

## PRAĆENJE FETALNOG RASTA – PEDIJATRIJSKI ASPEKTI

Zora ZAKANJ

Klinika za pedijatriju,  
Klinička bolnica  
»Sestre milosrdnice«,  
Zagreb, Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Zora Zakanj,  
spec. pedijatrije  
Klinička bolnica  
»Sestre milosrdnice«  
Klinika za pedijatriju  
Vinogradska cesta 29,  
10000 Zagreb  
e-mail: zorazakanj@hotmail.com

Primljeno: 7. 3. 2007.  
Prihvaćeno: 30. 5. 2007.

Pedijatrija danas 2007;3(2):184-193

Fetologija je nova interdisciplinarna oblast koja posljednjih godina dobiva i posebno mjesto u okviru pedijatrijske struke. Cilj ovoga rada je prikazati razvoj i suvremeni koncept u praćenju rasta fetusa s pedijatrijskog aspekta. Abnormalnosti fetalnog rasta često su vezane uz rizik većeg perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Važno je utvrditi rizična stanja fetusa prije rođenja, kako bi se porod mogao planirati u specijaliziranim rodilištima. Osim objektivnih pokazatelja rasta fetusa, slikovnih metoda prikaza i citogenetskih metoda, važno je obratiti pažnju na rast i promjene posteljice, količinu plodove vode, morfologiju pupkovine, te neke hormonalne pokazatelje. Sve je veća uloga pedijatra neonatologa koji bi trebao biti educiran za prepoznavanje rizičnih stanja i njihovo zbrinjavanje. Mnoga stanja iz fetalnog doba u znatnoj mjeri mogu utjecati na pojavu bolesti u odrasloj dobi, stoga briga za zdravlje treba početi od fetalnog perioda.

**Ključne riječi:** Fetologija ▪ Rast fetusa ▪ Fetalna dijagnostika

### Mjesto i uloga pedijatra u suvremenom konceptu fetologije

Fetologija čini logičnu ekstenziju pedijatrije na područja kojima se pedijatrija do sada nije intenzivnije bavila, odnosno na pedijatrijsku skrb nerođenog djeteta. Dok su počeci razvoja ove struke bili uglavnom usmjereni prema fetalnoj kirurgiji i kirurškim stanjima koje je moguće liječiti prije poroda, u današnje se vrijeme s pedijatrijskog stajališta fetalna medicina često naziva *prenatalnom pedijatrijom* ili *fetologijom*.

Usmjerena je prije svega na trudnoće visokog rizika u kojima postoji dokazana ili suspektna genetska ili struk-

turna abnormalnost koja bi zahtijevala medicinski ili kirurški pristup tijekom trudnoće i neposredno nakon poroda. Trudnoća u kojoj se očekuje angažman stručnjaka iz područja fetologije, probire se iz slijedećih populacija trudnica:

- ultrazvučne abnormalnosti fetusa
- kromosomske abnormalnosti fetusa
- čimbenici rizika za nasljednu metaboličku ili gensku bolest
- izlaganje majke teratogenim čimbenicima u trudnoći (1).

Međutim, primijećeno je da postoji sve veći broj stanja u fetusu koja zahtijevaju detaljnije proučavanje i dublji pristup problemu fetusa, kojem je prema Feldmanu, u središtu fetus kao pacijent (2). Pri tome se u fetalnu medicinu uključuju sve tradicionalne aktivnosti koje uz pomoć sistematske evaluacije potpomognute razvojem novih tehnologija, pridonose i razvoju fetologije: prevencija, skrining, dijagnostika, terapija.

Sudjelovanje pedijatra u fetologiji do sada je uglavnom bilo konzultantskog karaktera, u što su posebno bili uključeni genetičari, sudjelujući u indiciranju i interpretaciji invazivnih i neinvazivnih pretraga radi otkrivanja anomalija fetusa. Razvoj molekularne biologije, posebno molekularne genetike, omogućavao je od početka dvadesetog stoljeća, aktivnu participaciju genetičara u fetologiji. Edukaciju budućih pedijatara trebalo bi usmjeriti više prema stjecanju znanja iz područja prenatalne dijagnostike, te korištenju suvremenih citogenetskih metoda i tehnika u detekciji fetalnih abnormalnosti (3).

Participacija genetičara pokazala se najefikasnijom u prvom tromjesečju trudnoće, iako je novijim metodama moguće dijagnosticirati ili isključiti teže bolesti (Tay-Sachsova bolest,  $\beta$ -talasemija, cistična fibroza, aneuploidija, Marfanov sindrom) metodama preimplantacijske genetske dijagnostike već u 4- do 8- staničnom stadiju razvoja fetusa. Ve-

lika je uloga FISH-metode (*fluorescence in situ hybridization*) kojom je s velikom sigurnošću i vrlo brzo, već unutar 1-2 dana, moguće dobiti odgovor o postojanju embrionalnih kromosomskih aberacija ili numeričkih kromosomskih abnormalnosti.

Postoji i niz drugih pedijatrijskih sub-specijalnosti koje trebaju biti uključene u procjenu fetalnog rasta i razvoja. Posebno mjesto zauzimaju pedijatrijski neurolozi i to većinom u drugom tromjesečju trudnoće, gdje je moguće uočiti niz malformacija središnjeg živčanog sustava, koje su u tom periodu u gotovo 55% slučajeva udružene s abnormalnostima drugih organa (kardijalne, renalne, gastrointestinalne, pulmonalne, zatim fetalna retardacija rasta i fetalni hidrops). Najčešće prisutne malformacije središnjeg živčanog sustava jesu: encefalocele, malformacije neuralne cijevi, holoprozencefalija, shizecefalija, cerebelarna dizgeneza i ventrikulomegalija. Praćenjem neurologa, 67.2% takve djece je preživjelo, od čega je 12.5% rođeno na termin, 4.7% je rođeno prije vremena, a 15.6% djece je postnatalno umrlo. Čak u 80% slučajeva je nađena placentalna patologija. Uloga pedijatrijskog neurologa je ne samo u ranoj dijagnostici, već prije svega u kasnijem neurološkom praćenju takve djece (4).

U okviru fetalne medicine s pedijatrijskog aspekta, osim genetike i neuropedijatrije, sve se više svrstavaju pedijatrijska kardiologija, nefrologija, gastroenterologija, a posebno dječja imunologija. U okviru multidisciplinarnog pristupa problematici fetalne medicine počinju se formirati i tzv. *fetalni timovi*, sastavljeni od perinatologa, opstetričara, neonatologa, pedijatara, medicinskih sestara, socijalnih radnika i ostalog zdravstvenog osoblja (5). Područje rada fetalnog tima nisu samo majka i fetus, već je djelokrug djelovanja vrlo širok, otvarajući mogućnosti rada s obitelji, mogućnosti konzultacija i postavljanja pitanja, te pružanje pomoći i savjetovanje.

Osim formiranja multidisciplinarnih timova koji su usmjereni zaštiti majke i fetusa, postoji i tendencija institucionaliziranju patologije vezane uz fetus, pa se osnivaju tzv. *fetalni centri*. Proučavanje fetalne fiziologije i kondicije postaju glavna preokupacija ovakvih centara, usmjerena prije svega na antenatalnu dijagnostiku i terapiju, kao i na razvoj novog modela, nazvanog MADAM model (*Multidisciplinary Antenatal Diagnosis and Management*) (6). Takav bi model trebao dovesti do premoštavanja između tradicionalnog poimanja neonatologije koje je do sada bila usmjerena isključivo prema novorođenom djetetu, prema djetetu *in utero*, odnosno prema fetologiji, dajući na tom polju najnovije znanstvene informacije i dostignuća, razvijajući protokole dijagnostike i liječenja fetusa, te kontinuiranu skrb u pre-, peri- i postnatalnom periodu (7). Posebna pažnja trebala bi biti posvećena razvoju centara za fetalnu kirurgiju, gdje bi se operativno u specijaliziranim liječile najčešće kirurške bolesti fetusa, s posebno educiranim osobljem i adekvatnom opremom (8).

U takvom ozračju i planovima razvoja fetalne medicine ide se i do palijativne skrbi fetusa s ciljem produljenja života fetusa koji ima utvrđene anomalije, što predstavlja još jedan veliki izazov, ali nedvojbeno filozofsko i etičko pitanje (9). Tako je pitanje realnosti fetalne medicine postavljano prije dvadesetak godina, postalo ne samo stvarnost, nego i veliki izazov, čemu je posebno pridonio razvoj ultrazvučne tehnologije koja je najvećim dijelom zaslužna za proučavanje fetalnog života (10, 11).

Stopa perinatalnog mortaliteta je osjetljiv pokazatelj skrbi za majku i dijete prije i neposredno nakon poroda. Mnoge intervencije na tom području, dovele su do postepenog smanjivanja perinatalnog mortaliteta, od poboljšanja socioekonomskih uvjeta, uvođenja novih tehnologija dijagnos-

tike i terapije, proširenja indikacija za carski rez, povećanja broja pregleda u antenatalnoj skrbi, napretka neonatološke skrbi, pa sve do regionalizacije neonatalne intenzivne skrbi i liječenja (12).

Daleko se otišlo u spoznajama o fetalnoj fiziologiji i patologiji, te postoji niz objavljenih radova na temu fetalno-maternalne medicine (12). Međutim, najvažnija pitanja s kojima će se trebati suočiti u razvoju fetalne medicine u budućnosti, jesu pitanje edukacije stručnjaka za fetologiju, kao i mnogi etički problemi u fetologiji.

U edukaciji se postavlja problem da li je usmjeriti prema ginekologiji i porodništvu, ili bi se fetologija trebala razvijati kao dio pedijatrijske struke. Već je spomenuto da niz desetljeća postoji zasebna specijalizacija iz maternalno-fetalne medicine, ali se postavlja pitanje je li ona dovoljna za adekvatnu skrb nad fetusom. Maternalno-fetalna medicina kao zasebna specijalnost još se nije uspjela nametnuti kao struka za sebe niti u području porodništva (13, 14, 15). Stoga je opravdan stav mnogih pedijatrijskih nastojanja, koja unutar okvira pedijatrijske struke žele razvijati fetologiju kao pedijatrijsku djelatnost.

Najveći broj etičkih pitanja u medicini danas se veže za početak i kraj života, pa tako i razvoj fetalne medicine svakoga dana donosi niz novih etičkih pitanja i dilema (16). S obzirom na sofisticirane postupke dijagnostike i terapije nad fetusom, već je i pitanje koncepta fetusa kao pacijenta za etičke rasprave. Prenatalna dijagnostika i terapija ne zahtijeva samo brojna stručna znanja, već ima brojne etičke i legislativne konzekvence, izazivajući kritičan stav (17). Stoga su stručnjaci koji se bave fetologijom dužni što više prezentirati svoje rezultate, bez obzira kakvi oni bili, jer se samo na taj način može doprinijeti pravilnom razvoju i shvaćanju ovog koncepta (18). Nastoje se istražiti i predložiti najbolji načini i algoritmi zbrinjavanja (19, 20).

## Važnost fetalne dijagnostike u praćenju rasta fetusa

Fetalna dijagnostika uključuje prenatalne testove kojima se provjerava ugroženost same trudnoće, kao i postojanje mogućih abnormalnosti u fetusa. Lista stanja i bolesti fetusa koje je moguće utvrditi fetalnom dijagnostikom sve se više povećava, zahvaljujući mogućnostima suvremene medicine.

Uloga pedijatra je da u konzultaciji s porodničarem i roditeljima odabere najpouzdaniju i najmanje škodljivu pretragu fetalne dijagnostike koja će u određenom trenutku trudnoće pružiti najbolju informaciju o stanju fetusa, i biti pokazatelj daljnje brige o skrbi fetusa.

Fetalna dijagnostika odnosi se na sve trudnoće, a ne samo ugrožene, posebno kada se u praksi susretnemo s nalazom kojeg bismo mogli i interpretirati kao uredan, i koji neznatno izlazi iz okvira normalnih i očekivanih nalaza. Samo stručnjak koji se uz dobru teoretsku osnovu, imao prilike susresti s dovoljnim brojem slučajeva, moći će ispravno zaključiti o postupku u takvim graničnim nalazima. Stoga je potrebno aktivno sudjelovati u dijagnostičkim testovima koji se provode nad fetusom, radi stjecanja što većeg iskustva koje će biti oslonac u procjeni graničnih i jasnih patoloških stanja fetusa. Rana i pouzdana fetalna dijagnostika kod prisutne jasne patologije, omogućava liječnicima i roditeljima izbor najbolje metode liječenja. Dugoročno gledajući, ukoliko tretman započne ranije, veće su mogućnosti unapređenja kasnijeg djetetova zdravlja.

Fetalna dijagnostika, prema suvremenim shvaćanjima, trebala bi početi još antenatalno, od detaljnog i preciznog razgovora s roditeljima, uvida u obiteljsku anamnezu, stanje i bolesti majke, te kondiciju s kojom majka ulazi u trudnoću. Svakako da će biti veliki broj slučajeva koji će promaknuti ovakvom pristupu, ali se za takav pristup treba zalagati

informiranjem javnosti i budućih roditelja, te poticanjem odgovarajućih javno-zdravstvenih mjera (21, 22). Dijagnostika se od antenatalne proteže na hormonske i kliničke znakove trudnoće, kliničko i ultrazvučno praćenje trudnoće, te prema potrebi, izvođenje drugih testova i pretraga.

Podaci koji govore o mortalitetu majki i fetusa u trudnoći slikovit su poticaj daljnjim aktivnostima u suzbijanju visokog mortaliteta u tom periodu i razvoju metoda fetalne dijagnostike. Svake godine u svijetu umire oko 500.000 žena u trudnoći i porodu (23), a u prvih 28 dana života umire oko 4 milijuna djece (24). Razlike u mortalitetu uvelike ovise o razvijenosti pojedine zemlje, ali milenijski ciljevi za zdravlje do 2015. godine posebno naglašavaju važnost antenatalne skrbi kao ključnog čimbenika prevencije mortaliteta i morbiditeta (25).

U najčešća stanja koja je metodama fetalne dijagnostike moguće otkriti spadaju: sindrom amnionskih tračaka, aortna stenoza, opstrukcija mokraćnog mjehura, bronhopulmonalna sekvestracija, cervikalni teratom, kompletni srčani blok, kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća, ageneza pluća, kongenitalna dijafragmalna hernija, transfuzijski sindrom blizanaca, konjugirani (sijamski) blizanci, duodenalna i ezofagealna atrezija, omfalokela, gastroshiza, hidrocefalus, hipoplastično lijevo srce, medijastinalni teratom, sakrokokcigealni teratom, defekti rascjepa neuralne cijevi.

Zaključno se može reći da se fetalna dijagnostika dijeli na:

a) *dijagnostiku kojom se utvrđuju anomalije i patološka stanja fetusa.* Cilj ovakve dijagnostike je što ranije otkrivanje sa životom nespojivih anomalija, ili onih anomalija koje će ozbiljno narušiti kvalitetu života djeteta. U suradnji s roditeljima donosi se odluka o daljnjem vođenju i nadzoru trudnoće. U slučaju da su prisutne anomalije koje je potrebno intrauterino liječiti, treba planirati vođenje i

dovršenje takve trudnoće u specijaliziranom centru ili u njegovoj blizini, kako bi se što više povećala kvaliteta skrbi bolesnog fetusa i stopa preživljavanja.

*b) dijagnostika kojom se procjenjuje rast fetusa.* Cilj ove dijagnostike je u većini slučajeva potvrditi normalan razvoj fetusa, ali i uočiti odstupanja u parametrima rasta fetusa. Ova dijagnostika ne podrazumijeva samo fetalnu biometriju, već i dobar klinički pregled, a pored toga i promjene posteljice, pupkovine i količine plodove vode. Cilj je uočiti odstupanja u rastu fetusa, učiniti pretrage u majke koje bi ukazale na razlog odstupanja, te planirati način i vrijeme dovršenja poroda, te adekvatnu perinatlanu skrb.

U praksi se, najčešće između 16. i 18. tjedna, koristi određivanje razine alfa fetoproteina kojeg producira fetalna jetra, a povišene se vrijednosti susreću u defektima neuralne cijevi, Downovom sindromu, defektima trbušne stjenke, nekim kromosomskim anomalijama, u blizanačkoj trudnoći.

Posteljica producira humani korionski gonadotropin (hCG), humani placentni laktogen (hPL), estriol, inhibin koji mogu biti vezani uz već spomenute fetalne abnormalnosti. Lučenje hormona posteljice, njezina težina i izgled su od iznimne važnosti i u praćenju fetusa i predviđanju termina poroda, pa se promjene na posteljici danas često spominju pod pojmom »placentni sat« (26).

Praćenje razine drugih hormona posteljice, posebno placentnog kortikotropin-rlizing hormona (CRH), prema Wadhwi i suradnicima, može imati centralnu ulogu u koordinaciji endokrinih, imuno-inflamatornih i vaskularnih procesa koji utječu na razvoj fetusa (27). Sve se više govori i piše o značenju CRH-a u fetalnom rastu, a koji se iz posteljice izlučuje u maternalnu i fetalnu cirkulaciju. CRH je hipotalamički neuropeptid čija je uloga regulacija hipofizno-adrenalne funkcije i fiziološkog odgovora na stres (28). Povišene koncentracije CRH-a povezane su

s većom učestalošću prijevremenih poroda i intrauterine retardacije rasta (29), a danas se istražuje i utjecaj na neurološki razvoj i temperament djeteta (30). U širem kontekstu, danas se govori o bihevioralnoj perinatologiji, novom interdisciplinarnom području koje istražuje konceptualizaciju i teoretske modele vremenske, prostorne i smisaone povezanosti između bioloških i bihevioralnih procesa u fetalnom i neonatalnom razvoju (31).

U fetalnoj dijagnostici danas je neosporna uloga ultrazvuka upotrebom abdominalne i vaginalne sonde, s posebnim značajem pojedinih parametara ovisno o tromjesečju trudnoće (32). Pri svakom ultrazvučnom pregledu, najvažnije je procijeniti da li se trenutni parametri fetalne biometrije podudaraju s trajanjem amenoreje, odnosno da li postoji usporen ili ubrzan fetalni rast. Postoje brojne tablice i nomogrami koji opisuju normalan rast fetusa i njegovih organa. Većina prediktora gestacijske dobi zasniva se na 50. centili, sa širokim rasponom normalnih vrijednosti.

U prvom tromjesečju važna je procjena gestacijske dobi, određivanje broja fetusa, identifikacija sijela i strukture posteljice, utvrđivanje ektopične trudnoće, procjena anatomije maternice i zdjelice, dok se u rijetkim slučajevima mogu identificirati fetalne anomalije.

U srednjem tromjesečju (počevši od 12. tjedna, a optimalno između 18. i 20. tjedna gestacije), osim već navedenog, moguće je preciznije procijeniti fetalnu anatomiju i količinu plodove vode, procijeniti protok krvi u fetusu i posteljici, promatrati fetalno ponašanje i njegovu aktivnost, izmjeriti duljinu cervikalnog kanala, procijeniti fetalni rast.

Najvažniji ultrazvučni parametri fetalnog rasta su biparijetalni promjer, opseg glave, opseg trbuha i duljina bedrene kosti. Kombinacijom više parametara moguće je preciznije procijeniti težinu fetusa. U trećem tromjesečju se ultrazvučno nastavlja praćenje navedenih

parametara fetalnog rasta i količine plodne vode, određuje tzv. biofizički profil fetusa, funkcija i izgled posteljice, kao i položaj čeda u maternici.

Biofizički profil fetusa zasniva se na registriranju akcije fetalnog srca u kombinaciji sa slijedećim parametrima ultrazvučnog pregleda fetusa: pokreti fetalnog disanja, fetalna motorika, fetalni tonus i količina plodne vode. Najbolje ga je procjenjivati u posljednjem tromjesečju, posebno kod fetusa sa sumnjom na uteroplacentarnu insuficijenciju. Tako je biofizički profil indirektan pokazatelj stanja oksigenacije fetusa, odnosno govori u prilog postojanja i težine fetalne asfiksije i ugroženosti fetusa. Svaki od navedenih pet parametara boduje se s dva boda, i po tome procjenjuje stanje fetusa. Ako je rezultat testa graničan (6-8) ili abnormalan (manji od 4), potrebne su dodatne pretrage u fetalnoj dijagnostici (biopsija korionskih rešica, amniocenteza, kordocenteza). Ukoliko je rezultat biofizičkog profila uredan (10/10), incidencija cerebralne paralize je 0.8 na 1.000 novorođenčadi, a ako je biofizički profil nizak (0-2/10), pokazuje kroničnu asfiksiju, pa je incidencija cerebralne paralize čak 250 na 1.000 (33).

### Karakteristike fetalnog rasta i njegova odstupanja

Fetalni rast može biti uredan, usporen ili ubrzan. Fetalni rast koji je najobjektivniji pri samom porodu u vidu porođajne težine, u pozitivnoj je korelaciji s multiplim metaboličkim postnatalnim funkcijama, te indirektno ukazuje na sposobnost fetusa da uspješno distribuira eventualnu insuficijenciju energije. Ako se radi o funkcionalno sposobnom fetalnom organizmu, dijete će biti rođeno s porođajnom težinom u širokom centilnom rasponu urednih težina, ali koja još uvijek odgovara normalni. Ova adaptacijska sposobnost fetalnog organizma da unatoč

insuficijenciji energije bilo kojeg porijekla, ne dovede do značajnih promjena na porođajnoj težini, naziva se *fenotipska inercija* koja čini osnovu koncepta razvojne plastičnosti (34).

Značajnu ulogu u fenotipskoj inerciji ima endokrini mehanizam intrauterinog programiranja. Poseban se značaj pridaje inzulinu, inzulinu sličnom faktoru rasta, tiroksinu i napose glukokortikoidima koji inhibitorno djeluju na rast svih tkiva i organskih sustava. Pojačano lučenje glukokortikoida djeluje na celularnoj i molekularnoj razini, mijenjajući ekspresiju receptora, enzima i transportnih ionskih kanala i djelujući na bioraspoloživost ostalih hormona. **Te promjene mogu biti prolazne, ali mogu perzistirati i u postnatalnom životu (35).**

Ako je težina fetusa ispod desete centile za gestacijsku dob, govori se o intrauterinnoj retardaciji rasta (*SGA-small for gestational age*). Populacija fetusa s intrauterinom retardacijom rasta je heterogena. Oko 60% su normalni, ali manji fetusi; 15% čine fetusi s nekom od kongenitalnih anomalija, dok 25% slučajeva čini tzv. prava intrauterina retardacija rasta (36). Ovakva podjela intrauterinog zaostajanja u rastu je praktična, prije svega radi terapijskog pristupa. Najveći dio fetusa su normalni, ali mali fetusi koji su bez povećanog rizika i ne zahtijevaju posebne intervencije. Blaži slučajevi intrauterine retardacije obično su praćeni manjom količinom plodove vode. Fetusi s kongenitalnim anomalijama zahtijevaju intervenciju, ovisno o težini kongenitalne malformacije, dok je grupa fetusa s pravom retardacijom rasta pod povećanim rizikom morbiditeta i mortaliteta, te zahtijeva neodgodivu intervenciju (37).

Fetusi s pravom intrauterinom retardacijom rasta često pokazuju znakove hipoksije i hipoglikemije, imaju smanjene koncentracije inzulina i inzulinu sličnog faktora rasta, te povećanu koncentraciju laktata. Iskorištavanje kisika i glukoze u deficitnom okruženju, u takvih fetusa povećava

osjetljivost na metaboličke signale koji mogu imati važnu precipitirajuću ulogu u razvoju metaboličkih bolesti u kasnijem životu (38).

Ako je težina fetusa iznad 90. centile za gestacijsku dob, govori se o makrosomiji (*LGA-large for gestational age*). Makrosomija je također heterogen pojam, a najčešće je rezultat majčinih abnormalnosti u metabolizmu glukoze.

### **Važnost posteljice, pupkovine i plodove vode u procjeni fetalnog rasta**

Uz praćenje parametara fetalnog rasta, važno je pratiti veličinu i morfologiju posteljice koja raste paralelno s fetalnim rastom. Studije placentarnog rasta i fiziologije pokazuju da je rast posteljice, te njezina veličina determinirana fetalnim čimbenicima, a modelirana maternalnim čimbenicima. Normalan odnos težine fetusa i posteljice je približno 1:6. Rastom posteljice dolazi do povećanja broja vilusnih prostora kao odraza ekspanzije fetusne vaskulature.

Nova studija koju su objavili Okamoto i suradnici (39) je prva studija o utjecaju ekspresije pojedinih gena u posteljici kod IUGR-a. Nađena je povećana proliferacija folistatin-like 3 gena i IGFBP1 gena koji su kritični regulatori fetalnog rasta i diferencijacije. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila detaljnija povezanost između ovih gena posteljice i patogeneze IUGR-a.

Izgled i duljina pupkovine mogu indirektno ukazivati na abnormalnosti fetalnog rasta. Pupkovina se sastoji od triju krvnih žila: jedne vene i dviju arterija, obavijenih Whartonovom sluzi. Manjak jedne od krvnih žila pupkovine može biti povezan s određenim abnormalnostima u fetusa. Duljina pupkovine varira od 30 do 100 cm, prosječno je 55 cm, a u ekstremnim slučajevima od 0 do 155 cm. Fetusi bez pupkovine u pravilu pokazuju teške defekte trbušne stijenke. Debljina pupkovine

prosječno 3,8 cm, ovisna je o količini Whartonove sluzi koja je varijabilna i ne ukazuje na abnormalnosti. **Tanka pupkovina se viđa u fetusa s intrauterinom retardacijom rasta.**

Stvaranje i cirkulacija plodove vode reflektira povezanosti i dinamiku maternalne i fetalne interakcije. U vrlo ranoj trudnoći amnionska tekućina predstavlja stanični transudat s nižim sadržajem proteina nego plazma majke. Nakon 8. tjedna gestacije, kada fetalni bubrezi počinju stvarati urin, a posebno između 10 - 11. tjedna kada fetus počinje gutati, mijenja se sadržaj amnionske tekućine. Plodnu vodu moguće je analizirati biokemijski i genetski. Količina i biokemijski sastav plodne vode (elektroliti, proteini, ugljikohidrati, aminokiseline, ureja, kreatinin, laktat, piruvat, lipidi, enzimi, hormoni), koncentracije i omjeri pojedinih sastojaka, te prisutnost deskvamiranih fetalnih stanica mogu ukazivati na neke fetalne abnormalnosti (40). Oligohidramnion se često razvija tijekom epizoda uteroplacentarne insuficijencije, te u stanjima vezanim uz fetalnu hipoksiju tijekom koje dolazi do smanjenja produkcije fetalnog urina i tekućine u plućima.

Osim rasta fetusa, njegovih direktnih i indirektnih pokazatelja, za perinatologa je osobito važna zrelost fetusa, jer su u praksi česte situacije u kojima je potrebno balansirati između rizika fetalne smrti i rizika neonatalne smrti. Pojam zrelosti fetusa, prije svega podrazumijeva zrelost fetalnih pluća, ali je više pokazatelja koji se uzimaju u obzir pri procjeni zrelosti fetusa: gestacijska dob, evaluacija placentarne arhitekture i biofizički profil (41).

### **Suvremene mogućnosti fetalne dijagnostike i terapije**

Kombiniranjem ultrazvučnih metoda probira i novijih mogućnosti citogenetske analize, danas je moguće uočiti i niz pomaka u fetalnoj dijagnostici: precizna analiza strukturnih kro-

mosomskih anomalija već tijekom rutinske amniocenteze; brzi skrining najčešćih kromosomskih anomalija; dijagnostika suspekt-nih mikrodelecija; prenatalna dijagnostika u obiteljima s mogućim X-vezanim nasljednim bolestima; preimplantacijska dijagnostika.

Alternativna, ali još uvijek iznimno rijetko dostupna metoda procjene fetalnog rasta je magnetska rezonanca (MRI-*magnetic resonance imaging*). Ova metoda nema ionizirajućeg zračenja, može se ponavljati, pokazuje izrazito dobar tkivni kontrast, te omogućuje široko polje prikaza. Danas je moguće učiniti MRI fetusa bez prethodne sedacije i bez uobičajenih artefakata uslijed pokreta fetusa.

Prenatalna dijagnostika i liječenje ovise o abnormalnostima fetusa. Strukturne malformacije se uglavnom liječe kirurškim putem, dok su metaboličke bolesti u domeni farmakološke i genske terapije (42). Na temelju ovog pristupa, fetalna terapija se dijeli u četiri kategorije: otvoreni kirurški

pristup, »zatvorene« metode endoskopske fetalne kirurgije, fetalna farmakoterapija i genska terapija.

Pedijatar koji je uključen u tim praćenja fetusa zajedno s opstetričarima planira vrijeme i način dovršenja poroda, osiguravajući još prije poroda najbolji način skrbi za rođeno dijete. Po porodu je važno dijete zbrinuti prema unaprijed razrađenom i dogovorenom protokolu, u instituciji koja će s obzirom na stanje djeteta, moći pružiti optimalnu skrb i tretman djeteta.

Praćenje rasta fetusa nema ulogu samo u neposrednoj skrbi i zbrinjavanju po porodu, nego je važno u predviđanju i modeliranju neurološkog razvoja (43), i prevenciji kroničnih bolesti u odrasloj dobi (44). Adaptacijski mehanizmi poremećenog fetalnog rasta mogu biti kardiovaskularni, endokrini i metabolički, permanentno mijenjajući strukturu i funkciju pojedinih stanica i organa (45). Ova činjenica treba potaknuti razmišljanje da briga za zdravlje počinje već od začeća.

## Literatura

- Porter KB, Wagner PC, Cabaniss ML. Fetal Board: a multidisciplinary approach to management of the abnormal fetus. *Obstet Gynecol.* 1988;72:275-8.
- Feldman W. Fetal medicine. *Semin Perinatol.* 1997;21:6-7.
- Cunniff C; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics.* 2004;114:889-94.
- Scher MS, Kidder BM, Shah D, Bangert BA, Judge NE. Pediatric neurology participation in a fetal diagnostic service. *Pediatr Neurol.* 2004;30(5):338-44.
- Porter KB, Cabaniss ML, Williams MC, Knuppel RA. The fetal board. *J Perinatol.* 1989;9:150-3.
- Luks FI, Carr SR, Feit LR, Rubin LP. Experience with a multidisciplinary antenatal diagnosis and management (MADAM) model in fetal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14:333-7.
- Camusy P. Fetal medicine: treating the unborn patient. *Am Fam Physician.* 1995;52:1385-92.
- Howell LJ, Adzick NS. Establishing a fetal therapy center: lessons learned. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:209-17.
- Leuthner SR. Fetal palliative care. *Clin Perinatol.* 2004;31:649-65.
- Whittle MJ. Is fetal medicine a reality? *Br J Hosp Med.* 1993;49:455.
- Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E. Fetal medicine - a reality thanks to ultrasound. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24(3):164-8.
- Dražančić A. Antenatal care in developing countries. What should be done? *J Perinat Med.* 2001;29:188-98.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. Do maternal-fetal medicine practice characteristics influence high-risk referral decisions by general obstetrician-gynecologists? *Matern Fetal Med.* 2001;10:112-5.



14. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. Defining the relationship between obstetricians and maternal-fetal medicine specialists. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:925-30.
15. Barford D. Planning a maternal-fetal medicine program. The hospital employee model. *Am J Perinatol.* 1989;6 Suppl:21-3.
16. Chervenak FA, McCullough LB. The fetus as a patient: an essential ethical concept for maternal-fetal medicine. *J Matern Fetal Med.* 1996;5:115-9.
17. Chervenak FA, McCullough LB. Ethics in fetal medicine. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1999;13:491-502.
18. Kurjak A. The ethics of prenatal diagnosis and therapy. *Liječ Vjesn.* 1989;111:245-8.
19. Chescheir NC, Socol M. The National Institutes of Health Workshop on Fetal Treatment: needs assesment and future directions. *Obstet Gynecol.* 2005;106:828-33.
20. Chescheir NC, D'Alton M. Evidence-based medicine and fetal treatment: how to get involved. *Obstet Gynecol.* 2005;106:610-3.
21. Evans DB, Tan-Torres Edejer T, Adam T, Lim S, the WHO-CHOICE Millennium Development Goals Team. Achieving the millennium development goals for health: Methods to assess the costs and health effects of interventions for improving health in developing countries. *BMJ.* 2005;331:1137-40.
22. World Health Organization. *Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice.* Geneva: WHO, 2003.
23. World Health Organization (Department of Reproductive Health and Research). *Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA.* Geneva: WHO, 2004.
24. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365:891-900.
25. Evans DB, Adam T, Tan-Torres Edejer T, Lim SS, Cassels A, Evans TG, et al. Achieving the millennium development goals for health: Time to reassess strategies for improving health in developing countries? *BMJ.* 2005;331:1133-6.
26. Salafia CM, Maas E, Thorp JM, Eucker B, Pezzullo JC, Savitz DA. Measures of placental growth in relation to birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol.* 2005;162:991-8.
27. Wadhwa PD, Glynn L, Hobel CJ, Garite TJ, Porto M, Chicz-DeMet A, Wigglesworth AK, Sandman CA. Behavioral perinatology: biobehavioral processes in human fetal development. *Regul Pept.* 2002;108:149-57.
28. Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1079-85.
29. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1063-9.
30. Davis EP, Glynn LM, Dunkel Schetter C, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandman CA. Corticotropin-Releasing hormone during pregnancy is associated with infant temperament. *Dev Neurosci.* 2005; 27:299-305.
31. Wadhwa PD. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:724-43.
32. Rubod C, Robert Y, Tillouche N, Devisme L, Houffin-Bebarge V, Puech F. Role of fetal ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of migration disorders. *Prenat Diagn.* 2005;30:25:1181-7.
33. Manning FA, Harman C, Menticoglu S. Fetal BPS and cerebral palsy at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:319.
34. Kuzawa CW. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol.* 2005;17:5-21.
35. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127:515-26.
36. Morisson I. Perinatal Mortality. *Semin Perinatol.* 1985;9:144.
37. Wallace JM, Regnault TR, Limesadn SW, Hay WW Jr, Anthony RV. Investigating the causes of low birth weight in contrast ovine paradigms. *J Physiol.* 2005;565:19-26.
38. Sharma SK, Lucitti JL, Nordman C, Tinney JP, Tobita K, Keller BB. Impact of Hypoxia on Early

- Chick Embryo Growth and Cardiovascular Function. *Pediatr Res.* 2005;10:629-38.
39. Okamoto A, Endo H, Kalionis B, Shinya M, Saito M, Nikaido T, et. al. IGFBP1 and Follistatin-like 3 Genes are Significantly Up-regulated in Expression Profiles of the IUGR Placenta. *Placenta.* 2006;27:317-21.
40. Hinh ND, Ladinsky JL. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91:132-6.
41. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81:889-900.
42. Lamnot RE. The maternal fetal medicine network trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1493-502.
43. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegeyu T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:1032-5.
44. Holt RI, Byrne CD. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome. *Semin Vasc Med.* 2002;2:33-43.
45. Radaelli T, Uvena-Cellebreeze J, Minium J, Huston-Presley L, Catalano P, Kauguel-de Mouzon S. Maternal interleukin-6: marker of fetal growth and adiposity. *Gynecol Investig.* 2006;13:53-7.

### Summary

## FETAL GROWTH MONITORING – PAEDIATRIC’S ASPECTS

Zora ZAKANJ

Department of Paediatrics,  
Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia

Fetology is new interdisciplinary profession, especially few past years, also in paediatric fields. The goal of the article is to present contemporary concept in fetal growth monitoring regarding paediatric aspects. Fetal growth abnormalities are often associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. It is important to identify risk fetal conditions before birth, so that delivery can be arranged in high-risk maternity units. Except the objective indicators of fetal growth, imaging and cytogenetic methods, it is important to observe placental growth and morphology, amniotic fluid content, umbilical cord morphology, and also indicative hormonal changes. It is more important paediatrician’s role, which would be educated to identify risk fetal conditions and its management. Numerous conditions from fetal age precipitate many diseases in adulthood, therefore the care for best health could start from fetal period.

**Key words:** Fetology ■ Fetal Growth ■ Fetal Diagnostic

**Received:** 7. 3. 2007.

**Accepted:** 30. 5. 2007.