

Fetal Gelişim Kısıtlılığı 8

Mahnur Yalçınkaya¹

Nafisa Jumaniyazova²

Resul Warwar³

Bİbi Alfa Baigahi⁴

SümeY Saleh⁵

Özet

Fetal gelişim kısıtlılığı- intrauterin gelişme gerılığı olarak bilinir. – bir çok olumsuz perinatal sonucu ilişkili olabilen ve sık görülen bir gebelik komplikasyonudur. Fetal gelişim kısıtlılığında terminoloji, etiyoloji ve tanısal kriterler açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır bu gebeliklerde optimal yönetim ve doğum zamanlamasının nasıl olacağı tartışılmalıdır. Alta yatan bir patolojik durum nedeni ile potansel büyümesine ulaşamamış küçük bir fetusu ile aslında potansiyel büyümesine ulaşmış ancak, yapısal olarak küçük bir fetusun ayırımı yapmak ayrı bir zorluktur. Bu metnin amacı, terminoloji, etiyoloji, tanı ve izleme araçlarına odaklanarak fetal gelişim kısıtlılığı konusunu gözden geçirmek, yönetim ve doğum zamanlaması içinde bir kılavuz sunulmaktadır.

Giriş

1. FETSUN GELİŞİMİ.

Fetusun gelişimi 3 evrede değerlendirilebilir; birinci evre yaklaşık ilk 18 -20 gebelik haftasını içerir, hücrelerin hızlı mitoz ile çoğalması ile karakterizedir ve dolayısıyla hücreler sayıca artar. İkinci fazda hiper plazi

- 1 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 2 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 3 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 4 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 5 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi

ve hiper trofi bir arada olur üçüncü evrede ise hücre büyüklüklerinde artış, yağ, kas ve konnektiv doku birikimi vardır(Monk ve Moore,2004). Dolaysıyla gelişimin erken evrelerinde sayıca artış ön plandayken ,28 – 32 gebelik haftasından sonra mevcut hücrelerin büyüklüklerinde artış ön plana çıkar(Barar ve Rutherford,1988).Fetal gelişim hızları 15. Gebelik haftasında yaklaşık 5 gr / gün , 24 .Gebelik haftasında 15-20gr / gün ve 34. Gebelik haftasında ise 30-35 gr/ gün dolaylarındandır(Cunningham,1997)

Fetusun gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörlerin gelişimin % 40 ile 80 inini belirlediği düşünülmektedir(Johnston ve ark., 2002). Fetusun gelişiminden sorumlu genetik faktörler fetus, ebeveynler ve plasenta kaynaklıdır. Ebeveyn kaynaklı olanlardan maternal olanlar babaninkinden daha baskındır(Maulik ve ark.,2006a) Dolaysıyla fetusun doğum kilosu ve boyu babaninkinden daha çok annenin fenotipine uygundur. Annenin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ile fetus ağırlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(Gluckman ve Hanson,2004). Ovum donasyonu olan gebeliklerde, fetus ağırlığının ovumu alan kadının ağırlığı ile değil, transver edilen gebenin ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(Brooks ve ark.,1995). Bu durum aslında tabiatın bir koruyucu mekanizmasıdır, çocuğu doğuracak olan annedir.Genetik imprinting, bazı gen dizilerinin seçici olarak bütünüyle maternal veya paternal alelden geçişi olarak tanımlanır (miozzo ve Simoni, 2002). Memelilerde pek çok imprinting gen fetus gelişimi ve plasenta fonksiyonu üzerine etkilidir (Isles ve Holland, 2005).

Genel anlamda paternal geçişli genler fetusa besin maddeleri geçişini artırarak fetusu geliştirici yönde hareket ederken, maternal kaynaklı genler ise besin maddeleri geçişini azaltarak daha sonraki gebelikler için annenin kaynaklarını korumaya yönelik hareket ederler(Constancia ve ark, 2004). IGF-II geni paternal, IGF-II reseptör geni ise maternal olarak ekprese olan genlerdir (Murphy ve ark, 2006). IGF-II geninin aşırı ekspresyonu makrozomi ile karakterize Beckwith-Wiedemann sendromuna yol açar (Murrell ve ark., 2004). Dolaysıyla genetik imprinting yoluyla anne ve fetus birlikte dikkate alınarak fetus gelişimi kontrol edilmeye çalışılmaktadır.Epigenetik mekanizmalar ise gen ekspresyonunu DNA dizilimini etkilemeden DNA metilasyonu veya asetilasyonu yolu ile düzenleyen mekanizmalardır (Maulik ve ark., 2006a).Epimutasyonlar, epigenetik mekanizmalarda bozukluklara neden olup, plasentadan besin maddelerinin transferini etkileyerek fetus gelişimi üzerine etkili olabilirler (Maulik ve ark., 2006a).

2. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI

Fetal gelişim kısıtlılığı kavram olarak fetusun genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna,büyüklüğüne ulaşamaması anlamına gelir(Marsal,2002). Bu tanımdaki sorun her bir fetusa Ait olarak ideal ve belirlenmiş büyüklüğünün veya gelişimin bilinemiyecek olduğudur.Bu sorun fetusun mevcut ölçümlerinin belirlenmiş popülasyon standartları ile kıyaslanması ile çözülmeye çalışılır.Buradan hareketle de mevcut gebelik haftası için çeşitli fetal biyometrik ölçümlerin farklı sınır değerlerin altında saptanması tanım için kullanılmaktadır.Yaygın olarak kabul gören tanımlama,tahmini fetal ağırlık ve ya abdomen cevresi ölçümünün mevcut gebelik haftası için %10 persantil veya 2.5 standart deviasyonun altında olmasıdır(ACOG,2000;RCOG,2002). Aslında fgk için kullanılan bu tanımlama belirli gebelik haftası için küçük olan fetusları ortaya koymaktadır.Buradada ikinci kavram ortaya çıkmaktadır ki,oda “gebelik haftası için küçük fetus veya small for gestational age(sga) fetüs” kavramıdır .Doğal olarak fgk ve sga kavramları birbiri içine girmiş olmakla birlikte,birbirlerinden farklı kavramlardır.Fetal gelişim kısıtlılığının ana teması olan ideal boyutuna ulaşamama açısından değerlendirildiğinde,her sga fetus fgk değildir ve her fgk fetüs da sga olmayabilir.Sga olan fetusların önemli bir kısmı yapısal olarak küçük fetuslardır(RCOG,2002),gelişim sorunları yoktur,bir başka deyişi ile bu fetuslar ideal genetik gelişim potansiyellerine ulaşmışlardır.Diğer açıdan bakıldığında da, bazı fetuslar poplasyon standandart cyrilerinde normal persantiller içinde kalmalarına karşın gelişmelerde sorun vardır ve fgk fetuslarıdır .

“Büyüklik ve boyut “ ve “ gelişim “ kavramları birbirinden farklı kavramlardır ve fetal gelişim kısıtlılığı değerlendirilirken mutlaka dikkate alınmalıdır. Büyüklik,fetal biyometrik ölçümlerin veya bunlara dayanılarak hesaplanan tahmini fetal ağırlığın,ölçümlere özgü gelişim eğrisi grafiklerde mevcut gebelik haftası için bulunduğu durumu gösterir . Dolayısıyla istatiki bir tanımdır, o gebelik haftası ile ilgili tek bir kesiti gösterir ve fonksyonel bir değerlendirme değildir. Gelişim ise bir süreçtir,kavramın için de zaman faktörü vardır ve dolayısıyla da farklı gebelik haftalarındaki ölçümlerin gelişim grafiğinde işaretlenerek takibini gerektirir. Gelişimin değerlendirilmesi fonksiyonel bir değerlendirmedir.Gelişim kısıtlılığı varsa buna neden olabilecek sorunların belirlenmesi gerekir ve ayrıca “ gelişim “ fetusun genel sağlık durumunu ifade eden ve gösteren önemli bir belirtecdir

Fetal gelişim kısıtlılığı sıklığı %5-7 dolaylarında bildirilmektedir(Brodsky ve Christou,2004).FGK,fetal biyometrik ölçümlerin bir birleri ile ilişkisi göz önüne alınarak simetrik ve asimetrik gelişim kısıtlılığı olarak iki gruba ayrılır.Simetrik gelişim kısıtlılığında fetusun bütün biyometrik ölçümleri

küçüktür. Simetrik küçüklük bütün organlarda hücresel poliferasyonun kısıtlanması neticesinde ve dolayısıyla da gelişim kısıtlılığının neden olan etkenin erken gebelik haftalarından itibaren etkili olduğu koşullarda ortaya çıkar. FGK fetüsünün yaklaşık % 20-30 unda simetrik gelişim kısıtlılığı vardır (Lin ve ark., 1991).

Asimetrik gelişim kısıtlılığında ise fetüslerin abdomen, çevresi baş çevresine kıyasla küçüktür. Fetüsün baş koruyucusu savunma mekanizması ve daha ileri gebelik haftalarında söz konusudur. Asimetrik FGK'nın daha çok plasenta yetmezliğinden, simetrik FGK'nın ise fetüsü ait yapısal, kromozal veya enfeksiyöz nedenlerden ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Ancak etyolojik nedenin kendisinden çok fetüsün etkilenme zamanı gelişim paternini üzerine daha belirleyicidir (Brodsky ve Christou, 2004).

3. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI NEDENLERİ

Anneye, fetusa ve plasenta ait pek çok etken FGK neden olabilir.

3.1. ANNEYE AİT NEDENLER.

Maternal hipertansif hastalıklar FGK riskini artırır. FGK olan gebelerin % 30 -40'ında gebeliğe hipertansiyonel eşlik etmektedir (Maulik, 2006a). Preeklampsi, kronik hipertansiyonel, otoimmün hastalıklar, kronik renal yetmezlik, damar hasarına yol açmış diyabet maternal hipertansiyonun nedenleri olabilir. Bu nedenler arasında FGK ile ilişkisi en belirgin olan preeklampsidir ve FGK riskini yaklaşık 4 kat artırır ($RR = 4.2$; %95 CI = 2.2-8.0) (Odegard ve ark., 2000). Preeklampsi ne kadar erken gebelik haftalarında ortaya çıkarsa ve ne kadar ağırsa FGK gelişme sıklığı da o kadar artmaktadır (Long ve ark., 1980). Preeklampsi ve FGK etyolojisinde spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon ortak bulgudur (Madazlı ve ark., 2000). Dolayısıyla preeklampside fetal gelişim kısıtlılığının sık gözlenmesi şaşırtıcı bir bulgu değildir. Proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyon da FGK riskini artırır (Plouin ve ark., 1983). Ayrıca, proteinürinin kendisi de hipertansiyon eşlik etmese de FGK açısından risk faktörüdür (Maulik, 2006a). Kronik hipertansiyon olgularında kan basıncının antihipertansifler ile kontrol altında tutulmasının fetal gelişim açısından anlamlı olumlu bir katkısı bulunmamaktadır (Maulik, 2006a). Antifosfolipid sendrom, faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları FGK riskini artırır (Yasuda ve ark., 1995; Howley ve ark., 2005). Sigara, alkol ve kokain kullanımı düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (Maulik, 2006a). Kullanılan pek çok ilaç, antineoplastikler, antikonvülsanlar, beta blokörler ve steroidler doğum ağırlığında azalmaya neden olabilir (Maulik, 2006a). Fetal akciğer gelişimi açısından 34 gebelik haftası öncesi tek doz steroid kullanımı yaygın kabul

görmektedir ve yararları gösterilmiştir (Maulik, 2006a). Ancak tekrarlanan dozlarda steroid kullanımı fetal somatik ve nöral gelişim açısından olumsuz etkilerinin bulunduğu gerekçesi ile onerilmemektedir (National Institutes of Health Consensus Development Panel, 2001). Maternal malnütrisyon ve çevresel olumsuz etkiler de fetus gelişimini engelleyebilir (Maulik, 2006a),

3.2. FETUSA AİT NEDENLER.

Kromozom anomileri ile fetal gelişim kısıtlılığı arasında yakın bir ilişki vardır ve genel anlamda FGK olgularını %7 sinde anoploidi mevcuttur(Maulik,2006a). Yapısal anomalili, amnios sıvı miktarı normal veya artmış ve çok erken gebelik haftalarında başlayan FGK olgularında kromozom anomalisi bulunma olasılığı artar(Snijders ve ark.,1993)

3.3. PLASENTAYA AİT NEDENLER.

FGKninenöndegelennedeniplasentaoluşumsorumlarıdır(ACOG,2002). Bu tip plasentalarının çoğul hacim olarak küçüktür ve kordonların eksenterik yerleşmiştir(Nordenvall ve ark.,1991) .Oksijen ve besin maddelerinin transferi plasentanın aynı yüzey alanında gerçekleşir. Dolayısıyla plasenta yüzey alanı , fetus gelişimini ve oksijenisyanu belirleyen temel faktördür(Salafia ve ark.,2006). Bu acıdan bakıldığında fetusun gelişim kısıtlılığı, yetersiz okijenizasyonu ve hipoksisi ile birliktedir ve “plasenta yetersizliği”olarak tanımlanır.

3.4. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞININ PERİNETAL VE UZUN VADEDEKİ SONUÇLARI

FGK fetuslarda perinatal mortalite ve morbite yüksektir (Pallotto and Kilbride, 2006) İnutero stresin kortizol salınımını artırarak organ matürasyonu , özelliklede akciğer gelişimini üzerine olumlu etkisinin olacağı inancı vardır. Bu inancı destekler nitelikte FGK olan olgularda amnios sıvısında kortikotropin relasing hormon düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (Laatikainen ve ark, 1988) Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda inutero ölüm riski yüksektir ve gelişim kısıtlılığının ağırlığı ile fetal ölümü riskide artmaktadır (Froen ve ark.2004 ; Kady ve Gardosi, 2004) Gelişim kısıtlı olan fetuslarda neonatal morbidite oranlarıda yüksektir (Pallotto and Kilbride, 2006) Respiratuar distres sendromu ve kronik akciğer sorunları gelişme olasılığı erken doğan FGK fetuslarda AGA lara kıyasla daha fazladır (Tyson ve ark, 1995 , Aucott ve ark,2004 , Regev ve Reichman, 2004). Erken doğan FGK olgularda neonatal dönemde nekroizan enterokolit (NEC) gelişme riski de artar (Zaw ve ark, 2003). Fetal aourtada diyastoz sonu akım kaybı olan olgularda, fetal hipoksiye kompensatuarolarak kan

akımının ve redistribüsyonu sonucu mesenterik arter kan akımının azalması NEC gelişimine neden olabilir. Intraventriküler kanama riski de preterm ve ağır FGK olan olgularda AGA lara kıyasla yükselmiştir (Simchen ve ark, 2000 , Ergaz ve ark, 2005) . Neonatal sepsis, kuagülopati, hepatosellüler disfonksiyon ve hipotermi riskleri de FGK yeni doğanlarda artmıştır (Pallotto and Kilbride,2006).

Gelişim kısıtlılığı olan fetüsler uzun vadede nörolojik ve akademik gelişim açısından dezavantajlarını devam ettirmekten ve bazı sistemik hastalıklar açısından da risk taşımaktadır (Petry ve Hales 2000, Ergaz ve ark, 2005). Intrauterin dönemde gelişim kısıtlılığı olan fetüslerin,ileri yaşlarda metabolik sendrom olarak adlandırılan sendrom olarak obezite,hipertansiyon,hiperkolesteronemi,kardiyovasküler hastalıklar,glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişme riskleri genel poplasyondan daha yüksektir (Ergaz ve ark.,2005).FGK'nın uzun vadede ortaya çıkan bu etkilerinin,intrauterin olumsuz kışullara uyum sağlamak amacıyla fetüslerin endokrin-metabolik adaptasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Hales ve Barker,2001).Bu tip fetüslarda olumsuz kışullara uyum amaçlı insulin sekresyonu azalır ve insulin resitansı artar,ileri yaşlarda obezitenin ve fiziksel aktivite yetersizliğinin eklenmesi ile de metabolik sendrom ortaya çıka bilir (Hales ve Barker,2001).Gelişim kısıtlılığının ortaya çıkış zamanına bağlı olarak farklı klinik bulgular oluşa bilir.Gelişim geriliğinin erken gebelik haftalarında başladığı °simetrik FGK °olgularında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ön plana çıkarken,daha ileri gebelik haftalarında belirginleşen ° asimetrik FGK °olgularında glikoz intoleransı ve diyabet gelişimi ön plana çıkmaktadır (Kanaka-Gantenbein ve ark.,2003).

4. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞININ TANISI

Gebelik Haftasının belirlenmesi, fetusun gelişiminin değerlendirilebilmesi için birinci ön koşul gebelik haftasının doğru olarak bilinmesidir. Obstetrikte gebelik haftası son adet tarihine (SAT) göre belirlenir. Ancak sat her zaman güvenilir değildir veya kişi sat olmaya bilir. Gebelik haftasının belirlenmesinde en etkili metot, 1. trimestirdeki ultrasonografik değerlendirilmelidir (Ott,2006). Birinci trimestir baş-makat ölçümü (CRL) ortalama 3-5 gün (%95 CL2.5-11.5 gün)yanılama sınırları içinde gebelik haftasını belirler (Wisser ve ark.,1994).Fetal biyometrik ölçümler de (BPD;bipariyatel çap,HC;kafa çevresi,AC;karın çevresi ve FL; femur uzunluğu)gebelik haftası belirlenmesinde kullanılır.

Simfiz-fundus (SF) ölçümü; SF ölçümünün SGA fetusları belirlemedeki bildirilen sensitivite %17-86,spesifitesi %64-88,pozitif belirleyici değeri ise %29-79 arasında değişmektedir (Haram ve ark.,2006).

Fetal Biyometrik Ölçümler ve Tahmini Fetal Ağırlık (EFW); AC ve EFW ölçümleri SGA fetuslarının belirlenmesinde en etkili tanı metodlarıdır (Chang ve ark., 1992).Yüksek riskli gebeliklerde AC ‘nin %10 ‘nun altında saptanmasının SGA fetusları belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %72.9-94.5 ve %50.6-83.8;EFW’in %10’nun altında saptanmasının SGA fetusları belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi ise sırasıyla %33.3-89.2 ve53.7-90.9 arasında bildirilmektedir (RCOG,2002).AC ölçümünün normal persentiller içinde tespiti %10’unun altında yalnızpozitiflik oranı ile FGK tanısını dışlar (Warsow ve ark.,1986).Tahmini fetus ağırlığının belirlenmesinde BPD, FL, HC ve AC ölçümlerini kullanan değişik formüller bulunmaktadır.

Fetusun Gelişim Hızının Değerlendirilmesi; Gelişim dinamik bir süreçtir ve tanının içinde zaman faktörü vardır.Dolayısıyla AC ve EFW ‘nin seri ölçümlerinin gelişim grafiğinde deyerlendirilmesi,tek ölçümlerine kıyasla FGK tanısında daha güvenilirdir (RCOG,2002;Owen ve ark., 2003).FGK tanısı,fetal biyometrik ölçümlerin (özellikle AC ve EFW) gelişim grafiğinde değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Gelişim hızının deyerlendirilmesi,ölçümleri normal persantiller içinde olmasına karşı gelişim kısıtlılığı olan fetusları (AGA FGK fetuslar) ve ölçümleri alt sınırdan olmasına karşın kendi persantilinde gelişen ve dolayısıyla FGK olmayan SGA fetusları belirlemede yararlı olur.Dolayısıyla FGK düşünülen gebeliklerin mevcut bütün ultrasonografik ölçümlerini gelişim grafiğine işaretleyerek zaman içindeki gelişimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Amnios Sıvı Miktarı; Amnios sıvı miktarı fetusun iyilik halini belirleyen bir parametredir (ott,2005).Plasenta yetmezliğinde,fetus dolaşımını kendisi için önemli organlara yönlendirir (dolaşımın redistürübisyonu),böbreklere giden kan miktarı azalır ve dolayısıyla da,fetusun idrar miktarını yansıtan amnios sıvısı azalır.Oligohidramnios tanısı,en geniş amnios sıvı cebinin 2 cm’in veya amniotik sıvı indeksinin 5 ‘in altında olması ile konulur (Chauhan ve ark., 2004).

Amnios sıvı miktarı değerlendirilmesinin FGK tanı ve öngörüsünde yeterince etkili olmadığı bildirilmektedir (RCOG,2002).Ancak fetal biyometrik ölçümleri normal persantillerin altında saptanan veya gelişim hızı azalmış olarak gözlenen fetuslarda amnios sıvı miktarının değerlendirilmesi önen kazanır.Fetal gelişim kısıtlılığı tanısı konulan olgularda,oligohidramnios,tanıyı destekleyen ve etyolojik neden olarak

da plasenta yetmezliğini düşündüren bir bulgudur. Buna karşılık, FGK olup, amnios sıvı normal veya artmış saptanan olgularda etyolojik neden olarak yapısal veya kromozom anomalileri ön plana çıkar.

Uterin ve Umbilikal arter Doppler Değerlendirilmesi; Uterin arter Doppler plasantanın maternal tarafındaki, umbilikal arter Doppler ise fetus tarafındaki dolaşimleri noninvaziv değerlendirme metodlarıdır. Uterin arter Doppler incelenmesinde direnç artışını ifade eden diastol akımın azalması (PI yükselmesi) ve / veya çentiklenmenin saptanması plasentasyonda sorun olduğunu gösterir ve plasenta yetmezliğine bağlı FGK 'nı destekler bir bulgudur (Madazlı ve ark., 2003). Umbilikal arter Doppler ise plasenta içindeki fetal damarlardaki direncin bir göstergesidir ve direnç yüksekliği (PI yükselmesi, distol sonu akım kaybı) fetusun oksijenizasyonunun azaldığını ifade eder (Madazlı ve ark., 2003). Dolayısıyla FGK olgularında, uterin arter Doppler etyolojik neden olarak plasantanın ortaya konmasında, umbilikal arter Doppler ise fetal iyilik halinin belirlenmesinde önemli tanısal metodlardır ve mutlaka değerlendirilmelidir.

5. FETAL GELİŞİMİN KISITLILIĞININ PRENETAL TEDAVİSİ

Fetal gelişim kısıtlılığının prenatal tedavisine yönelik pek çok seçenek denenmiş ve ortaya konmuş olmasına karşın, hemen hiç birinin kanıta dayalı tıp açısından yararı gösterilmemiştir (Figueroa ve Maulik 2006).

Yatak istirahati: Yatak istirahati periferik kan akımını azaltır, venakavaya basıyı önler, venöz dönüş ve kardiyak atımı artırır ve dolayısıyla uteroplental dolaşım üzerine olumlu etkisi vardır (Say ve ark., 2005). Bu inançla ve çoğunlukla da yakın takip açısından FGK olan olgulara sıklıkla yatak istirahati önerilmektedir. Ancak yatak istirahatinin fetal gelişimi olumlu yönde etkilediğine yönelik kanıta dayalı tıp açısından veri yoktur (Say ve ark., 2005).

Maternal oksijen tedavisi: Fetusa oksijen transferinin artırılması, transplasental besin maddelerinin geçişinde artırarak fetal gelişimi olumlu yolda etkileyebilir (Figueroa ve Maulik 2006). Bu noktada hareketle fetus gelişimini hızlandırmak amacıyla maternal oksijenizasyon tedavisi fikri ortaya çıkmıştır. Ancak uzun süreli hiperoksijenizasyonun anne üzerine olumsuz etkileri vardır (Say ve ark., 2005b).

Maternal Nutrisyonel destek: Gebelik öncesi kilosu az olan ve gebelikte az kilolu olan gebelikte FGK oranı genel popülasyon kıyasla fazladır (Figueroa ve Maulik 2006). Fetus gelişimini olumlu yönde etkilemek amacıyla pek çok nutrisyonel destek denenmiştir.

Düşük doz aspirin tedavisi: Yüksek riskli gebeliklerde düşük doz aspirin tedavisinin yararını irdeleyen meta analiz,FGK ve perinatal mortalite de anlamlı bir değişiklik olmadığını,erken doğum oranında ise azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur(Kozer ve ark., 2003).

Antenatal kortikosteroid kullanımı: Yirmibeş ile otuz gebelik haftaları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 19 759 yeni doğanı içeren kontrollü randomize çalışmada maternal prenatal kortokosteroid uygulamasının respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kana ve perinatal mortalite oranlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir(Haram ve ark.,2006).

6. FETAL GELİŞİM KISITLILIĞININ YÖNETİMİ

FGK tanısı konulduktan sonra, yönetimi başlıca iki temel nokta üzerinde odaklanır birincisi etyolojiye yönelik inceleme,ikincisi ise doğumun zamanlanması. Plasenta yetmezliğine bağlı gelişim kısıtlılığında doğumun zamanlanması anlamı, geç kalınmamalı, Fetus in utero ölmemelidir veya ağır asfiksiye bağlı ciddi morbidite gelişmemelidir ve aynı zamanda erken de davranılmamalıdır.özellikle erken başlayan ağır FGK olgularında erken doğumun neden olabileceği mortalite ve morbite dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla fetus için en uygun doğum zamanı belirlenmelidir ve buda oldukça zor bir karardır. Maternal faktörlerde değerlendirilmelidir. Bu sayede FGK nedeni olabileceklere yönelik yaklaşımda bulunulabilir ve daha da önemlisi preeklamps gibi anne hayatını riske atan patojenlerin gözden kılması önlenir.

6.1. ETYOLOJİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRME

Fetal malformasyonlar açısından detaylı ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.Detaylı ultrasonografik inceleme,kromozom anomalisi belirteçleri,fetal enfeksiyon belirteçler,FGK'na neden olabilecek fetal sendromların tespiti (gerekirse genetiisyen ile beraber değerlendirerek)ve amnios sıvı miktarının değerlendirilmesi (poli veya normal amnios sıvı miktarı plasenta yetmezliği dışındaki etyolojik nedenlerin olasılığını artırır) açılarından da gereklidir.Fetal karyotip analizi klinik risk faktörleri veya biokimyasal ve sonografik belirteçler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Maulik,2006b). Klinik risk faktörlerinde kasıt,erken ortaya çıkan,amnios sıvının normal seviyelerde olduğu ve umbilikal ve uterin arter Doppler tetiklerinin normal sınırlarda saptandığı olgulardır.Amnios sıvı miktarı,umbilikal ve uterin arter Doppler tetiklerinin normal olması,etyolojik neden olarak plasenta yetmezliğini büyük oranda dışlamaktadır.Dolayısıyla etyolojik neden olarak fetal kromozom anomalilerinin de dışlana bilmesi için invaziv testlerin

(amniyosentez,fetal kan örekleme) riskleride dikkate alınarak ve aile ile tartışılarak uygulanması endikasyonu doğar(Maulik,2006b).

6.2. FGK BELİRLEYEN YÖNTEMLER

Umbilikal Arter Doppler; Umbilikal arter Doppler dalga formu plasentadaki damar direncini gösterir. FGK’da spiral arterlerdeki yetersiz trofoblastik invazyon uteroplantal ve dolayısıyla intervillöz mesafedeki kan akımında azalmaya ve bu azalmada plasenta içindeki fetal damarlarda vazokonstriksiyona yol açar (Sebire, 2003). Vazokonstriksiyon sonucu plasenta damarlarındaki direnç artışı da umbilikal arter Doppler dalga formunda diastoldeki akımda azalma olarak kendini gösterir. Direnç artışına paralel olarak umbilikal arterde pulsatilite (PI) veya resistans indeks (RI) yükselir, en son aşamasında da diastol sonu akım kaybı (AED) veya ters akım (ARED) ortaya çıkar. Intervillöz mesafede maternal kan akımının azalması ve plasentadaki fetal damarlardaki vazokonstriksiyon fonksiyonel anlamda, fetusun oksijenizasyonunun azalmasıdır. Gerçekten de umbilikal arterde PI yükseklikleri ile fetal kan gazları arasında ilişki mevcuttur. Direnç arttıkça (PI veya RI yükseldiğinde) fetal pH ve pO₂ azalmakta, PCO₂ ise artmaktadır (Madazlı ve ark., 2001a). Özellikle AED veya ARED olgularında fetal hipoksi veya asidemi oranları yüksektir.

Fetal Arteriyal Doppler; Hipoksi durumunda fetus kan dolaşımını kendisi için hayati önem taşıyan organlara (beyin, kalp ve adrenaller) yönlendirir. Dolaşımın yeniden dağılımı (redistribüsyon) veya “beyin koruyucu mekanizma” olarak adlandırılan bu durum, beyine giden kan akımında artış, alt ekstremitelere giden kan akımında ise azalışa neden olur. Hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkan bu dağılımı Dopplerde orta serebral arterde (MCA) direnç azalması (PI veya RI’da azalma), fetal aortada ise direnç artışı (PI veya RI da yükselme) olarak gösterebiliriz (Marsal, 2002). MCA’de direnç azaldıkça (PI veya RI’da yükselme) ve fetal aortada direnç arttıkça (PI veya RI yükseldikçe), fetal pH ve pO₂ azalmakta, PCO₂ ise artmaktadır (Madazlı ve ark., 2001a). Dolayısıyla fetal arteriyel Doppler incelemesi fetustaki hipoksi ve asidemiği belirlemeye yönelik noninvaziv bir tanı yöntemidir.

FGK fetuslarda MCA Doppler değerlendirmesinin kendi başına doğum zamanını belirlemede yeterince etkili olmadığı gösterilmiştir (Dubiel ve ark., 2000; Johnson ve ark., 2001). MCA Doppler indeksi ile umbilikal arter Doppler indeksi arasındaki oranı değerlendiren ve “serebro-plasental oran” olarak adlandırılan yaklaşımın fetal oksijenizasyonu belirlemede ve doğumu zamanlamada etkili olabileceği gösterilmiştir (Ott ve ark., 1998). Ancak serebro-plasental oran değerlendirilerek doğumun zamanlanması

konusunda Level 1 kant oluşturacak sayıda olgu içeren çalışma henüz yoktur. Fetal aortada AED saptanması perinatal kötü sonuçlar ile ilişkili ve redistribüsyonun ileri derecede olduğunu gösteren bir bulgudur (Madazhi ve ark, 2001b).

Fetal Venöz Doppler; Fetal asidoz kalp fonksiyonlarında bozukluklara yol açar(Maulik, 2006b). Oluşan kalp yetmezliğine bağlı olarak kalbin önündeki direnç artar (artan Prelod) ve kalbe dönen venöz dolaşımda da geriye doğru basınç artar(sağ kalp yetmezliği). Sağ kalp yetmezliği, umbilikal vende (UV) pulsasyon, inferiyor vena kava da (VC) atrial kontraksiyonda ters akımda artış ve duktus venosus'da (V) atrial kontraksiyon sırasında ileriye akım kaybı veya ters akım ortaya çıkması ile kendini gösterir (Bilardo ve Baschat 2005).

Kardiyotokografi (NST); Fetal iyilik halini belirlemede en yaygın olarak kullanılan antenatal test NST'dir. Kompütörize kardiyotokografide short-term variabilitenin 4.5 ms' den az olmasının fetal hipoksi ve asidemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Anceschi ve ark. 2004) FGK olgularda kardiyotokografide variabilite kaybı ve geç deselerasyon saptanması fetal asidemi ile ilişkilidir (Baschat, 2004b). Ağır oligohidramnios ve umbilikal arter indekslerinde patoloji saptanan FGK fetuslarda NST'de spontan deselerasyonların gözlenmesi doğum endikasyonudur (Basc-hat, 2004b).

Oligohidramnios; Oligohidramnios olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir ve FGK fetuslarda sık rastlanılan bir bulgudur (Bastide ve ark., 1986). FGK fetuslarda amnios sıvısının değerlendirilmesi gerekir. Özellikle ağır oligohidramnios olan olguların fetal iyilik halini belirlemek amacıyla yakın takibi uygundur.

Kaynaklar

- 1.Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG (2001) Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses, *Placenta*, 22, 405-411
- 2.ACOG (2000) Practice Bulletin, Intrauterine Growth Restriction. Number 12
3. ACOG (2002) Practice Bulletin, Perinatal Care at the 'Threshold of Viability' Number 38
- 4.Anceschi MM, Ruozzi-Berretta A, Piazzze JJ ve ark (2004) Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations, *Int J Gynaecol Obstet*, 86:365-370
- 5.Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ (2004) Increased morbidity in severe early intra uterine growth restriction, *J Perinatol*, 24:435-440
6. Bang P, Westgren M, Schwander J ve ark (1994) Ontogeny of insulin-like growth factor-binding protein-1, -2, and -3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. *Pediatr Res*, 36:528-536
7. Bardin C, Pluze G, Papageorgious A (2004) Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation, *Semin Perinatol*, 28:288-294.
- 8.Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O ve ark (2005) Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90:F53-F59.
9. Baschat AA (2003) Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21: 1-8
- 10.Baschat AA (2004a) Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG*, 111: 1031-1041
- 11.Baschat AA (2004b) Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv*, 59:617-627
- 12.Baschat AA, Guclu S, Kush ML ve ark (2004) Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*, 191:277-284
- 13.Bastide A, Manning F, Harman C ve ark (1986) Ultrasonographic evaluation of amniotic fluid: outcome of pregnancies with severe oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol*, 154:895-900
- 14.Bauer MK, Harding JE, Bassett NS ve ark (1998) Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol*, 140:115-120

15. Bilardo MC ve Baschat AA (2005) The role of venous Doppler studies in the monitoring of growth-restricted fetuses. *International Congress Series* 1279: 302-309
16. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA (2006) Fetal growth risk curves: Defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol*, 195:1571-1577
17. Brar HS, ve Rutherford SE (1988) Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol*, 12:2-10
18. Brodsky D ve Christou H (2004) Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. *J Intensive Care Med*, 19:307-319
19. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI (1995) Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev*, 42:29-35
20. Cetin I (2003) Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110(Suppl 1):S50-S54
21. Cetin I, Foidart JM, Miozzo M ve ark (2004) Fetal growth restriction: a workshop report. *Placenta*, 25:753-757
22. Chadha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J (2004) Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonat Med*, 9:357-369
23. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA (1992) Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol*, 80:1030-1038
24. Chauhan SP, Doherty DD, Magann EF (2004) Amniotic fluid index vs. single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 191:661-667
25. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R ve ark (1998) How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol*, 178:678-687
26. Chien PF, Owen P, Khan KS (2000) Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol*, 95:856-60
27. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S (2001) Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*, 108:830-834
28. Constanca M, Kelsey G, Reik W (2004) Resourceful imprinting. *Nature* 432:53-57
29. Cunningham FG, Kelsey G, Reik W (2004) Fetal growth disorders. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ (1997) *Fetal growth disorders. Williams obstetrics*. 21st ed. New York: Appleton and Lange, p. 743-764

- 30.Derks JB, Mulder EJ, Visser GH (1995) The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *BJOG*, 102:40-46
- 31.Dubiel M, Breborowicz GH, Marsal K ve ark (2000) Fetal adrenal and middle cerebral artery
32. Edwards A, Baker LS, Wallace EM (2002) Changes in fetoplacental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20:240-244
- 33.Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A (2005) Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*, 20:301-322
- 34.Figueroa R ve Maulik D (2006) Prenatal Therapy for Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49:308-319
- 35.Fowden AL ve Forhead AJ (2004) Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*, 127:515-526
- 36.Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A ve ark (2004) Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83:801-807
- 37.Gelbaya TA ve Nardo LG (2005) Customised fetal growth chart: A systematic review. *J Obstet Gynecol*, 25:445-450
- 38.Gluckman PD ve Hanson MA (2004) Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*, 9:419-425
- 39.Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC (2003) Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn*, 23:117-123
- 40.Hahnemann J ve Vejerslev L (1997) Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)-diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in cases contributing to EUROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn*, 17:801-20
- 41.Hales CN ve Barker DJ (2001) The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 60:5-20
- 42.Handwerger S ve Freemark M (2000) The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13:343-356
- 43.Haram K, Softeland E, Bukowski R (2006) Intrauterine growth restriction. *Int J Obstet Gynecol Obstet*, 93:5-12
- 44.Harding JE, Owens JA, Robinson JS (1992) Should we try to supplement the growth retarded fetus? A cautionary tale. *BJOG*, 99:707-710
- 45.Hollo O, Ruatawa P, Korhonen T ve ark (2002) Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156:179-187

- 46.Howley HE, Walker M, Rodger MA (2005) A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 192:694-708
- 47.Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I ve ark (2003) Hypoxia favours necrotic versus apoptotic trophoblast cell death during placentation. *Placenta*, 24:181-190
- 48.Huxley R, Owen CG, Whincup PH ve ark (2004) Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the “fetal origins” hypothesis. *JAMA*, 292:2755-2764
- 49.Isles AR ve Holland AJ (2005) Imprinted genes and mother-offspring interactions. *Hum Dev*, 81:73-77
- 50.Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ, ve ark (1995) Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler flow. *Am J Obstet Gynecol*, 172:518-525
- 51.Johnston LB, Clark AJL, Savage MO (2002) Genetic factors contributing to birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 86:2-3
- 52.Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P (2001) Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 17:416-420
- 53.Jansson T (2001) Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res*, 49:141-147
- 54.Kaaij MW, Struijk PC, Lotgering FK (1999) Accuracy of sonographic estimates of fetal weight in very small infants. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13:99-102
- 55.Kady SM ve Gardosi J (2004) Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 18:397-410
- 56.Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP (2003) Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann NY Acad Sci*, 997:150-157
- 57.Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF (1988) Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*, 82:83-90
- 58.Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW (1984) Low birth weight across generations. *JAMA*, 252:2423-2427
- 59.Kozer E, Cosetti AM, Boskovic R ve ark (2003) Effects of aspirin use on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol*, 68:70-84
- 60.Kramer MS ve Kakuma R (2003) Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Data base Syst Rev*:CD00032

- 61.Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH (1990) Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics*, 86:707-713
- 62.Krebs C, Macara LM, Leiser R, ve ark (1996) Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol*, 175:1534-1542
- 63.Laatikainen T, Raisanen IJ, Salminen KR (1988) Corticotropin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol*, 159:891-895
- 64.La Batide-Alanore A, Tregout D-A, Jaquet D, Bouyer J, Tired L (2002) Familial aggregation of fetal growth restriction in a cohort of 7822 term births between 1971 and 1985. *Ann Epidemiol*, 156:180-187
- 65.Lackman F, Capewell V, Richardson B ve ark (2001) The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus gestational age standards. *Am J Obstet Gynecol*, 184:946-953
- 66.Lee PD, Conover CA, Powell DR (1993) Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med*, 204:4-29
- 67.Leitch H, Egarter C, Husslein P ve ark (1997) A meta-analysis of low dose aspirin in prevention of intrauterine growth retardation. *BJOG*, 104:450-459
- 68.Lin CC, Su SJ, River LP (1991) Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcomes between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol*, 164:1535-1541
- 69.Long PA, Abell DA, Beischer NA (1980) Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol*, 87:13-18
- 70.Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P ve ark (1996) Structural analysis of placental tissue in growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta*, 17:37-48.