر را تحت تاثیر قرار می دهند. راهنمایی بین المللی در مورد چگونگی انجام سرعت سنجی داپلر رحمی جفتی و جنینی توسط ISUOG ارائه شده است (45).

در مطالعاتی که محدوده های مرجع برای شاخص های داپلر MCA و UA و نسبت های آنها را گزارش کرده اند، ناهمگونی متدولوژیک قابل توجهی وجود دارد، که این ممکن است تا حدودی اختلاف در محدوده

ای مرجع گزارش شده را توضیح دهد(46). حتی در بین مطالعات با کیفیت متدولوژیک بالا اختلافات واضحی در تعریف طبیعی بودن (normality) و محدوده های نرمال (normal ranges) وجود دارد(46). در یک مطالعه اخیر ده عدد مقاله را که بیشترین استناد (most-cited) به آنها شده بود و دارای محدوده های مرجع برای MCA-PI و UA-PI و cerebraplacental ratio (CPR) بودند، را بررسی کرده و مشاهده کردند که اختلاف وسیعی در میزان مرجع داپلر وجود دارد که مسبب تغییر پذیری حدود 50% در صدک پنجم MCA-PI در زمان ترم می باشد(47). همچنین در این مطالعه تفاوت‌های واضح برای آستانه UA-PI بالای صدک 95 (20-40%) و CPR زیر صدک 5 (15-35%) مشاهده گردید. اختلافات زیادی در مورد محدوده های مرجع برای بیومتری، پارامترهای داپلر و وزن تولد حتی در سطح ملی و در مراکز با افراد مجرب در زمینه اداره FGR گزارش شده که این می تواند تاثیر قابل توجهی بر روی تشخیص و اداره FGR داشته باشد(48).

علت دیگر فقدان استاندارد سازی کمی سرعت سنجی داپلر این است که همسان سازی در شاخص های داپلر بخصوص در مطالعات تحقیقاتی وجود ندارد. برای مثال، توزیع مجدد جریان خون مغزی می تواند بصورت MCA-PI زیر آستانه های صدکی مختلف (صدک 5 یا 10)، Z-score یا مضرب میانه های multiples of median(MoM) مختلف تعریف شود یا بصورت نسبت umbilicocerebral ratio(UCR) یا CPR زیر آستانه های صدکی مختلف Z-score یا MoM های مختلف تعریف شود (49). اجماع Delphi، CPR زیر صدک 5 و UA-PI بالای صدک 95 را بعنوان کرایتریای داپلر برای تعریف FGR مشخص کرد. علت بکارگیری نسبت های MCA-PI و UA-PI (CPR و UCR) به جای اجزاء اختصاصی، این است که این نسبت ها نسبت به هیپوکسی جنینی حساس تر هستند (50) و ارتباط قوی تری با پیامدهای نامطلوب پری ناتال دارند(49،51). در مطالعات، در ارتباط با CPR نسبت به UCR خیلی بیشتر تحقیق شده است. در مطالعه اخیر نشان داده شد که UCR ممکن است برای افتراق بهتر موارد FGR زودرس که در محدوده غیر طبیعی هستند، بهتر از CPR باشد (52). با این حال، باید خاطر نشان کرد که شواهد قوی به نفع هیچ کدام از این دو نسبت وجود ندارد.

تغییر پذیری بالا در محدوده های مرجع و شاخص های داپلر که مورد استفاده قرار می گیرند، اثر بالینی عمده ای روی تشخیص پره ناتال، مانیتورینگ، تصمیم برای زمان ختم حاملگی، تکرار پذیری و مقایسه یافته ها بین مطالعات تحقیقی، کارایی خط مشی و پروتکل های بالینی و بسیاری موارد دیگر دارد (46). بحث در مورد اینکه کدام محدوده مرجع را برای تشخیص و اداره FGR بکار ببریم، هدف این دستورالعمل

نمی باشد. با این وجود، این تفاوتها بایستی پذیرفته شده و نیاز به همسان سازی شاخص های داپلر، آستانه ها و محدوده های مرجع در کارهای بالینی و تحقیقاتی داریم. در جدول S1، مطالعات مناسبی که نمودارهای مرجع برای MCA و نسبت های آن گزارش کرده اند، بطور خلاصه آورده شده است.

محدودیت رشد جنین با شروع زودرس

FGR زودرس به ویژه با خون رسانی نامناسب عروق مادری جفت همراه است که با تغییر شکل غیرطبیعی شریانهای مارپیچی، اشکال پاتولوژیک پرزهای جفتی و انفارکتوس های چند کانونی مشخص می شود. این اجزاء بیماری منجر به نارسایی جفتی شده و پایه اصلی برای ایجاد FGR با واسطه جفت را تشکیل می دهد (53،54). ایسکمی مزمن پرزهای جفتی، ترشح PIGF را مختل کرده و منجر به آزاد سازی مقادیر زیادی sFlt-1 توسط گره های سن سی شیال شده، در نتیجه باعث افزایش نسبت sFlt-1/PIGF شده که مشخصه FGR زودرس است و با اختلالات فشار خون حاملگی همراهی دارد (38-34). افزایش داپلر UA-PI معمولاً مقدم بر یک سلسله آبخاری از تغییرات داپلر، تغییرات ضربان قلب جنین و BPP، که با مراحل پایانی زوال قلبی عروقی که با هیپوکسمی شدید و اسیدوز ارتباط دارد ایجاد می شود. (55-57). اختلالات داپلر شریان رحمی، UA و MCA تغییرات زودرسی را در FGR زودرس نشان می دهند و ممکن است برای چندین هفته قبل از زوال شدید قلبی عروقی و متابولیک رخ دهند. با وجود اینکه فقدان UA-EDF نشان دهنده زوال پیشرونده عملکرد رحمی جفتی است و قبل از زوال بحرانی جنین رخ می دهد و پیشرفت به سمت UA-EDF معکوس ممکن است به آهستگی صورت بگیرد. با این وجود، میزان و سرعت تغییر در داپلر UA، از افزایش مقاومت جریان خون تا فقدان EDF، میزان زوال جنین را تعیین می کند (56،58). زوال دیر هنگام در FGR زودرس با نارسایی شدید جفت مشخص می شود و خود را با معکوس شدن جریان EDF در UA، و بدتر شدن نارسایی قلبی عروقی و متابولیک که بصورت تغییر در موج داکتوس ونوزوس (فقدان یا معکوس شدن موج a) نشان میدهد (57،59). این زوال قلبی عروقی ممکن است قبل یا همزمان با تغییر در STV رخ دهد و در نهایت بصورت BPP غیر طبیعی، افت های مکرر و خود به خود در CTG و مرده زایی خود را نشان می دهد (39،60).

در حال حاضر، درمان موثری برای FGR زودرس وجود ندارد، هرچند که با تشخیص و اداره موثر پره اکلامپسی شدید ممکن است برخی حاملگی های دچار FGR زودرس را طولانی کرد. مصرف زمان بندی

شده استروئیدها، به دنبال منیزیوم سولفات، انتقال به مرکز مراقبت سطح سه و در نظر داشتن بی خطر ترین روش زایمان، موارد کلیدی در اداره FGR زودرس است (61). در نهایت، به منظور جلوگیری از عوارض شدید هیپوکسی و اسیدوز که می تواند منجر به پیامدهای نامطلوب (موربیدیتی) و مرگ و میر پری ناتال شود، زایمان تنها روش درمانی برای FGR زودرس است. به عبارتی دیگر، تصمیم برای زایمان بایستی با توجه به مضرات نارسایی جنین اتخاذ گردد (62،63)؛ این واقعیت وجود دارد که همین محدودیت رشد جنین می تواند یک فاکتور خطر مستقل برای پیامدهای نامطلوب نارسایی باشد، و این مسئله باعث می شود که پیامد نامطلوب تر شود (64،65). این حقیقت باید تأکید شود که در جنین های با FGR زودرس، بقاء نورادی بعد از 26 هفتگی به بیش از 50% می رسد که این زمان به نسبت زمان لازم برای نوزادان با وزن مناسب برای سن حاملگی (AGA) (appropriate- for- gestational- age) دو هفته دیرتر است (55). از این نظر، مانیتور بهینه و زمان بندی زایمان در اداره FGR زودرس اهمیت حیاتی دارند.

چگونه مانیتور کنیم؟

در زمان شک به/ تشخیص FGR زودرس، بایستی حاملگی در یک مرکز جنینی و نوزادی سطح سوم و بر اساس یک پروتکل مدیریتی هماهنگ مانیتور و اداره شود (66). مشاوره با چندین رشته مختلف (multidisciplinary) با متخصص نوزادان و متخصص طب مادر و جنین مهم است. شواهد یک کارآزمایی بالینی (کارآزمایی تصادفی جریان خون ناف و جنینی در اروپا) (Trail of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) نشان می دهد که مانیتور کردن و زمان بندی زایمان بر اساس یک پروتکل خاص شامل داپلر داکتوس ونوزوس و cCTG منجر به پیامدهای بهتر می گردد (66). باید توجه داشت که cCTG در همه جا در دسترس نمی باشد. در این موارد، علاوه بر سنجش داپلر ارزیابی با CTG معمولی و در صورت لزوم BPP باید انجام شود (27). فقدان حرکات واضح بدنی جنین در همراهی با تغییر شاخص داپلر داکتوس ونوزوس می تواند $PH < 7.20$ بند ناف جنین را پیش بینی می کند، در حالی که فقدان تون جنین با $PH < 7$ و $-12 \text{ mEq/L} < \text{base excess}$ همراهی دارد (27).

تناوب مراقبت ها بایستی بر اساس شدت FGR و اختلالات UA باشد. زوال پیشرونده سرعت سنجی داپلر UA زمانی که فقدان یا معکوس شدن UA-EDF را داریم، نیازمند مانیتورینگ فشرده هر 2-3 روز

یکبار است. هیچ اتفاق نظری در مورد تناوب مانیتورینگ وجود ندارد، با این وجود، استراتژی پیشنهادی نحوه اداره در جای دیگری توضیح داده شده است (29،42،67).

داپلر MCA یکی از اولین پارامترهایی است که در FGR زودرس؛ غیر طبیعی می شود. به نظر می رسد که ارتباط ضعیفی بین MCA-PI پایین و پیامدهای کوتاه مدت نامطلوب نوزادی و نیز بین MCA-PI پایین و UCR بالا و پیامدهای تکاملی عصبی نامطلوب در 2 سالگی وجود دارد (52). با این حال سن حاملگی در زمان زایمان و وزن هنگام تولد بیشترین اثر را بر روی این پیامدها دارد (52). پس اینگونه به نظر می رسد که داپلر MCA مانیتورینگ جنین را در قبل از 32 هفتگی هدایت می کند ولی شواهدی مبنی بر استفاده از آن برای تعیین زمان زایمان وجود ندارد.

حدود 70% از زنان با FGR زودرس ممکن است دچار اختلالات فشار خون بخصوص پره اکلامپسی شوند (68). در نتیجه ارزیابی منظم فشار خون و مانیتورینگ نسبت ادراری پروتئین/کراتی نین و عملکرد پایه کلیوی-کبدی در زنان بدون علامت با FGR زودرس توصیه می شود. با وجود اینکه ممکن است انجام آزمایش PIGF مادر سودمند باشد (69)، ارزش این بیومارکرها در تشخیص و اداره FGR در غیاب افزایش فشار خون مادر مشخص نشده است.

پروفیلاکسی با کورتیکواستروئید

تمام دستورالعملهای در دسترس در زمینه FGR زودرس توصیه به تجویز کورتیکواستروئید برای جلوگیری از سندرم تنفسی نوزادی در صورتی که احتمال تولد قبل از 34^{+0} هفتگی باشد، می کنند (74-70،67،43) با این وجود کالج سلطنتی مامائی و زنان (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)) توصیه به پروفیلاکسی با کورتیکواستروئید تا 35^{+6} هفتگی کرده اند (67). علیرغم این توصیه، بهتر است بدانیم که هیچ کارآزمایی تصادفی برای مشخص کردن اینکه آیا منافع کورتیکواستروئیدها در جنین های زودرس، در مورد جنین های زودرس با محدودیت رشد هم صدق می کند، انجام نشده است. در جنین های دچار محدودیت رشد کاهش متابولیسم کورتیکواستروئیدها توسط جفت کوچکتر و سطوح بالای کورتیکواستروئیدهای آندوزن آدرنال ممکن است باعث آسیب بیشتر ماده سفید مغز و میلیناسیون شود (75). در جنین های با فقدان یا معکوس شدگی UA-EDF لازم است که حین تجویز استروئید مراقبت بصورت روزانه انجام شود (76).

پروفیلاکسی با منیزیم سولفات

شواهد خوبی در رابطه با اثر بخشی منیزیم سولفات برای حفاظت عصبی جنین در موارد زایمان زودرس وجود دارد، با این حال سن دقیق حاملگی برای آستانه این تجویز هنوز نامشخص است (77). بسیاری از دستورالعملها و مطالعات توصیه به تجویز پروفیلاکسی با منیزیم سولفات برای حفاظت عصبی در جنین های با محدودیت رشد کرده اند ولی زمان پیشنهادی برای شروع آن متفاوت است، که شامل 32-33 < هفتهگی (73)، 32 < هفتهگی (70،72)، 30 < هفتهگی (78) یا 29 < هفتهگی حاملگی (79) می باشد. در غیاب شواهد قوی در رابطه با سن حاملگی مناسب برای پروفیلاکسی با منیزیم سولفات که بتوان بر اساس آن یک دستورالعمل یکسان در تمام کشورها اجرا کرد، ما توصیه می کنیم که بر طبق دستورالعملهای ملی یا محلی عمل کنند.

کی و چگونه زایمان را القا کنیم؟

یک مطالعه بزرگ آینده نگر چند مرکزی بین المللی، شواهدی را نشان داد که سن حاملگی پایین در زمان زایمان و وزن پایین تولد پارامترهای کمی اصلی هستند که بصورت نامطلوب بر روی پیامدهای نوزادی جنین های FGR با شروع زودرس اثر می گذارد (55). در واقع برای نارسایی شدید (27 < هفتهگی) و وزن بسیار پایین تولد ($600g <$)، به ازاء هر روز طولانی شدن حاملگی، بقاء نوزادی 2% افزایش می یابد. بعد از 27 هفتهگی، پارامترهای داپلر داکتوس ونوزوس پیش گویی کننده اصلی پیامدهای نوزادی است (55).

اولین کارآزمایی تصادفی کنترل شده در زمینه زمان بندی زایمان در FGR، کارآزمایی مداخله ای محدودیت رشد (Growth Restriction Intervention Trial (GRIT)) بود (80،81). این مطالعه اثر زایمان فوری در مقایسه با اداره انتظاری بارداری را تا وقتی که پزشک در مورد زمان مناسب زایمان یک جنین مشکل دار مطمئن نیست، بررسی کرد. میانگین زمان برای زایمان 4.9 روز برای گروه اداره انتظاری و 0.9 روز برای گروه زایمان فوری بود، و تفاوت معنی داری در پیامدهای عصبی تکاملی در 2 سالگی و در سن مدرسه بین دو گروه وجود نداشت (82).

مطالعه TRUFFLE، بزرگترین کارآزمایی تصادفی بر روی زمان بندی زایمان در FGR زودرس است و بر اساس سه شاخه می باشد: تغییرات زودرس داپلر داکتوس ونوزوس (PI بیشتر از صدک 95)، تغییرات دیررس داپلر داکتوس ونوزوس (موج a در سطح یا زیر خط پایه) و کاهش STV ضربان قلب

جنین بر روی cCTG (3.5 ms قبل از 29 هفتگی و 4 ms در بعد از آن) (83). بعلاوه، در هر سه شاخه کرایتریای های دقیق بعنوان اندیکاسیون مطلق برای یک زایمان بی خطر بکار برده شد که شامل افتهای مکرر، پایدار، خود به خود و تحریک نشده در ضربان قلب جنین در هر سه شاخه یا 2.6 ms $<STV$ در 26 تا 28^{+6} هفتگی و 3ms در 29 تا 31^{+6} هفتگی در شاخه داکتوس ونوزوس می شد. این پروتکل در صورت معکوس شدن UA-EDF بعد از 30 هفتگی یا فقدان UA-EDF بعد از 32 هفتگی توصیه به زایمان کرده است. بطور کلی، مطالعه TRUFFLE شواهدی را ارائه داد که زمان بندی زایمان بر اساس اندازه گیری داپلر داکتوس ونوزوس در همراهی با معیارهای دقیق cCTG منجر به بهبود پیامد طولانی مدت عصبی تکاملی (2 سال) در کودکان بقا یافته می شود. آستانه cCTG STV عمدا در سطح پایین تر از دو گروه داکتوس ونوزوس تنظیم شده بود. شکل 1، پروتکل پیشنهادی مطالعه TRUFFLE را برای مانیتورینگ و اداره حاملگی های با FGR زودرس نشان می دهد (66). علیرغم این واقعیت که داده های منتج از مطالعه TRUFFLE نتایج بهتر از انتظار را در رابطه با بقاء نوزاد بدون اختلال عصبی (82% از کودکان) را نشان داد، سن حاملگی در زمان ورود به مطالعه و در زمان زایمان و وزن هنگام تولد قویا با پیامدهای نامطلوب ارتباط داشتند. مهم است که بدانیم پیامدهای مشابه کارآزمایی TRUFFLE تنها با استفاده از استراتژی مانیتورینگ و معیارهای تصمیم گیری برای زایمان بر اساس ترکیبی از داپلر داکتوس ونوزوس و cCTG قابل دستیابی است.

اگر cCTG در دسترس نباشد، زمان زایمان بایستی بر اساس ترکیبی از شاخص های سرعت سنجی داپلر (بخصوص داکتوس ونوزوس در قبل از 30 هفتگی) و CTG معمولی و یا BPP باشد.

در صورت وجود افتهای مکرر خودبخود و پایدار غیر اطمینان بخش؛ زایمان باید انجام شود. با اینحال وقتی ضربان قلب جنین در CTG معمولی قابل قبول است؛ سن حاملگی و بلوغ جنین باید به تصمیم گیری جهت ختم بارداری اضافه شود. بطور مشابه؛ اندیکاسیون مطلق زایمان میتواند موارد مربوط به مادر نظیر پره اکلامپسی؛ اکلامپسی؛ سندرم HELLP و یا کنده شدن جفت باشد. با توجه به وجود ارتباط قوی بین نارسایی شدید جفت و هیپوکسی/هیپوکسمی جنین سزارین برنامه ریزی شده در بسیاری از موارد FGR زودرس انجام میشود. موضوع مهم در این است که زایمانی که بر اساس اندیکاسیون مادری نظیر فشار خون انجام میشود؛ میتواند اثرات بدتری روی پیش آگهی مادری و جنینی داشته باشد (68)

توصیه ها

- حاملگی با FGR زودرس باید در سطح سه با بالاترین مراقبت نوزادی مانیتور و اداره شود
(GOOD PRACTICE POINT).

- اداره چند رشته ای (mulhidisiplinary) توسط متخصص نوزادان و متخصص طب مادر و جنین ضروری است **(GOOD PRACTICE POINT).**

- ارزیابی چند جانبه شامل CTG و داپلر UA ؛ MCA و داکتوس ونوزوس توصیه میشود (**GRADE OF RECOMMENDATION: A**)

- وقتی cCTG در دسترس است STV باید پارامتر ارزیابی اصلی باشد (**GRADE OF RECOMMENDATION: A**)

- مانیتورینگ باید بر اساس شدت FGR و تغییرات داپلر UA برنامه ریزی شود (**GOOD PRACTICE POINT**)

- زایمان باید بر اساس اندیکاسیونهای مادری ویا یافته های بیوفیزیکال به صورت زیر باشد:

در هر سنی از حاملگی وجود اندیکاسیون مادری (مثل پره اکلامپسی شدید ؛ سندرم HELLP ویا اورژانسهایی مامایی نیاز به زایمان دارد (**GOOD PRACTICE POINT**)

بین ۲۴ تا ۲۵+۶ : اداره فردی بارداری (personalized) (**GOOD PRACTICE POINT**)

≤ ۲۶ هفته زایمان در صورتی که هر کدام از موارد زیر وجود داشته باشد:

- افت های مکرر خودبخودی مکرر پایدار (**GRADE OF RECOMMENDATION: A**)

- امتیاز نمره BPP کمتر از ۴ (**GOOD PRACTICE POINT**)

هفته ۲۶ تا ۲۸+۶ : زایمان در صورتیکه موج a مجرای وریدی در سطح ویا زیر خط پایه باشد و

یا STV کمتر از 2.6 m/s باشد (**GRADE OF RECOMMENDATION: A**)

هفته ۲۹ تا ۳۱+۶: زایمان در صورتی که موج a مجرای وریدی در سطح ویا زیر خط پایه باشد

و یا STV کمتر از 3 m/s باشد (**GRADE OF RECOMMENDATION: A**)

هفته ۳۲ تا ۳۳+۶: بعد از هفته ۳۰ بارداری در صورتیکه جریان معکوس دیاستولی شریان نافی

و یا UA-REDF کمتر از 3.5 ms باشد اجازه زایمان داده میشود (**GOOD PRACTICE**)

(**POINT**)

در سن بارداری بالای هفته ۳۴: بعد از هفته ۳۲ بارداری در صورت فقدان جریان دیاستولی

شریان نافی UA-AEDF و یا STV کمتر از 4.5 m/s توصیه به زایمان میشود (**GOOD**)

(**PRACTICE POINT**)

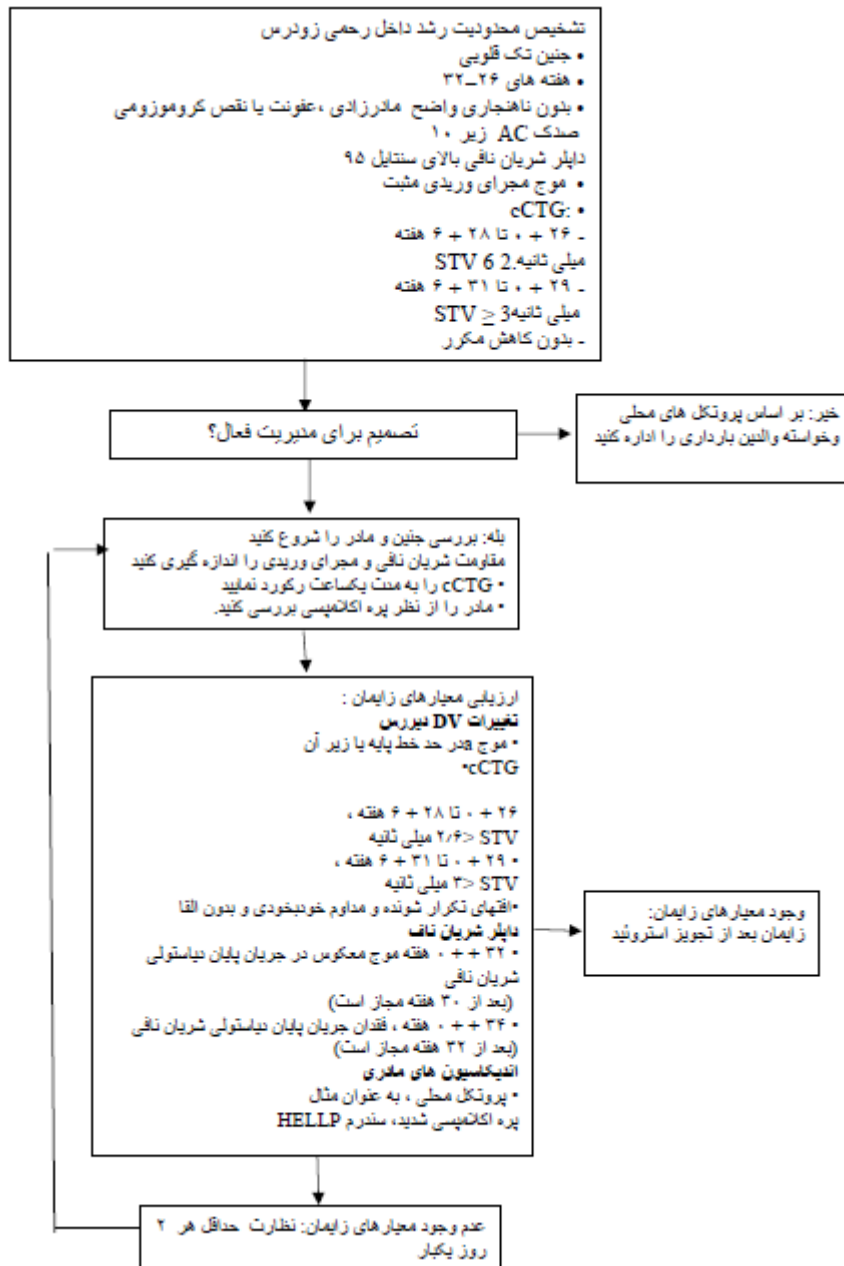
• پروفیلاکسی کورتیکواستروئید در صورتیکه زایمان زیر ۳۴ هفته برنامه ریزی شده باشد پیشنهاد

میشود (**GRADE OF RECOMMENDATION: B**)

• سزارین انتخابی در صورت وجود یک یا بیشتر از یک مورد از موارد زیر توصیه میشود:

STV - غیرطبیعی در cCTG؛ تغییرات داپلر مجرای وریدی؛ فقدان جریان و یا جریان معکوس دیاستولی

در داپلر شریان نافی؛ تغییرات BPP؛ اندیکاسیونهای مادری (**GOOD PRACTICE POINT**)



شکل 1 نمودار پروتکل توصیه شده توسط مطالعه TRUFFLE برای نظارت و مدیریت حاملگی ها با تشخیص محدودیت زودرس رشد جنین (FGR)، AC محیط شکم cCTG، کاردیوتوکوگرافی کامپیوتری؛ DV، مجرای وریدی؛ EDF، جریان پایان دیاستولی؛ PI، شاخص پالستیلیتی؛ STV، تغییر پذیری کوتاه مدت ارایه شده از بیلاردو و همکاران. 66

محدودیت رشد جنین دیررس (Late onset FGR)

محدودیت رشد جنینی با شروع دیررس

پاتوفیزیولوژی FGR دیررس از نوع زودرس متفاوت است. FGR دیررس با ضایعات خفیفتر و غیر اختصاصی جفت و یا با تغییر در میزان انتشار اکسیژن و مواد مغذی مشخص میشود (84-85) در نتیجه تغییرات داپلر شریان ناف و یا مجرای وریدی در آنها نادر است و موجب میشود که تعداد زیادی از موارد FGR دیررس و یا نتایج نامطلوب بارداری در آنها شناسایی نشود (40) مطالعات متعددی ارتباط بین وازودیلاتاسیون) MCA بعنوان مثال کاهش در (MCA-PI و یا تغییرات نسبت آنها با UA-PI و پیش آگهی ضعیف پریناتال شامل مرده زایی (39)؛ خطر بالای سزارین (78-89) و افزایش خطر تکامل غیرطبیعی مغز در زمان تولد تا دو سال بعد از آن (91) را نشان داده است.

اساس استفاده از نسبتهای MCA-PI و UA-PI (UCR ; CPR) این است که آنها میتوانند تغییرات نامحسوس بین جفت و جریان خون مغزی را که به راحتی با ارزیابی هر کدام از آنها به تنهایی پیدا نمیشوند را ارزیابی کنند. به علاوه پیشنهاد شده که ارزیابی CPR ممکن است تعیین عوارض بد پریناتال را در جنین های FGR بهبود بخشد (92-94)

بیوفیزیکال غیر طبیعی که مشخصه FGR دیررس است شامل تغییرات در تنفس جنین؛ کاهش مایع آمنیوتیک و فقدان واکنش پذیری ضربان قلب (reactivity) در CTG مرسوم میباشد. هرچند در جنین های FGR دیررس بنظر میرسد که BPP تنها مدت کوتاهی قبل از مرده زایی غیر طبیعی میشود و بنابراین در تعیین فاصله مانیتورینگ مفید نخواهد بود (39)

علیرغم وجود فرم خفیف کلینیکی در FGR دیررس نسبت به نوع زودرس؛ FGR دیررس هنوز با پیش آگهی بد پریناتال (87 و 95) و مشکلات آموزشی در از مدت بعد از تولد همراه است (91 و 96 و 97). در مطالعه TRUFFLE خطر عاقبت بد تکاملی مغز در نوزادان که بعد از هفته ۳۲ متولد شدند تا زمان ترم پایدار میماند (98) که ممکن است در نتیجه چندین فاکتور ایجاد شود. پاتوفیزیولوژی FGR دیررس هنوز بطور کامل شناخته نشده است و این سبب شناسایی کمتر جنینهای دچار محدودیت رشد در نزدیک ترم میشود (99). به علاوه به نظر میرسد جنینها در نزدیکی ترم تحمل کمتری نسبت به هیپوکسمی دارند (100) که شاید به سبب میزان بالای متابولیسم آنها در مقایسه با جنینهای در سن حاملگی پایین تر باشد. بنابراین مانیتورینگ مکرر حاملگی های با FGR دیررس همانند FGR زودرس و به همان طریق توصیه میشود.

چگونه مانیتور شوند؟

در حال حاضر؛ MCA-PI و نسبت‌های آن به UA-PI مهمترین پارامترهای داپلر برای نظارت در جنینهای FGR دیررس میباشند. در حضور UA-PI بیشتر از صدک ۹۵ مانیتورینگ حداقل یک بار و یا دوبار در هفته اندیکاسیون دارد. یک مطالعه بزرگ گذشته نگر نشان داده شد که در حاملگی های FGR بعد از هفته ۳۴ بارداری؛ متوسط فاصله بین یک MCA-PI پایین و مرده زایی کمتر از ۵ روز بوده است که این موضوع پیشنهاد میکند؛ که اگر زایمان در آن زمان اندیکاسیون ندارد؛ نظارت با داپلر دوبار در هفته بعد از هفته ۳۴ ممکن است لازم باشد. ۳۹ همچنین در این مطالعه؛ تقریباً ۹۰٪ از مرده زایی ها در عرض یک هفته از امتیاز نرمال BPP در حضور وازودیلاتاسیون مغزی اتفاق افتاده است که باز هم توصیه میکند که BPP ارزش کمی جهت تعیین تواتر مانیتورینگ جنین دارد (39)

با توجه به نگرانی های واقعی که در خصوص قابلیت اطمینان interobserver در اندازه گیری-MCA-PI وجود دارد میبایست وقتی که با تغییراتی در MCA-PI و CRP و UCR مواجه میشویم اندازه گیری ظرف ۲۴ ساعت تکرار شود تا از نتایج مثبت کاذب اجتناب گردد این امر بخصوص وقتی که زمان زایمان بر اساس این یافته ها بنا میشود اهمیت دارد (101)

پروپیلاکسی کورتیکواستروئید

اجماع بین رهنمودهای مختلف برای تجویز کورتیکواستروئید بین ۳۴ تا ۳۶ هفته وجود ندارد. اکثر دستورالعملها تجویز کورتیکواستروئید را در صورتی پیشنهاد میکنند که زایمان قبل از هفته ۳۴ باشد (74-70) در این بین RCOG پروپیلاکسی را تا ۶+۳۵ هفته توصیه میکند (67)

چه زمانی و چگونه زایمان انجام شود؟

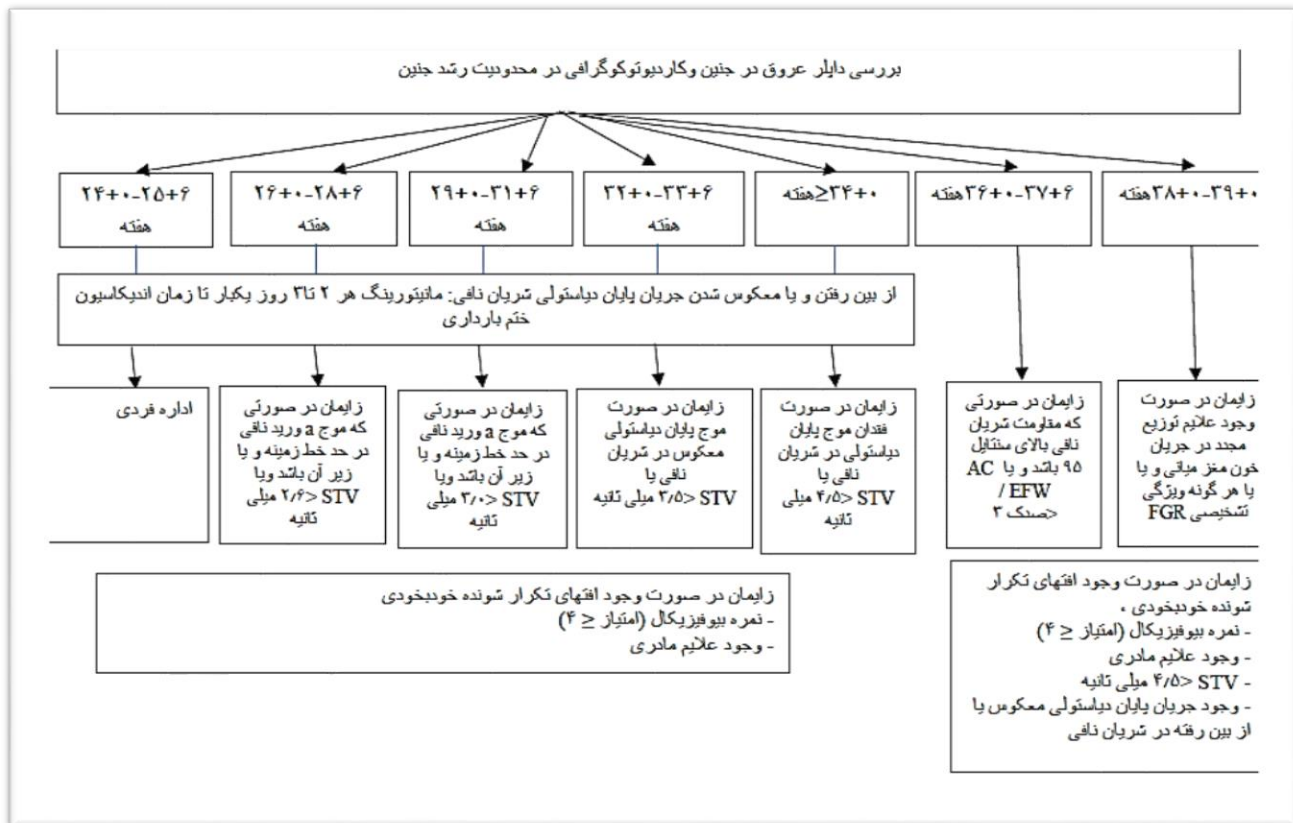
به سبب نقصان در مطالعات تصادفی مبتنی بر شاخصهای داپلر در این حاملگی ها؛ توافق بین المللی در مورد زمان زایمان FGR دیررس وجود ندارد. در حقیقت دستورالعملهای ملی برای اداره FGR دیررس بسیار متغییر است (۴۳) تنها مطالعه تصادفی مداخله ای بر روی FGR در زمان نزدیک به ترم DIGITAT (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) میباشد (۱۰۵) این مطالعه اثر القا زایمان را با مانیتورینگ انتظاری در حاملگی های تک قلویی بالای

۳۶+۰ هفته بارداری در جنین های مشکوک به FGR مقایسه نموده است. در این مطالعه ارزیابی داپلر را در نظر گرفته نشده است و تنها پارامتر داپلر گزارش شده فقدان EDF در UA بود که (در 14 بارداری از 650 نفر وجود داشت). بر اساس نتایج این مطالعه سیاست القا زایمان، در مقایسه با مدیریت انتظاری حاملگی، به جز در مورد کودکان دارای وزن هنگام تولد زیر 3/2 درصد، بر میزان نتیجه نامطلوب نوزادی یا رشد عصبی و رفتاری کودکان در 2 سالگی تأثیر نمی گذارد. (103) به علاوه تأثیری بر میزان زایمان واژینال با ابزار ویا موارد سزارین نداشته است. در گروه القا زایمان؛ بیشتر نوزادان در سطح مراقبت حد وسط بستری شدند ولی این پیش آگهی هنگامی که القا زایمان بعد از هفته ۳۸ انجام شد؛ کاهش یافت (104) نکته مهم اینکه تعداد نوزادان با وزن زمان تولد کمتر از صدک سه در گروه درمان انتظاری و همچنین مادران مبتلا به پره اکلامپسی بیشتر بود. بر اساس این یافته ها؛ مشخص میشود که القا زایمان برای FGR مشکوک بعد از هفته ۳۸ حاملگی نه تنها با افزایش تعداد زایمان واژینال با ابزار ویا سزارین و عواقب بد نوزادی بعد از دو سالگی همراه نیست بلکه بنظر میرسد با کاهش شیوع نوزادان با وزن بسیار کم ویا پیشرفت به سمت پره اکلامپسی همراه باشد.

لازم به ذکر است که جنینهای ترم با وزن تولد کمتر از صدک سه؛ ریسک بالاتری از مرده زایی حدود ۱:۱۰۰ (12) دارند و لذا این حاملگی ها نباید صرفنظر از نتایج کالر داپلر بیش از ۳۷+۶ هفته ادامه یابند. تمام موارد مرده زایی در تراپال DIGITAT در بین زنانی بوده است که علیرغم داشتن کرایتریاهای ورود در مطالعه شرکت نکردند (تقریباً ۱٪). این امر بر اهمیت مانیتورینگ جنینهای با محدودیت رشد در ترم و یا نزدیک به ترم وزایمان برنامه ریزی شده تأکید دارد. در حاملگیهای با FGR دیررس و UA-PI بالای صدک ۹۵ نظر کارشناسان بر اینست که زایمان باید بالای سن حاملگی ۳۶+۰ و نه دیرتر از ۳۷+۶ هفته صورت بگیرد (105).

اگرچه توزیع مجدد جریان مغزی با پیش آگهی بد کوتاه مدت و درازمدت پریناتال همراه است (49 و-108 106) اما تاکنون شواهدی در خصوص چگونگی استفاده از داپلرشریان مغزی در تعیین زمان زایمان FGR بدست نیامده است. در حاملگی های با FGR دیررس و علائم توزیع مجدد جریان خون مغزی منطقی بنظر میرسد که زایمان حول و حوش ۳۸+۰ هفته و نه دیرتر از ۳۸+۶ هفته انجام شود. مهم است که هر واحدی مبتنی بر تجربیات بومی و منابع یک دستورالعمل مانیتورینگ دقیق را فراهم واز آن پیروی نماید.

با توجه به وضعیت کلینیکی (پاریتی؛ وزن جنین؛ یافته های سرویگس) القاء زایمان ممکن است انجام شود ولی در وضعیتهای پرخطر یافته های داپلر شریان نافی (جریان معکوس یا فقدان جریان) EDF القاء زایمان پیشنهاد نمیشود (63 و 105) در طی زایمان مانیتورینگ مدارم ضربان قلب جنین باید انجام شود. تصویر شماره دو خلاصه ای از شرایط اداره حاملگی های FGR بر اساس cCTG و یافته های داپلر را بیان میکند.



شکل 2 مدیریت بارداری با محدودیت رشد جنین (FGR، بر اساس کاردیوتوکوگرافی کامپیوتری و یافته های داپلر * بعد از 30 + 0 هفته مجاز است. بعد از 32 + 0 هفته مجاز است. AC، دور شکم جنین؛ AEDF، فقدان جریان پایان دیاستولی؛ DV، مجرای وریدی؛ EFW، وزن تخمینی جنین؛ PI، شاخص پالستیلیتی؛ REDF، جریان پایان دیاستولی معکوس؛ STV تغییر پذیری کوتاه مدت ضربان قلب جنین؛ UA، شریان نافی؛ WKs، هفته های حاملگی

توصیه ها:

- در حاملگی های با FGR دیررس؛ زایمان باید بر اساس ارزیابی BPP و یا اندیکاسیونهای مادری به طریقه زیر پیگیری شود:

در هر سن حاملگی زایمان در صورت وجود یکی از موارد زیر باید انجام بگیرد:

افتهای خودبخودی پایدار تکرارشونده و غیر اطمینان بخش ضربان قلب جنین (GOOD PRACTICE POINT)

امتیاز BBB مساوی یا کمتر از ۴ (GOOD PRACTICE POINT)

اندیکاسیون مادری مثل پره اکلامپسی شدید؛ سندرم (HELLP) (GOOD PRACTICE POINT)

cCTG STV <3.5m/s - در هفته ۳۲+۰ تا ۳۳+۶ و >4.5m/s در هفته ۳۴ و بیشتر

(GOOD PRACTICE POINT)

فقدان جریان و یا جریان معکوس در UA-EDF (GOOD PRACTICE POINT)

از ۳۶+۰ تا ۳۷+۶ هفته: زایمان میبایست در صورتیکه UA-PI بیش از صدک ۹۵ باشد و یا AC/EFW کمتر از صدک سه باشد مدنظر قرار بگیرد. (GOOD PRACTICE POINT)

از ۳۸+۰ تا ۳۹+۰ هفته: زایمان در هر شکلی از FGR در صورتیکه شواهدی از توزیع مجدد جریان خون مغزی وجود داشته باشد صورت بگیرد.

• در غیاب کنترال اندیکاسیونهای مربوطه القا زایمان انجام می شود (GOOD PRACTICE POINT).

• در طی لیبر؛ مانیتورینگ مداوم ضربان قلب جنین توصیه می شود (GOOD PRACTICE POINT)

جنین کوچک برای سن حاملگی (Small For Gestational Age)

اغلب SGA به جنین کوچکی اطلاق میشود که از همه نظر سالم است. طبقه بندی SGA در مورد جنینهای کوچکی است که از نظر ساختمانی نرمال هستند و یافته های داپلر نرمال دارند. در این موارد میبایست در این موارد ، استفاده از نمودارهای رشد بومی سازی شده customized پیشنهاد شده است تا از تشخیص بیش از حد آن کاسته شود (۱۰۹). اگرچه شواهدی در دست است که نشان میدهد SGA با داپلر جنینی-جفتی نرمال با افزایش پیرشدن جفت ۱۱۰ ، نشانه هایی از کاهش جریان خون جفت (۱۱۱) ، حجم خون کمتر ورید نافی (۱۱۲) ، تغییرات همودینامیک مادری (۱۱۳) و شیوع بالاتر سزارین به علت زجر جنینی (۸۹) (در مقایسه با جنینهای AGA همراه است. جنین شواهدی این موضوع را مطرح می کنند که احتمالاً ممکن است زیر گروهی از جنین های SGA وجود داشته باشد که از توقف رشد داخل رحمی جنین رنج می برند اما با یک محیط تغذیه ای ضعیف سازگار شده و به وسیله ابزارهای استاندارد قابل تشخیصی بیوفیزیکی نیستند. برای درک بهتر این فرضیه نیاز به تحقیقات بیشتر است.

چگونه مانیتورینگ انجام شود؟

در زمان تشخیص SGA شاخصهای داپلر جنین (UA-PI ;MCA-PI) و نسبتهای آنها (و داپلر شریان رحمی باید ارزیابی شود.

در موارد SGA دیررس (بعد از هفته ۳۲) داپلر شریان رحمی یکبار در زمان تشخیص اندازه گیری میشود و نیازی به ارزیابی مجدد آن در هر ویزیت نیست کما اینکه از زمان تشخیص تا زمان زایمان بدون تغییر میماند (۱۱۴). ارزیابی رشد جنین هر دو هفته یکبار توصیه میشود (۱۱۵). جنین های SGA دیررس با PI شریان رحمی غیرطبیعی در هنگام تشخیص ، در مقایسه با جنینهای فاقد این یافته ، احتمال پیشرفت brain sparing بیشتر است، به عبارت دیگر " بیشتر به سمت FGR میروند که اغلب در سن پایین تر حاملگی اتفاق می افتد. حتی جنینهای SGA دیررس با PI شریان رحمی نرمال؛ هرچند ناشایع ؛ میتوانند به سمت brain sparing بروند که البته این اتفاق حدود ۱-۲ هفته دیرتر از جنین ها با PI شریان رحمی غیر

طبیعی می افتد (114)

چه زمانی و چگونه زایمان انجام شود؟

گزارشات پیشنهاد میکنند که القا زایمان در زمان ترم ممکن است بیش از اداره انتظاری به کاهش مرگ و میر پریناتال بدون افزایش در میزان سزارین یا زایمان واژینال با ابزار سودمند باشد (110-118؛ 116-117). این نکته هم در مورد زنان نولی پار بالای ۳۵ سال (116 و 118) و همچنین در جمعیت‌های غیر انتخابی شایع است (119 و 117 و 120).

توجه به اینکه دلیل عمده مرگ و میر پریناتال در زمان ترم مرده زایی است و همچنین با در نظر داشتن این نکته که تعدادی از جنین‌ها SGA ممکن است به درجاتی از توقف رشد داخل رحمی که توسط ابزارهای رایج قابل شناسایی نیستند؛ رنج ببرند؛ زایمان بعد از هفته ۳۸+۰ حاملگی و نه بالای ۳۹ هفته معقول است تا خطر محدودیت شدید رشد جنینی و یا مرده زایی در آنها کاهش یابد. این توصیه‌ها همچنان توسط یافته‌های مطالعه DIGITAT حمایت شده است (104-102). القاء زایمان به وضعیت کلینیکی وابسته است و مانیتورینگ مداوم جنین در طی لیبر در این مورد باید انجام شود.

توصیه‌ها

• سرعت سنجی داپلر جنین باید هم در زمان تشخیص SGA و هم در طی پیگیری‌ها انجام شود (GOOD)

PRACTICE POINT)

• در مورد SGA دیررس ارزیابی هر دو هفته یک بار رشد جنین و ارزیابی هفتگی داپلر -MCA; UA-PI

(GOOD PRACTICE POINT). PI; CPR ;UCR پیشنهاد میشود.

• به هنگام تشخیص SGA زایمان باید در هفته ۳۸+۰ حاملگی انجام شود و نباید بیش از هفته ۳۹+۰ ادامه

یابد. (GRADE RECOMMENDATION A).

• مانیتورینگ ضربان قلب جنین در طی لیبر باید انجام شود. (GOOD PRACTICE POINT).

مفاهیم و موارد ناشناخته برای تحقیق

اتفاق نظر Delphi برای تشخیص FGR ۱۶ از آن نظر اهمیت دارد که سبب پایه‌گذاری تعاریف واحد از FGR زودرس و دیررس شده است. هر چند هنوز یافته‌های اخیر پیشنهاد شده مبنی بر اینکه چگونه یک جنین با AC و یا وزن کمتر از صدک ۱۰ بعنوان SGA با شاخصهای نرمال داپلر شریان نافی و مغزی

ممکن است از توقف رشد جنینی داخ رحمی رنج ببرد مشخص نیست (110 و 121) این سوال بررسی بیشتری را میطلبد. این هیپوتز وجود دارد که قبل از تثبیت علائم هیپوکسمی در جنین؛ یک فاز پره کلینیکال وجود دارد که در طی آن جنینی که در معرض کاهش مواد مغذی و اکسیژن قرار گرفته با کاهش رشد و متابولیسم اکسیداتیو خود با آن شرایط مقابله میکند. هیپوتزهای متعددی در خصوص روند پاتوفیزیولوژی کاهش رشد جنین نظیر جریان خون ناکافی در رحم به دلیل پاسخ انطباقی همودینامیک مادری؛ غلبه پتانسیل جفتی در پاسخ به نیاز جنین و یا پیری جفت در نتیجه فاکتورهای استرس اکسیداتیو وجود دارد. ممکن است تغییرات داپلر شریان نافی و علائم توزیع مجدد جریان خون مغزی به اندازه کافی پیشرفته نباشد که بتواند این تعادل ها را بین نیازهای جنین و پتانسیل های مادر و یا جفت قبل از ایجاد هیپوکسمی تشخیص و تبعیض کند. از این نظر میبایست تلاش بیشتری برای شناسایی عوامل پیش بینی کننده بالقوه در جنین های SGA ای شود که در معرض افزایش خطرات و عوارض پری ناتال و طولانی مدت هستند.

ابزارهای بیوفیزیکیال و بیوشیمیایی برجسته جدید نظیر آنالیز افزایش و کاهش ضربان قلب (122)؛ ارزیابی وضعیت همودینامیک مادر (113)؛ ارزیابی حجم جریان خون ورید نافی (123 و 112 و 85) و حتی ارزیابی حجم جریان خون رحمی (124-125) به افتراق جنبه های مختلف SGA و FGR کمک میکند.

این یافته که نسبت $sFlt-1 / PIGF$ می تواند حضور موقت یا عدم وجود پره اکلامپسی (33) را پیش بینی کند، این احتمال را میدهد که مارکرهای پروتئین جفت می توانند به طور قابل توجهی دقت ازمایش غربالگری را به گونه ای افزایش دهند تا بتوان جنین سالم SGA را از جنین مبتلا به FGR که در معرض بیشتر تولد مرده و عوارض مربوط به آسفیکی است را با واسطه مارکرهای جفت افتراق دهد.

در زنان مبتلا به فشار خون نسبت $sFlt-1 / PIGF$ میتواند موارد با پره اکلامپسی و SGA را از پره اکلامپسی با AGA را افتراق دهد که البته این مورد باید بیشتر در زنان باردار با SGA و یا FGR بکار گرفته شود (34) FGR اولیه با عوارض وابسته به نارسایی نظیر زایمان زودرس که اغلب جهت پیشگیری از مرده زایی انجام میشود؛ همراه است. به محض تشخیص، تمایل زیادی به تاخیر در پیشرفت بیماری وجود دارد. تلاشهایی توسط گروههای زیادی از متخصصین در این زمینه انجام شده است STRIDER. (Restriction) به مطالعه نقش سیلدنافیل؛ یک مهارکننده تیپ 5 فسفودی استراز در جهت بهبود پیش آگهی (Sildenafil The Rapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth) FGR زودرس پرداخته است. عقیده بر این است که اثر وازودیلاتوری آن بر روی عروق رحم ممکن است

سبب رشد داخل رحمی جنین شود. ترایالهای کنترل شده تصادفی دارونما-کنترلی (placebo-controlled) (در انگلستان نشان داد که تجویز سیلدنافیل به میزان ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز (n=70) در مقابل دارونما (n=65) سبب افزایش طول مدت بارداری و بهبود پیش‌آگهی در جنین‌های FGR زودرس بین هفته ۲۲+۰ تا ۲۹+۶ بودند نشده است (127). ترایال مشابه از نیوزیلند و استرالیا مشتمل بر (122) مورد از FGR زودرس نشان داده است که استفاده مادری سیلدنافیل اثری بر سرعت رشد جنین ندارد (128) نگرانی‌های قابل توجهی در مورد ایمنی سیلدنافیل در دوران بارداری پس از مرگ بیش از حد نوزادان به دلیل فشار خون ریوی در یک آزمایش در هلند مطرح شده است، و در حال حاضر سیلدنافیل نباید برای جنین‌های FGR خارج از ترایال‌های کلینیکی تصادفی با کیفیت بالا استفاده شود (129)

راهکارهای متعددی برای بهبود پیش‌آگهی حاملگی‌ها با FGR زودرس بدست آمده است. گروه (STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction)

ترایال غیر تصادفی open-label در حاملگی‌های متأثر از FGR زودرس را انجام داده است (12) تا اثرات تزریق لوکالیزه ژن فاکتور رشد اندوتلیال مادری جهت بهبود رشد جنین را ارزیابی کند. مقاومت بالای عروق و خروجی پایین قلب از خصوصیات مادری در FGR زودرس هستند بنابراین عوامل گشاد کننده عروق و افزایش دهنده حجم داخل عروقی جهت بهبود رشد جنین و طولانی کردن حاملگی پیشنهاد شده اند (130) مهم است که بعضی از داروها نظیر بتابلوکرها که با کاهش برون ده قلبی در درمان فشار خون مادر استفاده میشوند، با عوارض بد پری‌ناتال و مرده زایی همراه شده اند و باید در این موارد با احتیاط استفاده شود.

در کنار نیاز به کاربری یکپارچه شاخص‌های داپلر؛ آستانه‌ها و میزان‌های مرجع به سوالاتی نظیر استفاده کلینیکی برای مانیتورینگ و زمان زایمان حاملگی‌هایی که بعنوان FGR بعد از هفته ۳۲ بارداری تشخیص داده میشوند؛ بایستی پاسخ داده بشود. شواهد علائم توزیع مجدد جریان خون مغزی بر پایه مطالعات گذشته نگر و مشاهده ای است که ممکن است تاثیر شاخص‌های داپلر بر روی اداره و پیش‌آگهی حاملگی را دچار خطا کند. در حال حاضر هیچ ترایال مداخله‌ای-تصادفی در مورد استفاده از پارامترهای داپلر در تعیین زمان زایمان در FGR دیررس وجود ندارد. بنابراین سوال کلیدی در تحقیقات باید بر این اساس باشد که آیا زایمان زودهنگام جنین‌های FGR دیررس با علایم توزیع مجدد جریان خون مفید (با حذف جنین از قرار گرفتن در محیط بد و هیپوکسیک) یا مضر (با القای نارسی) است. مطالعات از این نوع باید به مسائل مربوط به موربیدیتی‌ها و مرگ و میر پری‌ناتال و همچنین نتایج رشد عصبی طولانی مدت کودک بپردازد. علاوه

بر این ، مشخص نیست که کدام سیاست نظارت بیشترین سود را دارد و کدام پارامترها و آستانه های داپلر بهترین عملکرد را دارند. تریالهای کنترل شده تصادفی در آینده میتواند به این سوالات مهم پاسخ دهد.

جمع بندی:

تشخیص زودهنگام؛ پیگیری دقیق؛ وزایمان زمان بندی شده در حاملگی های با FGR برای نتیجه کوتاه مدت و بلند مدت پریناتال از اهمیت حیاتی برخوردار هستند. به چند دلیل ، شناسایی FGR همیشه ساده نیست.

اول اینکه تنها یک بار اندازه گیری بیومتری جنین برای ارزیابی رشد جنین کافی نیست ؛البته شاید در مواردی که اندازه جنین بسیار کوچک است ؛ بتواند درست باشد. بنابراین ابزارهای بیوفیزیکیال اضافی ویا ارزیابی های دیگر برای شناسایی FGR لازم است. دوم اینکه دو فنوتیپ FGR بطور اخص ؛از بسیاری از جوانب باهم متفاوت هستند. دانستن تظاهرات بالینی وسیر پیشرفت FGR زودرس و دیررس در همه جنبه های اداره آن (ازتشخیص تا زایمان) اهمیت بسزایی دارد. در حال حاضر بیشترین کرایتریای شناخته شده برای تعریف FGR زودرس و دیررس آنهایی هستند که از توافق بین المللی Delphi استخراج شده است. ۱۶. وقتی تشخیص گذاشته میشود ارزیابی چندوجهی) شامل سرعت سنجی داپلر ؛ BPP ؛ (CTG که ممکن است بین کشورهای مختلف متفاوت باشد پیشنهاد میشود FGR. زودرس قویا با تهاجم تروفوبلاستی غیر طبیعی ودر نتیجه نارسایی جفتی همراه است. خطر مرگ و میر و عوارض پریناتال و پیش آگهی بد درازمدت در این حاملگی ها بسیار بالاست که هم به شدت محدودیت رشد و هم نارسایی وابسته است. به این دلایل حاملگی های با FGR زودرس باید در واحدهای سطح سه و بصورت چند تخصصی (multidisciplinary) اداره شوند. علیرغم شدت FGR زودرس ؛آبشار تغییرات داپلران تقریبا بخوبی شناخته شده است و تریالهای کنترل شده تصادفی قوی برای ایجاد کرایتریاهای زایمان انجام شده است.

FGR دیررس تظاهرات کلینیکی خفیف تر از نوع زودرس دارد و بنابراین با نارسایی شدید همراه نیست ولی میتواند عوارض عمده داشته باشد. بااین حال در حال حاضر تشخیص و اداره FGR دیررس مخصوصا نزدیک به ترم پیچیده است. ارزیابی MCA-PI ونسبت آن به UA-PI نقش اصلی در تعریف و شناسایی FGR دیررس دارد. هرچند هنوز روشن نیست که تصمیم گیری بر اساس یافته های داپلر و توزیع مجدد

جریان خون مغزی میتواند در بهبود عواقب کوتاه مدت و دراز مدت تکامل مغز جنین مفید باشد و اینکه سن حاملگی مناسب برای زایمان در این حاملگی ها چه زمانی باشد.

نتیجتاً؛ تشخیص و اداره حاملگی های FGR هنوز با نگرانی و دودلی هایی همراه است. در حقیقت شواهدی وجود دارد که نشان می دهد حتی جنین های SGA با داپلر نرمال ممکن است از درجاتی از محدودیت رشد جنینی که با ابزارهای بیوفیزیکال معمول شناخته نمیشوند؛ رنج ببرند. تکنولوژی های جدید ممکن است در افتراق بین SGA و FGR کمک کننده باشد همچنین ترایالهای کنترل شده تصادفی بر روی اداره آنها در حال انجام و پیشرفت است و امیدوارانه برای سوالات بی جواب پاسخ خواهند داشت. چالش واقعی این است که آیا مداخلات درمانی در FGR امکانپذیر است یا خیر.

REFERENCES

1. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; 594: 807–823.
2. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2014; 54: 354–359.
3. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1802–1809.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387: 691–702.
5. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 621–628.
6. Salomon LJ, Alfrevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi

- A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 715–723.
7. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 602–606.
 8. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 240: 125–129.
 9. Morales-Rosell J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 303–310.
 10. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 460–464.
 11. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
 12. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 274–283.
 13. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 162–167.
 14. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234–1238.
 15. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346: f108.
 16. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.
 17. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, Nelson SM. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med* 2017; 14: e1002228.

18. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 307–312.
19. Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S656–678.
20. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placenta insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017; 15: 164. Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. 310 ISUOG Guidelines
21. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol* 2017; 34: 451–457.
22. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; 30: 473–482.
23. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; 119: 717–723.
24. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 143–149.
25. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 823–829.
26. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaidis K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 755–763.
27. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaidis 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; 30: 750–756.

28. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1672–1676.
29. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 53–65.
30. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta* 2019; 84: 28–31.
31. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 191.
32. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 274–282.
33. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13–22.
34. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 569–581.
35. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, Anumba D, Khalil A, Denbow M, Sau A, Hinshaw K, von Dadelszen P, Benton S, Girling J, Redman CW, Chappell LC, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 182–190.
36. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Głaz A, Dołęgowska B, Torb`e A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 79–85.
37. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villaláin C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 631–638.

38. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* 2019; 38: 32–40.
39. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 669.e1–10.
40. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 99–105.
41. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
42. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; 34: 655–659.
43. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S855–868.
44. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Obican SG, Rodriguez A, Stout M, Odibo AO. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 61–66.
45. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
46. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 454–464.
47. Ruiz-Martinez S, Papageorghiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 166–172.
48. Stampalija T, Ghi T, Rosolen V, Rizzo G, Ferrazzi EM, Prefumo F, Dall'Asta A, Quadrifoglio M, Todros T, Frusca T; on behalf of SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in

the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.

49. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 313–322.

50. Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 266–271.

51. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 430–441.

52. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C; TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 521.e1–13.

53. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; 39: 641–652.

54. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; 113: 580–589.

55. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261.

56. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140–146.

57. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.
58. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, Turan OM. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 66–72.
59. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571–577.
60. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240–1245.
61. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S818–828.
62. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1083–1096.
63. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978–992.
64. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 171–177.
65. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011; 127: e874–882.
66. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees

- C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290.
67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
68. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. 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: 400–408.
69. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1807–1818.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e97–109. Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. ISUOG Guidelines 311
71. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17–28.
72. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. Guideline No 28. Fetal growth restriction - recognition, diagnosis & management. 2017. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategyand-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>
73. Vayssi`ere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grang´e G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College

- of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 10–18.
74. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34weeks' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.
75. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 395–409.
76. SimchenMJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 296–304.
77. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020. DOI: 10.1111/ 1471-0528.16238.
78. Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. Adelaide: University of Adelaide, Australia 2010. https://cdn.auckland.ac.nz/assets/liggins/docs/Antenatal_magnesium_sulphate_prior_to_preterm_birth_for_neuroprotection_of_the_fetus_infant_child_National_clinical_practice_guidelines.pdf
79. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, McDonald SD, Barrett JF, Synnes AR, Monterrosa L, Shah PS; Canadian Neonatal Network; Canadian Neonata Follow-up Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 606.e1–8.
80. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27–32.
81. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, LeveneM; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520.
82. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. 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.e1–9.

83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.

84. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013; 34: 1136–1141.

85. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, Gratacos E, Figueras F. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 189–195.

86. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Breeze AC, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A, Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Mykkestad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC; on behalf of the TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 173–181.

87. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–626.

88. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 225–228.

89. HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 209–212.

90. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 456–461.
91. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 894–899.
92. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1223–1228.
93. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416–420.
94. Habek D, Salihagić A, Jugović D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio and fetal biophysical profile in the assessment of peripartal cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 452–456.
95. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 299–303.
96. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG* 2015; 122: 1062–1072.
97. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 267–275.
98. VanWassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C, Wolf H; TRUFFLE investigators. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG* 2017; 124: 1072–1078.

99. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 449–459.e19.
100. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 206–214.
101. Figueras F, Fernandez S, Eixarch E, Gomez O, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Middle cerebral artery pulsatility index: reliability at different sampling sites. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 809–813.
102. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341: c7087.
103. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderdam ME, Becker JH, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 406.e1–7.
104. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 344.e1–7.
105. Savchev S, Figueras F, Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 129–135.
106. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or

growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 398–404.

107. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 138–144.

108. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5–15.

109. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 28.e1–8.

110. Paules C, Dantas AP, Miranda J, Crovetto F, Eixarch E, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Casu G, Rovira C, Nadal A, Crispi F, Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 615–622.

111. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Crovetto F, Botet F, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 149–155.

112. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V, Ohman A, Portnoy S, Sled JG, Kelly E, Yoo SJ, Gross-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan CK, Kingdom JC, Seed M. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 367.e1–17.

113. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 507–514.

114. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. 312 ISUOG Guidelines prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 273–278.

115. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. 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.

116. Knight HE, Cromwell DA, Gurol-Urganci I, Harron K, van der Meulen JH, Smith GCS. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002425.
117. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012; 344: e2838.
118. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, Bradshaw L, Smith GC, Thornton JG; 35/39 Trial Group. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 374: 813–822.
119. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K, Thom EA, El-Sayed YY, Perez-Delboy A, Rouse DJ, Saade GR, Boggess KA, Chauhan SP, Iams JD, Chien EK, Casey BM, Gibbs RS, Srinivas SK, Swamy GK, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; 379: 513–523.
120. Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 502.e1–8.
121. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 121.e1–9.
122. Stampalija T, Casati D, Monasta L, Sassi R, Rivolta MW, Muggiasca ML, Bauer A, Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG* 2016; 123: 1947–1954.
123. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 834–838.
124. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the

uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011; 32: 487–492.

125. Spencer R, Ambler G, Brodzki J, Diemert A, Figueras F, Gratacós E, Hansson SR, Hecher K, Huertas-Ceballos A, Marlow N, Marsal K, Morsing E, Peebles D, Rossi C, Sebire NJ, Timms JF, David AL; EVERREST Consortium. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 43.

126. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992–1005.

127. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorghiou AT, Alfirevic Z; STRIDER group. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 93–102.

128. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, Sekar R, Dickinson JE, Muller P, Reid RA, Watson D, Welsh A, Marlow J, Walker SP, Hyett J, Morris J, Stone PR, Baker PN. STRIDER NZAus: a multicentre randomized controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* 2019; 126: 997–1006.

129. Groom KM, Ganzevoort W, Alfirevic Z, Lim K, Papageorghiou AT; STRIDER Consortium. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 295–296.

130. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Giorgi G, Verallo P, Galante A, Arduini D. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 55–64.