

Novorođenče s intrauterinim zastojem u rastu

Mihaljević, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:870282>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mia Mihaljević

Novorođenče s intrauterinim zastojem u rastu

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju, Klinici za pedijatriju KBC-a Rebro i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Nade Sindičić Dessardo i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica

AERDF – engl. *absent and reverse end diastolic flow*, hrv. odsutan i obrnut protok na kraju dijastole

AGA – engl. *average for gestational age*, hrv. normalan za gestacijsku dob

CMV – citomegalovirus

CPR – engl. *cerebroplacental ratio*, hrv. cerebroplacentalni omjer

CTG – engl. *cardiotocography*, hrv. kardiokografija

DM2 - dijabetes melitus tip 2

FOAD – engl. *fetal origins of adult disease*, hrv. fetalno progiriranje kronične bolesti

FVM – fetalna vaskularna malperfuzija

HIV – engl. *human immunodeficiency virus*, hrv. virus humane imunodeficijencije

HSV – herpes simplex virus

IGF-1 - engl. *insulin like growth factor 1*, hrv. inzulinu sličan faktor rasta 1

IGFBP-4 – engl. *insuline-like growth factor binding protein-4*, hrv. peptid koji veže faktor rasta sličan inzulinu 4

IUGR - engl. *intrauterine growth restriction*, hrv. intrauterini zastoj u rastu

KČS – kucanje čedinjeg srca

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LGA – engl. *large for gestational age*, hrv. velik za gestacijsku dob

MVM – maternalna vaskularna malperfuzija

NEK – narkotizirajući enterokolitis

NST – engl. *non-stress test*, hrv. kardiokografija bez opterećenja

PAPP-A – engl. *pregnancy associated plasma protein A*, hrv. trudnički plazmatski protein A

PI – ponderalni indeks

ROP – engl. *retinopathy of prematurity*, hrv. retinopatija nedonoščadi

SGA – engl. *small for gestational age*, hrv. malen za gestacijsku dob

TORCH - engl. (*T*)*oxoplasmosis*, (*O*)*ther*, (*R*)*ubella*, (*C*)*ytomegalovirus*, and (*H*)*erpes Simplex*, hrv. toksoplazmoza, ostali, rubeola, citomegalovirus, herpes virus

VEGF – engl. *vascular endotel growth factor 2*, hrv. vaskularni endotelni čimbenik rasta 2

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

VZV- varicela zoster virus

SAŽETAK

Naslov: Novorođenče s intrauterinim zastojem u rastu

Autor: Mia Mihaljević

Intrauterini zastoj u rastu (IUGR, *engl.- intrauterine growth restriction*) jedan je od značajnih uzroka perinatalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. Najveća pojavnost zastoja u rastu bilježi se u zemljama u razvoju zbog socio-ekonomskih čimbenika koji direktno utječu na prehranu i životne uvjete majki. IUGR se može definirati kao nemogućnost fetusa da ostvari svoj intrinzični potencijal za rast. Kako je intrinzični potencijal za rast nekog djeteta teško procijeniti, u praksi se IUGR najčešće definira tjelesnom masom novorođenog djeteta ispod 10. percentilne krivulje specifične za dob, spol, partitet majke i etničku pripadnost ili dvije standardne devijacije ispod prosječne mase za gestacijsku dob. Fetalni rast i razvoj ovisan je o brojnim čimbenicima koji se mogu podijeliti na genetski potencijal za rast fetusa i potporu fetalnog rasta koju čini uteroplacentalni prijenos hranjivih tvari i kisika. Upravo je gubitak potpore rastu, odnosno nesrazmjer između potreba fetusa i funkcije posteljice najčešća etiologija intrauterinog zastoja u rastu. Osnovna metoda praćenja rasta fetusa *in utero* je fetalna biometrija. Fetus se na nepovoljne intrauterine uvjete prilagođava promjenama u kardiovaskularnom, metaboličkom i endokrinom sustavu. Rane postnatalne komplikacije IUGR-a su perinatalna asfiksija, hipotermija, hipoglikemija, hipokalcemija, policitemija, žutica, poteškoće s hranjenjem i nekrotizirajući enterokolitis. Djeca rođena s IUGR-om češće obolijevaju od kroničnih kardiovaskularnih, metaboličkih, bubrežnih, neuroloških i respiratornih bolesti tijekom života, što se objašnjava Barkerovom teorijom fetalnog programiranja. Prema toj teoriji epigenetske promjene nastale prenatalno čine podlogu za razvoj kroničnih bolesti. Trenutno se istražuje učinkovitost brojnih lijekova i dodataka prehrani u poboljšanju prenatalnog i postnatalnog rasta kod IUGR. Za sada u poboljšanju kliničkih ishoda, u slučajevima visokorizičnih trudnoća, najveću korist ima prenatalna primjena kortikosteroida

Ključne riječi: intrauterini zastoj u rastu (IUGR), insuficijencija posteljice, novorođenče, fetalno programiranje

SUMMARY

Title: Newborn with intrauterine growth restriction

Author: Mia Mihaljević

Intrauterine growth restriction (IUGR) is a frequent complication of pregnancy and is one of the major causes of perinatal and neonatal mortality and morbidity. The highest incidence of IUGR is recorded in developing countries conditioned by socioeconomic factors that directly affect mother's nutrition and living conditions. IUGR is often defined as the inability of the fetus to reach its intrinsic growth potential. As it is hard to define the intrinsic growth potential of a fetus, in practice, IUGR is most often defined as body weight of a newborn child that is below the 10th percentile of an ethnic and seks-specific birth weight for a specific gestational age, or the birth weight that is less than 2 standard deviations below the mean. Fetal growth and development depend on several factors that can be divided into the genetic potential for fetal growth and the fetal growth support provided by the uteroplacental transfer of nutrients and oxygen. The most common etiology of intrauterine growth restriction is the loss of growth support, which occurs because of the disproportion between the needs of the fetus and the function of the placenta. The loss of placental functions is called placental insufficiency and is most often caused by disturbed placentation. The basic method of monitoring fetal growth in utero is fetal biometry. The fetus adapts to the adverse intrauterine environment with changes in the cardiovascular, metabolic, and endocrine systems. Early postnatal complications of IUGR include hypoglycemia, hypothermia, polycythemia, perinatal asphyxia, necrotizing enterocolitis, and others. Children who survive IUGR have a higher risk of developing cardiovascular, metabolic, renal, neurological, and respiratory diseases in adulthood, which is explained by the Barker's theory of the fetal origin of adult disease. According to this theory, epigenetic changes created prenatally form the basis for the development of chronic diseases. Numerous drugs and nutritional supplements that are currently in clinical trials show potential improvement of prenatal and postnatal growth in IUGR. The greatest benefits in the prevention of growth restriction postnatal complications were shown using corticosteroids in high-risk pregnancies.

Keywords: intrauterine growth restriction (IUGR), placental insufficiency, newborn, fetal programming

Sadržaj

Popis i objašnjenje kratica

SAŽETAK

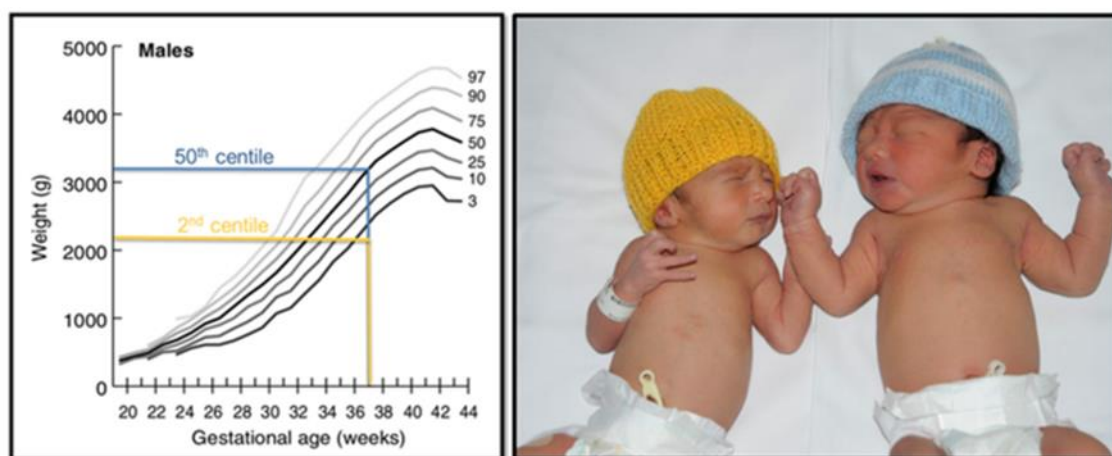
SUMMARY

1. Uvod.....	1
2. Povijest.....	2
3. Definicija.....	3
3.1. Podjela IUGR.....	5
4. Epidemiologija.....	7
5. Fiziologija fetalnog rasta.....	8
5.1. Čimbenici fetalnog rasta.....	8
6. Etiologija.....	10
6.1. Primarno fetalni čimbenici IUGR.....	10
6.2. Primarno majčini čimbenici IUGR.....	10
6.3. Uteroplacentalni čimbenici IUGR.....	12
6.3.1. Insuficijencija posteljice.....	13
7. Praćenje fetalnog rasta i nadzor ugroženog fetusa.....	15
7.1. Fetalna biometrija.....	15
7.2. Nadzor ugroženog fetusa.....	16
7.2.1. Kardiotokografija.....	16
7.2.2. Biofizički profil.....	17
7.2.3. Ultrazvučni dopplerski protoci.....	17
7.2.4. Amnioskopija.....	18
7.2.5. Amniocenteza.....	18
7.2.6. Kordocenteza.....	18
7.2.7. Fetalna pH-metrija.....	19
7.3. Odluka o dovršenju trudnoće.....	19
8. Postnatalne komplikacije.....	20
8.1. Rane postnatalne komplikacije IUGR.....	20
8.2. Barkerova hipoteza i fetalno programiranje bolesti u odrasloj dobi.....	22
8.3. Kardiovaskularne bolesti i metabolički sindrom.....	24
8.4. Bolesti bubrega.....	25
8.5. Razvoj pluća.....	26
8.6. Neurološki i kognitivni razvoj.....	27

9. Terapija i prevencija.....	28
10. Zaključak.....	30
11. Zahvale	31
Popis literature.....	32
Životopis.....	38

1.Uvod

Intrauterini zastoj u rastu (IUGR, *engl.- intrauterine growth restriction*) stanje je kod kojeg fetus ne uspijeva postići svoj intrinzični potencijal za rast. Uzroci su brojni i kompleksni, a prema etiologiji mogu biti placentalni, fetalni i majčini (1). Jedan je od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta, morbiditeta i prijevremenih poroda. Komplikacije IUGR se mogu manifestirati neposredno nakon porođaja ili kasnije tijekom života. IUGR zahvaća otprilike 6 % svih trudnoća, a identificira se u oko 50% mrtvorodenih fetusa bez malformacija. Asfiksija, hipoglikemija, policitemija, nekrotizirajući enterokolitis (NEK) i druge rane postnatalne komplikacije češće ugrožavaju novorođenčad s IUGR-om. Iako većina novorođenčadi s IUGR-om relativno brzo nadoknadi tjelesnu masu, kombinacija intrauterino usporenog rasta i postnatalno ubrzanog rasta (*eng. catch up growth*) čini ih podložnijima razvoju kroničnih metaboličkih, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti tijekom daljnjeg života. Iz navedenog proizlazi da je adekvatan intrauterini razvoj jedan od preduvjeta za dugoročno zdravlje (2,3).



Slika 1. Primjer IUGR-a, novorođenče s intrauterinim zastojem u rastu koje svojom masom zauzima mjesto na 2. percentilnoj krivulji (novorođenče s žutom kapicom), i novorođenče normalne mase za gestacijsku dob (novorođenče s plavom kapicom). Preuzeto od Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol* (2019) (4).

2. Povijest

Prva ultrazvučna snimka fetusa objavljena je 1958. godine. Prije toga, bilo je gotovo nemoguće pratiti intrauterinirazvoj fetusa. Do sredine dvadesetog stoljeća termin nezrelo novorođenče korišten je za svu djecu koja su rođena s tjelesnom masom manjom od 2500g. Tek 1960-ih zapaža se kako se neka novorođenčad rađa s manjom porodnom masom nego što je očekivano za gestacijsku dob. Ultrazvuk se implementirao u praksi praćenja trudnoće čak 20 godina nakon prve UZV snimke fetusa. Standardne fetalne biometričke mjere za biparijetalni promjer, opseg glave, opseg abdomena i duljinu femura definirane su 1980.-ih. Te vrijednosti se uvrštavaju u posebne jednadžbe na temelju kojih se procjenjuje masa fetusa (5).

Uvriježeno mišljenje da što je novorođenče veće i teže to je trudnoća dulje trajala mijenja se sredinom 20. stoljeća kada opstetričari uočavaju kako novorođenče težine i do 4000g može imati svega 34 tjedna gestacije. Preokretu u poimanju fetalnog rasta doprinio je ponajviše škotski liječnik Thomson koji je 1951. godine izradio prve krivulje fetalnog rasta za područje u Aberdenu, Škotska (6). Značajan doprinos u praćenju fetalnog rasta dala je i američka pedijatričarka Lula Lubchenco (7). Zanimljivo je kako su krivulje rasta za novorođenčad područja Denvera u Coloradu, SAD, koje je ona izradila bile znatno niže nego krivulje drugih pripadnika indoeuropske populacije, što se pripisuje velikoj nadmorskoj visini na kojoj se Denver nalazi. Nadalje, boljem razumijevanju rasta ploda pridonio je njemački liječnik Grunewald koji je prvi definirao pojmove "genetski potencijal" za rast i "stečena potpora za rast" (8). Autori prvih hrvatskih krivulja fetalnog rasta bili su Dražančić, Pevec-Stupar i Kern. Izrađene su 1982. godine na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb (9).

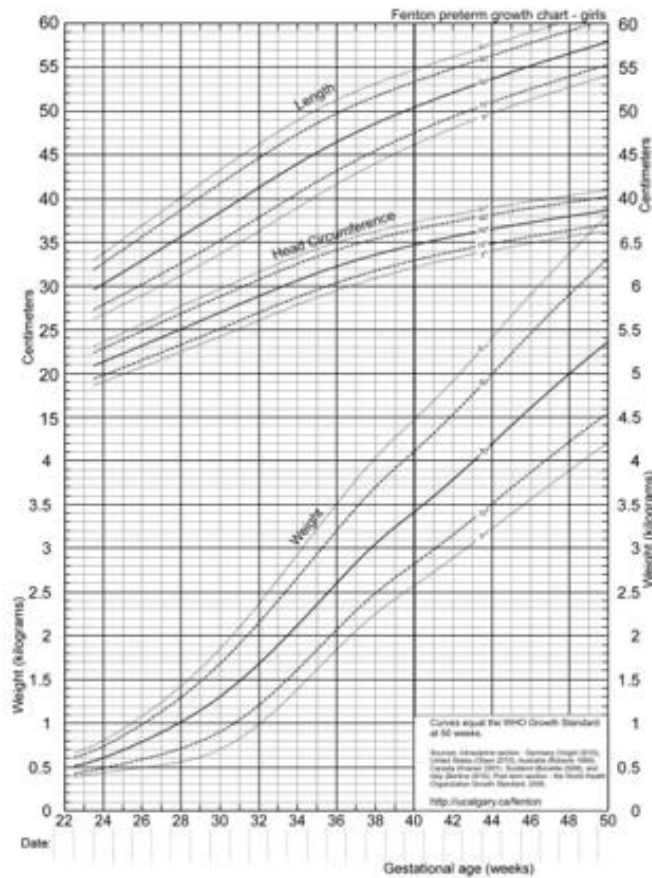
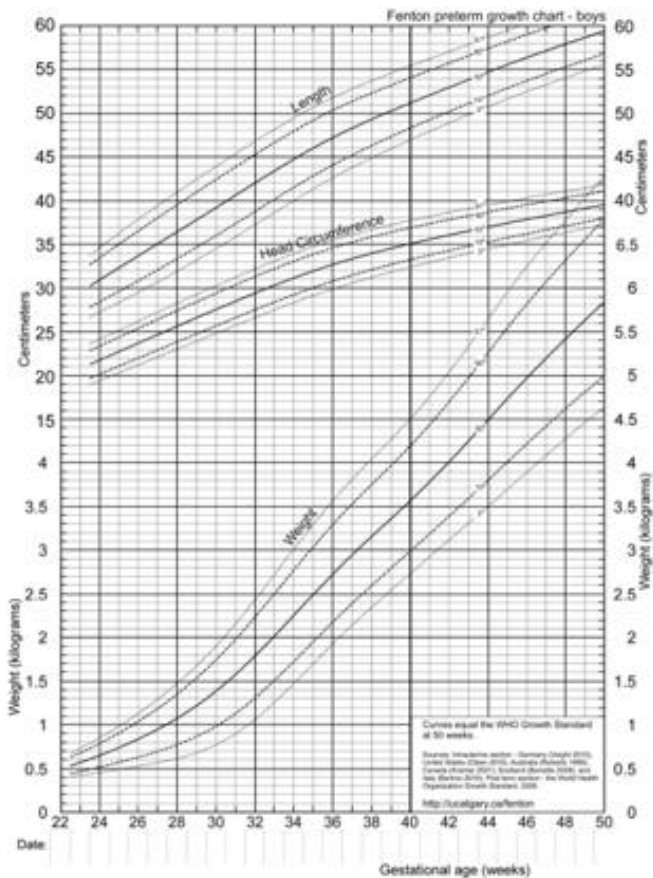
3. Definicija

Intrauterini zastoj u rastu se najčešće definira porodnom masom koja je manja od 10. percentile za dob. Kao granica se može uzeti vrijednost koja je niža za dvije standardne devijacije za određenu dob, spol i partitet (10). Prema dogovoru, novorođenčad mase manje od 10. percentile su mala za gestacijsku dob (SGA, *engl.- small for gestational age*). Ako je masa novorođečeta između 10. i 90. percentile ono je normalno za gestacijsku dob (AGA, *engl.- average for gestational age*), a ako je veća od 90. percentile onda je veliko za gestacijsku dob (LGA, *engl.- large for gestational age*). Bitno je naglasiti kako je IUGR kao pojam širi od SGA, obzirom na to da su neka djeca konstitucijski "malena". S druge strane fetus koji je s 36 tjedana dosegnuo masu od 3200g i tada doživio zastoj u rastu će se roditi s 40 tjedana i masom od npr. 3300g te se on svojom tjelesnom masom neće naći ispod 10. percentile (9).

Percentilne krivulje su najjednostavniji način praćenja tjelesne težine i duljine (kasnije visine) djeteta. Krivulje prirasta mase, duljine i opsega glave rade se na temelju statistički obrađenih podataka velikog broja djece, tako da se tjelesna masa ili duljina djeteta uspoređuje s odgovarajućim mjerama skupine zdrave djece iste populacije. Mjere su obično izražene u obliku grafikona na kojima je ucrtana krivulja rasta koja spaja točke prosječne mase/duljine za određenu dob. Na grafikonu su obično prikazane i krivulje koje statističke varijacije duljine i mase za dob (11). U svijetu se koriste različite percentilne krivulje. Uzorak na temelju kojeg se izrađuju krivulje mora se sastojati od pripadnika iste etničke skupine, te se i primjenjivati na toj etničkoj skupini obzirom na velike razlike među pripadnicima različitih narodnosti. Prema Hytten-u i Leitch-u prosječna težina novorođenčadi indoeuropske populacije je 3300g, u južnoj Indiji 2700g a u skupini afričkih Pigmejaca oko 2635g. Razlika u rastu postoji po spolu te paritetu majke, pa su tako muška djeca u prosijeku teža od ženske za oko 150g, a djeca višerotkinja su prosječno 100-150g teža od djece prvotkinja (9).

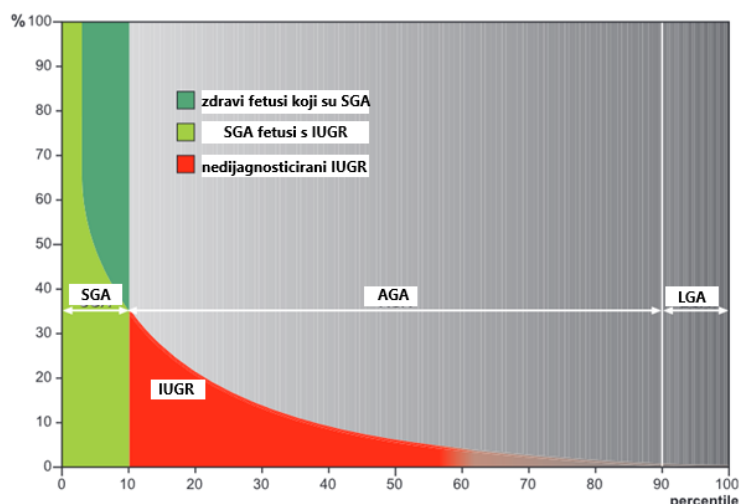
Fentonove krivulje rasta su jedne od često korištenih (Slika 2). Standardizirane su od strane Svjetske zdravstvene organizacije, a razvijene su na temelju podataka nekoliko studija. Fentonove krivulje su posebno korisne za praćenje porasta tjelesne mase prijevremeno rođene djece. Postnatalni rast uspoređuje se s intrauterinim rastom za istu gestacijsku dob (12).

Z vrijednost izražava odstupanje vrijednosti koja se promatra od srednje vrijednosti populacije specifične za dob. Odnosno Z vrijednost opisuje koliko se standardnih devijacija zadana vrijednost nalazi iznad ili ispod prosječne vrijednosti populacije. Z vrijednost je definirana kao $Z = (x - \mu) / \sigma$, gdje je x mjerena vrijednost, μ srednja vrijednost populacije, a σ standardna devijacija populacije. Z-vrijednost iznad prosjeka populacije ima pozitivnu vrijednost, a ispod prosjeka negativnu (13).



Slika 2. Revidirane Fentonove krivulje rasta za prijevremeno rođenu žensku i mušku novorođenčad. Preuzeto od Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. (2013) (12)

Kako je prije navedeno, prilikom korištenja percentilnih krivulja fetalnog rasta postoji opasnost od neispravnog klasificiranja novorođenčadi koja su SGA kao IUGR i obrnuto (Slika 3). Stoga se u definiranju IUGR koristi i ponderalni indeks. Ponderalni indeks (PI) je indeks tjelesne mase koji se računa kao (porodna masa u gramima/tjelesna duljina u cm^3) x 100. PI je neovisan o etničkoj pripadnosti, spolu i paritetu majke zbog čega je precizniji u definiranju IUGR od same porodne mase. PI ispod 10 percentile indikator je fetalne malnutricije a manji od 3 teškog fetalnog gladovanja (2).



Slika 3. Shematski prikaz razlike između IUGR i SGA. Svijetlozeleno područje predstavlja fetuse koji su SGA i ispravno su dijagnosticirani kao IUGR. Tamnozeleno područje predstavlja zdrave fetuse koji su mali za gestacijsku dob ali su neispravno dijagnosticirani kao IUGR. Crveno područje predstavlja fetuse s IUGR koji nisu dijagnosticirani jer su svojom masom normalni za gestacijsku dob. Preuzeto od Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Maternal-Fetal Medicine* (2022) (1).

3.1. Podjela IUGR

IUGR se može podijeliti u dva osnovna oblika: simetrični i asimetrični. Simetrično usporeni rast može nastati kao posljedica intrinzično niskog potencijala za rast (npr. pripadnost nekoj etničkoj populaciji ili konstitucijski jako mršava majka) te takvo novorođenče može biti potpuno zdravo. Druga mogućnost je da je zastoj u rastu uzrokovan djelovanjem štetnih čimbenika (npr. virusne infekcije ili zračenja) u ranim stadijima fetalnog razvoja. Kod simetričnog IUGR podjednako su smanjeni tjelesna masa, duljina i opseg glave fetusa, što je posljedica smanjenja broja stanica odnosno hipoplazije.

Asimetrični oblik IUGR uzrokovan je prije svega insuficijencijom posteljice i narušenim transplacentarnim prijenosom hranjivih tvari i kisika. Takvo novorođenče je mršavo, bez masnog tkiva ali normalne tjelesne duljine i opsega glave (9). Glavne kliničke osobine novorođenčeta s asimetričnim intrauterinim zastojem u rastu su (Slika 4):

- Glava je velika u usporedbi s ostatkom tijela
- Velika i široka velika fontanela (usporeno sazrijevanje plosnatih kostiju)

- Nedostatak bukalnog masnog tkiva, slabo razvijena mišićna masa, oskudno potkožno masno tkivo
- Malen abdomen i tanaka pupčana vrpca
- Suha i tanka koža, dugi nokti na prstićima
- Velike šake i stopala u usporedbi s ostatkom tijela
- Više od tri nabora kože u području vrata, pazuha, interskapularnog i glutealnog područja
- Slabije razvijena mamila i vanjski ženski spolni organi
- Iritabilnost (14)



Slika 4. Kliničke osobine novorođenčeta s asimetričnim IUGR neposredno nakon poroda. Vidljiv je gubitak masnog tkiva po cijelom tijelu, kožni nabori, izražena rebra te velike šake, stopala i glavicu u usporedbi s ostatkom tijela. Preuzeto od Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr (2016) (14).

4. Epidemiologija

Budući da ne postoje opće prihvaćeni dijagnostički kriteriji za IUGR njegova incidencija u određenoj populaciji uvelike ovisi o kriterijima koji se primjenjuju u toj specifičnoj populaciji. Procijenjena učestalost fetalnog zastoja u rastu u razvijenim zemljama je između 3 i 9%, dok se te vrijednosti za trudnoće u zemljama niskog socioekonomskog statusa kreću oko 25% (5). 75% sve novorođenčadi s IUGR-om se rađa u Aziji, a na drugom i trećem mjestu su Afrika i Južna Amerika. Veliku dijagnostičku prepreku u postavljanju dijagnoze IUGR-a u nerazvijenim zemljama predstavlja neredovito kontroliranje trudnica se gestacijska dob djeteta ne može pravilno procijeniti te se na temelju porodne mase djeteta ne može odrediti je li došlo do zastoja u rastu ili nije. Posljedično se SGA često uzima kao ekvivalent IUGR. SGA se javlja u oko 10% trudnoća i samo se djelomično preklapa s incidencijom IUGR (5). U Republici Hrvatskoj se prema podacima iz 2011. godine 5,063% novorođenčadi rađa s tjelesnom masom manjom od 2500 grama, a rani neonatalni mortalitet za tu skupinu iznosi 39,5 promila (11).

5. Fiziologija fetalnog rasta

Intrauterini fetalni rast se odvija kroz tri faze. Prva faza je faza stanične hiperplazije, od začeća do 16. tjedna gestacije. Period između 16. i 32. tjedna gestacije obilježen je kombinacijom stanične hiperplazije i hipertrofije. U posljednjoj fazi od 32. tjedna do poroda fetalni rast se događa na račun stanične hipertrofije, te je u tom periodu posebno značajan porast mišićne mase i mase masnog tkiva. Zbog razlika u procesima koji se odvijaju tokom različitih faza fetalnog razvoja, vrijeme u kojem djeluje čimbenik zastoja u rastu od velikog je značaja i u velikoj mjeri određuje vrstu IUGR-a (15). Prema tome, IUGR se dijeli na rani i kasni. Rani intrauterini zastoj u rastu je onaj koji se dijagnosticira \leq 32. tjedna gestacije i vezan je uz težu kliničku sliku i lošiji ishod. Najčešći uzrok je rano nastala insuficijencija placente (4). Fetusi s ranim zastojem nose veći rizik prijevremenog poroda, novorođenačkog morbiditeta i mortaliteta. U do 50% slučajeva rani IUGR je vezan uz preeklampsiju. Kasni intrauterini zastoj u rastu dijagnosticira se $>$ 32. tjedna gestacije, češći je, prezentira se blažom kliničkom slikom i manifestira se najčešće asimetričnom slikom zastoja u rastu (16).

5.1. Čimbenici fetalnog rasta

Rast ploda *in utero* ovisi o genetskim čimbenicima opskrbi hranjivim tvarima i kisikom putem posteljice, endokrinim čimbenicima i čimbenicima okoline. Čimbenici fetalnog rasta mogu se još podijeliti i na genetske čimbenike, odnosno genetski potencijal za rast i stečene tzv. potporu rastu (10). Prema Gruenwladu potencijal za rast je intrinzični, te kao takav može biti nasljedno nizak (zbog rasne ili etničke pripadnosti) ili može biti nizak kao posljedica nepovoljnih vanjskih utjecaja na embrionalno tkivo (npr. virusne infekcije) (9).

Drugi bitan genski čimbenik je spol. Poznato je kako dječaci dosežu veću porođajnu masu u usporedbi s djevojčicama (10).

Potporu fetalnom rastu čini transplacentarni prijenos hranjivih tvari i kisika. U tom kontekstu rast i razvoj fetusa izravno je ovisan i o funkciji posteljice. Grunwald je gubitak funkcije posteljice, prvenstveno u slučajevima hipertenzije i koagulacijskih bolesti majke, nazvao insuficijencijom placente (9).

Ljudska placenta je hemokorionska, što znači da je fetalni trofoblast placentarnih resica u direktnom kontaktu s krvlju majke. Upravo takva neposredna blizina krvnog optoka majke i ploda omogućava direktnu izmjenu otopljenih tvari i plinova. Kako trudnoća napreduje, tako se placenta svojom građom prilagođava na sve veće potrebe fetusa (16).

Hemokorionska membrana je polupropusna membrana koja selektivno omogućuje prelazak tvari. Njena najvažnija uloga je izmjena tvari i plinova između majčine krvi u intraviloznom prostoru i fetalne krvi u krvnim žilama resica. Stoga su uteroplacentarni krvotok i površina resica najbitniji uteroplacentalni čimbenici fetalnog rasta. Preko placentarne membrane iz majčine krvi u fetalnu ulaze hranjive tvari kao što su glukoza, aminokiseline, lipidi, slobodne masne kiseline, vitamini, male količine majčina kolesterola, triglicerida te bjelančevina transferin. Također se prenose i voda, elektroliti, kisik i majčina protutijela (imunoglobulin G i transkobalamin II). Iz fetalne u majčinu krv prelaze produkti fetalnog metabolizma (ureja, mokraćna kiselina, bilirubin) te ugljikov dioksid. Placenta ima i metaboličku (sinteza kolesterola, glikogena i masnih kiselina) i endokrinu funkciju (10).

Inzulin, IGF-I (IGF-I. *engl.- insuline like growth factor 1*), VIP (vazoaktivni intestinalni peptid), glukokortikoidi i PAPP-A (PAPP-A, *engl.- pregnancy associated plasma protein-A*) su hormoni sa značajnom ulogom u razvoju ploda. Inzulin potiče stanice na unos glukoze, smanjuje katabolizam proteina te posjeduje mitogeni učinak čime potiče staničnu proliferaciju. U nedostatku inzulina dolazi do zastoja u fetalnom rastu zbog nemogućnosti stanica da iskoriste hranjive tvari. IGF-I je hormon ovisan o glukozi, a njegova uloga je poticanje staničnog rasta i proliferacije te prijenos glukoze i aminokiselina preko placentarne barijere. Osim toga ima bitnu ulogu u rastu i razvoju mozga, potiče mijelinizaciju i hiperplaziju neurona (17). VIP ima bitnu ulogu u razvoj fetalnog mozga, ali i cijelog tijela (14). Glukokortikoidi imaju značajnu ulogu u razvoju i sazrijevanju fetalnih organa, dok je njihova uloga u samom rastu manje značajna. PAPP-A je hormon koji se luči iz decidue u majčinu cirkulaciju. On veže hormon IGFBP-4 (IGFBP-4, *engl.-Insulin-like growth factor-binding protein 4*) koji djeluje kao inhibitor funkcije IGF-I. PAPP-A na taj način potiče djelovanje IGF-a i sve njegove funkcije kojima doprinosi fetalnom rastu. Hormon rasta, koji je glavni hormonski regulator postnatalnog rasta, nema značajnu ulogu u prenatalnom razdoblju (14,18).

Miomi i anomalije uterusa smanjujući prostor za rast mogu kompromitirati rast fetusa (10).

6. Etiologija

Čimbenici IUGR se u grubo mogu podijeliti na primarno fetalne, majčine i uteroplacentalne (10).

6.1. Primarno fetalni čimbenici IUGR

Kromosomske anomalije, genetički sindromi i kongenitalne infekcije najčešći su uzroci primarno fetalne etiologije IUGR-a (19). Kromosomske anomalije su najzastupljenije i prisutne su u oko 19 % fetusa sa zastojem u rastu. Zastoj u rastu je stoga jedan od glavnih obilježja aneuploidija, trisomija 13 i 18. Genopatije koje su obilježene intrauterinim zastojem u rastu su na Williams–Beuren sindrom i Cri-du-chat sindrom. Monogenske bolesti kao Noonan sindrom, ahondroplazija i hipohondroplazija ili poremećaji DNA metilacije kao što je Silver–Russel sindrom također su praćeni fetalnim zastojem u rastu (20).

U oko 5% slučajeva do IUGR-a dolazi zbog kongenitalnih infekcija uzrokovanih protozoama i virusima. Najčešći uzročnici su *Toxoplasma gondii*, virus rubeole, citomegalovirus, herpes simplex virus, varicella zoster virus i virus humane imunodeficijencije (21).

6.2. Primarno majčini čimbenici IUGR

Starija dob majke (>35 godina) nosi povećani rizik od pojave IUGR. Trudnice starije od 35 godina nose 26.5% veći rizik za razvoj IUGR u usporedbi s trudnicama mlađim od 35. godina. Sa starenjem slabi funkcija endotela, raste aktivnost simpatikusa i smanjuje se vaskularna popustljivost što zajedno doprinosi povećanom otporu protoku krvi u krvnim žilama maternice i razvoju hipertenzije (22).

Višeploidne trudnoće za održanje normalnog rasta svih plodova, zahtijevaju veću nutritivnu i metaboličku opskrbu u odnosu na jedнопloidne trudnoće. Krivulje rasta oba fetusa, ako govorimo o blizanačkoj trudnoći, su slične do određene gestacijske dobi. Nerijetko jedan fetus može početi zaostajati u rastu, obično između 30 i 32. tjedna trudnoće. Rast je ovisan i o korionicitetu. Što je broj plodova veći, to je veća vjerojatnost da će se ovakav zastoj javiti ranije. Diskordirani rast blizanaca koji nastupa prije 30. tjedna gestacije može biti vezan uz fetu-fetalnu transfuziju. Javlja se kod

monokorionskih blizanaca, uzrok su patološke žilne anastomoze u posteljici koje jednog blizanca opskrbljuju s premalo, a drugog s previše krvi (23).

Kronične bolesti majke (šećerna bolest, kronična hipertenzija, bubrežna insuficijencija i autoimune bolesti) ili bolesti koje se javljaju u trudnoći kao preeklampsija mogu uzrokovati vaskulopatije i smanjen uteroplacentalni protok krvi. Posljedično, može doći do zastoja u fetalnom rastu (10).

Brojna istraživanja su pokazala kako je uteroplacentalni krvotok smanjen u trudnoćama koje su komplicirane kroničnom hipertenzijom. Kronične vaskularne bolesti majke su tako uzrok 25% do 30% IUGR-a (24). Iako točan mehanizam nastanka preeklampsije i IUGR-a često ostaje nerazjašnjen, poznato je da su oba stanja obilježena patološkom placentacijom koja vodi u neadekvatnu uteroplacentalnu opskrbu krvlju i ishemiju. Malperfuzija i placentalna ishemija potiču endotelnu disfunkciju i na taj način aktiviraju koagulacijski sustav. Upravo se na toj hipotezi temelji primjena antiagregacijske terapije u prevenciji preeklampsije i IUGR-a (25).

Nasljedne i stečene trombofilije povećavaju opasnost od razvoja trombotičkih lezija posteljice. Mutacija gena za faktor 5 Lieden i mutacija gena za protrombin povećavaju rizik za IUGR (2). Autoimune bolesti kao što su antifosfolipidni sindrom i sistemski eritematozni lupus dovode do kronične upale resica posteljice (kronični vilitis) i posljedične vaskulopatije.

Teška anemija majke, cijanotične srčane greške, kronične bolesti pluća (astma, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) smanjuju koncentraciju kisika kako u majčinoj tako i u fetalnoj cirkulaciji čime mogu uzrokovati zastoj u rastu (10).

Korioamnitis jedan je od bitnih uzroka fetalnog zastoja u rastu, a vezan je uz prijevremenu rupturu plodovih ovoja i prijevremeni porod (20).

Životni stil majke je bitna determinanta fetalnog razvoja i ishoda trudnoće. Posteljica se razvija i u perikonceptijskom razdoblju te loše životne navike kao što su pušenje, konzumacija alkohola i loša prehrana direktno utječu na razvoj posteljice (26).

Poznato je da trudnice koje puše imaju veći rizik roditi dijete sa zastojem u rastu. Nikotin i kotinin, metabolički produkt nikotina, imaju mogućnost prelaska placentalne barijere s izravnim toksičnim učinkom na fetus. Nikotin je po svojim svojstvima vazokonstriktor. Pušenje u trudnoći tako dovodi do vazokonstrukcije intrauterinih žila i smanjuje dopremu kisika fetusu što može ograničiti njegov rast (27).

Izloženost alkoholu tijekom trudnoće ima ozbiljne posljedice na rast i razvoj fetusa i ishod trudnoće. Alkohol djeluje kao teratogen i uzrokuje fetalni alkoholni sindrom, koji je između ostalog vezan uz zastoj u fetalnom rastu (28).

Marihuana je najčešće korištena psihoaktivna tvar, kako u općoj populaciji tako i među trudnicama. Istraživanja su pokazala kako konzumacija marihuane tijekom trudnoće dovodi do povećanog rizika od IUGR-a te drugih razvojnih odstupanja. Kokain povećava vjerojatnost prijevremenog poroda, male porodne težine, smanjenog opsega glave i IUGR (29).

Izloženost zagađenom zraku može imati značajan utjecaj na pojavnost IUGR. Nakon napada na Svjetski trgovački centar 11. rujna 2001. u New Yorku provedeno je istraživanje na 182 trudnica koje su se tog dana našle u neposrednoj blizini događaja. Analize zraka nakon nesreće pokazale su povišene koncentracije mnogih za zdravlje štetnih tvari. Zamijećena je dva puta veća učestalost SGA među trudnicama koje su bile izložene zagađenju zraka u odnosu na opću populaciju (30,31).

Neuhranjenost majki problem je koji se često sreće u zemljama u razvoju, ali i u zapadnom svijetu. Animalni modeli su pokazali da malnutricija za vrijeme trudnoće, ali i prije začeća utječe na produkciju IGF-I što može kompromitirati normalan rast fetusa (32). Utjecaj majčine pothranjenosti na razvoj fetusa ovisi o težini pothranjenosti i tromjesečju u kojem je majka bila izložena gladovanju. Malnutricija utječe na razvoj posteljice, fetalno programiranje i rast fetusa (24). U slučaju gladovanja majke početkom trudnoće dolazi do kompenzacijskih promjena kao što su povećanje mase i površine posteljice i transplacentarnog prijenosa nutrijenata. Ukoliko se pak izloženost gladovanju trudnice nastavi u daljnjem tijeku doći do smanjenja mase i površine posteljice sa smanjenim transplacentarnim prijenosom nutrijenata i posljedičnim IUGR-om (32).

6.3. Uteroplacentalni čimbenici IUGR

Tijekom trudnoće plod je u potpunosti ovisan o placenti. Placenta i embrionalne ovojnice su fetalnog podrijetla te su genetički identične fetusu. Razvoj posteljice započinje razvojem i implantacijom blastociste. Ključni događaji u razvoju posteljice su diferencijacija trofoblasta, razvoj korionskih resica, invazija krvnih žila endometrija i na koncu vaskulogeneza i angiogeneza posteljice (10). Zrela placenta je diskoidan organ, prosječnog promjera 22cm, debela 2,5 cm i teška 500g. Površinu posteljice čine korionska ploča na fetalnoj strani a na njoj je smještena pupčana vrpca i bazalna ploča koja se naslanja na endometriju. Između ove dvije ploče je intervilozni prostor i korionske resice (33). Posteljica ima jedinstvenu vaskularnu strukturu. Ona prima krv od majke i ploda te formira dva odvojena cirkulacijska sustava: uteroplacentalni i fetoplacentalni. Krv majke i ploda se pri tome ne miješaju, a mjesto izmjene hranjivih tvari i kisika su terminalne resice. Majčina krv ulazi u intravilozne prostore putem spiralnih arterija. Hemokorionska membrana dijeli majčinu cirkulaciju od fetalne. Dvije umbilikalne arterije uklanjaju deoksigeniranu krv i produkte fetalnog

metabolizma iz krvi fetusa i usmjeravaju je prema placenti i dalje u majčin krvotok. Umbilikalna vena opskrbljuje fetalnu cirkulaciju kisikom i nutrijentima (34).

Svaki nesrazmjer između nutritivskih i respiracijskih potreba fetusa s jedne strane i kapaciteta posteljice s druge strane može rezultirati zastojem u fetalnom rastu. Do IUGR-a će doći u slučaju znatne redukcije funkcije posteljice, i do 25%. Najčešća stanja koja narušavaju funkciju posteljice su kronična abrupcija posteljice, upalna stanja, infarkti, tromboze fetoplacentalnih i uteroplacentalnih krvnih žila i/ili intraviloznih prostora, kronične infekcije, abnormalnosti uteroplacentalne cirkulacije i hipoplazija resica te pervilozni fibrinski depoziti (10).

Obzirom na to jesu li fetalnog ili majčinog podrijetla, patologije posteljice se dijele na maternalnu vaskularnu malperfuziju (MVM) i fetalnu vaskularnu malperfuziju (FVM) (1). MVM nastaje kao posljedica neadekvatnog remodeliranja spiralnih arterija u ranoj trudnoći (35). FVM najčešće nastaje sekundarno kao posljedica kronične parcijalne ili rekurentne opstrukcije pupčane vrpce koja stvara područja fokalne ishemije distalnog viloznog stabla. Opstrukcija pupčane vrpce može nastati kao posljedica vanjskog pritiska na pupkovinu, intrizične deformacije ili povećanog otpora protoku krvi. Opstrukcija može nastati i kao posljedica tromba ili postojanja prekobrojnih čvorova pupčane vrpce pogotovo. Ostali rizični čimbenici za razvoj FVM uključuju hiperviskoznost krvi, policitemiju i zatajenje srca (36).

Jedan od uzroka kasnog IUGR-a, posebice nakon 32. tjedna gestacije je kronični vilitis nepoznatog uzroka koji je jedan od najčešćih inflamatornih bolesti posteljice. Patohistološka slika vilitisa uključuje infiltraciju viloznog prostora posteljice upalnim stanicama, T-limfocitima i makrofagima. U 5-15% slučajeva javlja se bez poznate infekcije, i upravo je taj neinfektivni tip u vezi s češćom pojavnosti intrauterinog zastoja u rastu (37).

6.3.1. Insuficijencija posteljice

Da bi se ostvarila veza između majke i djeteta potrebno je normalno odvijanje placentacije i remodeliranje krvnih žila maternice. Bilo kakav poremećaj u procesu remodeliranja uteroplacentarnih krvnih žila može dovesti do povećanja vaskularnog otpora i posljedično hipoperfuzije posteljice te cijele kaskade nepovoljnih događaja kao što su aktivacija koagulacijskog sustava, disfunkcija endotela, tromboze i stvaranje fibrinskih naslaga. Posljedično se smanjuje površina posteljice, a ona kompenzatorno zadeblja i poprima kuglasti oblik (38).

Funkcija posteljice počinje postupno slabiti nakon 36. tjedna gestacije što označava fiziološku insuficijenciju posteljice. Patohistološki nalazi posteljica nakon tog perioda karakteristično imaju

povećani broj apoptoza, taloženje fibrina i obliteraciju krvnih žila, a u krvi ploda se nalaze povišene vrijednosti eritropoetina. Osim toga, krajem trudnoće je veća vjerojatnost kompresije pupkovine zbog redukcije plodove vode, što narušava normalnu funkciju posteljice. Ovakav obrazac fiziološke insuficijencije posteljice naglašeniji je u slučaju prenešenog novorođenčeta, kod trudnoća koje traju dulje od 42 tjedna (10).

Patološka placentalna insuficijencija je proces progresivnog gubitka placentalnih funkcija kao što su prijenos kisika i hranjivih tvari. Različite lezije mogu dovesti do gubitka funkcije posteljice (1). Rizični čimbenici od strane majke za razvoj insuficijencije posteljice su starija životna dob, hipertenzija, pušenje, konzumacija kokaina i heroina (38).

U ranim stadijima trudnoće metaboličke potrebe ploda su znatno veće od respiracijskih, te je prilagodba na insuficijenciju posteljice centralizacija krvotoka i usmjeravanje krvi prema srcu, mozgu i nadbubrežnim žlijezdama (1). Klinički se insuficijencija posteljice manifestira u 3 stadija.

U prvoj fazi, zbog smanjenog dotoka krvi pupčanom venom, dolazi do hemodinamskih promjena u fetalnoj venskoj cirkulaciji. Dok se veći volumen krvi usmjerava prema srcu, smanjenje protoka krvi kroz jetru dovodi do smanjene opskrbe jetre glukozom i aminokiselinama, te poremećaja metabolizma glikogena. Deficit glukoze fetus nadoknađuje glikoneogenezom iz vlastitih aminokiselina što usporava rast i razvoj. Javljaju se i endokrini poremećaji kao što s poremećaj osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna-žlijezda te hipotireoza. Ove promjene prethode kliničkim manifestacijama IUGR-a od kojih je usporavanje rasta abdomena obično prvi znak.

Daljnje napredovanje disfunkcije posteljice dovodi do fetalne hipoksije i klinički manifestne insuficijencije posteljice (39). Hemodinamskom redistribucijom fetus krv usmjerava u prioritetne organe, mozak, srce i nadbubrežne žlijezde. Krvne žile tih organa se šire, a njihova opskrba krvlju se povećava. S druge strane, dotok krvi u bubrege, jetru, pluća, kožu i crijevo se smanjuje (1). Preusmjeravanje krvi štiti vitalne organe, prvenstveno mozak koji je posebno osjetljiv na hipoksiju. Ovaj fenomen se naziva *brain sparing* ili efekt poštede mozga (13). Ako nutritivna insuficijencija i dalje napreduje, fetalni mozak počinje koristiti laktate i ketone kao izvor energije što će rezultirati usporavanjem rasta glave. Nastavak hipoksije stimulira ekstramedularnu hematopoezu što se očituje povećanjem broja eritrocita. Postupno se povećava i sklonost agregaciji trombocita, što uz povećanu viskoznost krvi dodatno pogoršava protok krvi kroz posteljicu. Protrahirana izloženost fetusa hipoksiji i nutritivnoj depleciji rezultat će intrauterinim zastojem rasta.

Daljnje napredovanje dovodi do faze pogoršanja svih fetalnih funkcija. Krvne žile mozga gube sposobnost vazodilatacije i vazokonstrikcije te nastupa fenomen vazomotorne paralize. Postupno se razvijaju cirkulacijska i metabolička dekompenzacija, nastaje acidemija i pogoršanje funkcije svih fetalnih organa (39).

7. Praćenje fetalnog rasta i nadzor ugroženog fetusa

Ultrazvučna ili fetalna biometrija danas predstavlja osnovu praćenja fetalnog rasta (10). Fetalnom biometrijom se putem ultrazvuka određuje veličina anatomskih dijelova fetusa. Najčešće se mjere duljina tjeme-zadak, biparijetalni promjer, opseg glave, opseg abdomena i duljina femura. Nekada se u cilju detaljnijeg mjerenja koriste i druge anatomske mjere kao što su transferzalni cerebelarni promjer, binokularna udaljenost i duljina fetalnog stopala (40).

7.1. Fetalna biometrija

Standardnim UZV pregledom u prvom tromjesečju utvrđuju se veličina gestacijske vreće, veličina žumanjčane vreće, duljina tjeme zadak te nuhalni nabor kao dio probira na kromosomske anomalije (10). Duljina tjeme-zadak je najbitniji indikator fetalnog rasta u prvom tromjesečju (Slika 5). Mjeri se od 7. do 14. tjedna trudnoće s tim da nakon 13. tjedna zbog fleksije tijela fetusa gubi pouzdanost. U prvom tromjesečju se osim toga utvrđuje radi li se o jedno plodnoj ili više plodnoj trudnoći, te se ukoliko je moguće određuje korionicitet/amniocitet. Rani probir na fetalne anomalije se radi između 12. i 13. tjedna gestacije kod rizičnih trudnica (40).



Slika 4. Duljina tjeme zadak. Preuzeto od Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: Saunders Elsevier, Sv. 6. (2014) (24).

U drugom i trećem tromjesečju određuju se biparijetalni promjer, opseg glave, opseg abdomena i duljina femura. Na temelju ovih mjerenja se pomoću različitih formula procjenjuje fetalna masa. Fetalnom biometrijom se može utvrditi i količina plodove vode (10). Duljina femura i biparijetalni promjer se određuju između 12. i 24. tjedna trudnoće, a opseg abdomena nakon 24. tjedna. Kod trudnica koje nemaju čimbenike rizika provodi se standardni UZV pregled kojim se pomoću navedenih mjera utvrđuje fetalna anatomija te se ispituje se prisutnost anomalija. Uz to se evaluira lokacija posteljice i anatomija majčine zdjelice. Opseg abdomena ima najveći dijagnostički značaj za ranu detekciju IUGR-a obzirom na ranije spomenuto preusmjeravanje krvi prema prioritetnim organima na uštrp organa manjeg prioriteta (40).

7.2. Nadzor ugroženog fetusa

Kada se postavi sumnja na IUGR potrebne su dodatne pretrage kako bi se procijenila ugroženost fetusa. Glavni cilj nadzora je otkrivanje fetusa koji su pod najvećim rizikom od intrauterine smrti, te onih kod kojih prijevremeno dovršenje trudnoće može znatno poboljšati ishod. Osnovne metode nadzora fetusa sa zastojem u rastu su kardiokografija, biofizički profil, doppler, amniocenteza, kordocenteza i fetalna pH-metrija (10).

7.2.1. Kardiokografija

Kardiokografija (CTG, *engl.-cardiotocography*) je najčešće korištena neinvazivna metoda praćenja fetusa. Uporaba CTG-a dovela je do značajnog poboljšanja ishoda visokorizičnih trudnoća (37). CTG istovremeno registrira kucanje čedinjeg srca (KČS) i tonus uterusa. Može se provesti i u odsutnosti kontrakcija, tada to nazivamo non-stres test (NST) ili pod opterećenjem oksitocinom. Nereaktivan NST može upućivati na fetalni san, ali može biti i znak hipoksije fetusa. Trajno nereaktivne krivulje CTG-a upućuje na hipoksiju ploda i moguće moždano oštećenje (20). Analiza CTG-a obuhvaća određivanje osnovne frekvencije srca, varijabilnosti osnovne frekvencije kao i promjene osnovne frekvencije obzirom na fetalne pokrete i trudove. Normalna srčana frekvencija je između 120 i 160 otkucaja u minuti (eukardija). Bradikardija (<110 otkucaja u minuti) je uvijek patološka. Varijabilnost srčane frekvencije nastaju kao posljedica razlike u trajanju t intervala, tj. vremenske razlike između dvije sistole. Normalan nalaz je undulacijski tip s razlikom od 10-15 otkucaja. Promjene frekvencije tijekom truda ili pokreta fetusa mogu biti ubrzanje KČS (akceleracija) i usporenje KČS (deceleracija) (10). CTG ima bitnu ulogu u dijagnostici insuficijencije posteljice. Srčana frekvencija manja od 110 u vremenu duljem od 10 min, smanjena varijabilnost frekvencije

(razlika manja od 10 otkucaja), smanjen broj akceleracija i kasne deceleracije nalazi su koji mogu upućivati na fetalnu hipoksiju (41).

7.2.2. Biofizikalni profil

Biofizikalni profil prenatalni je test koji status fetusa procjenjuje na temelju 5 parametara koji se boduju na ljestvici od 0 do 2. Mjerenja se vrše CTG-om i UZV-om, a određuju se: fetalna srčana akcija, fetalno disanje, fetalni tonus, fetalni pokreti i količina plodove vode. Količina plodove vode pokazatelj je bubrežne funkcije fetusa. Manjak plodove vode (oligoamnion) uzrokovan je oligurijom fetusa koja nastaje kao posljedica centralizacije krvotoka i smanjenja protoka krvi kroz fetalne bubrege. Fetalno disanje se mjeri ritmičnim kontrakcijama dijafragme fetusa ili štucajem koje traje dulje od 30 sekundi. Amplituda fetalnog disanja je uvelike ovisna o gestacijskoj dobi, razini glukoze u krvi majke te primjeni lijekova, ali je i najosjetljivija na hipoksiju. Fetalni pokreti i tonus bitni su pokazatelji zdravlja ploda. Tonus se procjenjuje subjektivno, a fetalni pokreti moraju biti registrirani u vremenskom intervalu od 30 minuta. Odsutnost fetalnih pokreta zahtjeva hitnu daljnju dijagnostiku. (24).

7.2.3. Ultrazvučni dopplerski protoci

Obojeni doppler može biti korisna dijagnostička metoda praćenja promjena u fetalnoj, placentarnoj i majčinoj cirkulaciji. Promjene kao što je smanjen protok kroz pupčanu venu i povećan indeks pulsabilnosti zbog porasta placentarnog otpora mogu se uočiti kod insuficijencije posteljice. Indeks pulsabilnosti je metoda kojom se pomoću dopplera procjenjuje vaskularni otpor, a računa se kao razlika između sistoličkog i dijastoličkog protoka podijeljena s srednjom brzinom protoka krvi zabilježenog tokom srčanog ciklusa (2). U svrhu praćenja fetalnog rasta i razvoja pomoću dopplera se utvrđuje brzina protoka krvi kroz uterinu arteriju, umbilikalnu arteriju, srednju moždanu arteriju, venski duktus (*lat. ductus venosus*) te se određuje cerebro-placentalni omjer (CPR, *engl.-cerebro-placental ratio*). Karakter protoka kroz uterinu arteriju daje informacije o stanju majčine cirkulacije, ali ima nisku osjetljivost i specifičnost u predikciji nepovoljnih događaja kod SGA i IUGR-a fetusa. Procjena protoka kroz umbilikalne arterije ultrazvučnim dopplerom pruža relevantne dijagnostičke i prognostičke informacije u slučaju intrauterinog zastoja rasta, te je stoga najčešće korištena doppler metoda u praćenju IUGR-a. Mogući patognomonični znakovi su povećanje otpora protoku krvi i odsutan ili reverzibilni dijastolički protok (AREDF, *engl. -absent and reverse end diastolic flow*). Ultrazvučni doppler umbilikalnih arterija se često koristi u kombinaciji s drugim doppler metodama i CPR-om. Ultrazvučni doppler kroz venski duktus ima najveći klinički značaj u predikciji

kratkoročnog rizika od fetalne smrti kod rano nastalog IUGR (21). Nizak vaskularni otpor srednje cerebralne arterije znak je *brain sparinga* i upućuje na fetalnu hipoksiju. Snižen indeks pulsabilnosti srednje cerebralne arterije kasni je znak IUGR-a (14).

7.2.4. Amnioskopija

Amnioskopija je vrsta opstetričke endoskopije kojom se vizualizira amnijska vreća i karakteristike amnijske tekućine. Utvrđuju se boja, konzistencija i prisutnost mekonija, dok se količina plodove vode ovom metodom teško može procijeniti. Riječ je o jednoj od najstarijih opstetričkih dijagnostičkih metoda koja se koristi još od 1962. godine. Tada se prvotno koristila za detekciju mekonija. Ispuštanje mekonija je znak hiperperistaltike fetalnih crijeva i upućuje na ugroženost ploda. Ovisno o količini ispuštenog mekonija plodova voda može biti žuta, žuto-zelena i zelena. Zelena boja plodove vode, opisuje se još i kao juha od graška (*pea soup meconium*) alarmantan je znak i zahtjeva hitan porod djeteta (42,43).

7.2.5. Amniocenteza

Amniocenteza je najčešće korišten invazivni postupak prenatalne dijagnostike. Postupak se izvodi transabdominalnim uvođenjem igle (obično veličine 22G) pod kontrolom ultrazvuka te se uzima uzorak od 20ml amnijske tekućine. Najčešće se izvodi nakon 15. tjedna gestacije kada se u amnionu nalazi 150-200 ml tekućine. Amnijska tekućina sadrži stanice fetusa oljuštene s kože, respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava a njihovom analizom utvrđuje se postojanje eventualnih genetskih poremećaja, izloženost infekcijama i zrelosti fetusa. Najozbiljnija komplikacija amniocenteze je pobačaj (2,40).

7.2.6. Kordocenteza

Kordocenteza je također invazivni prenatalni dijagnostički postupak. Provodi se transabdominalnom punkcijom umbilikalnih krvnih žila. Iako se kordocenteza može primjenjivati od 12. tjedna gestacije, zbog opasnosti od komplikacija obično se izvodi nakon 20. tjedna. Ovom metodom se dobiva uzorak koji je pogodan za analizu plinova, glukoze i laktata u fetalnoj krvi te sve potrebne daljnje analize. Indikacije za kordocentezu su sumnja na kongenitalne malformacije i kromosopatije, IUGR, neimuni fetalni hidrops i kongenitalne infekcije (2,10).

7.2.7. Fetalna pH-metrija

Riječ je o invazivnoj prenatalnoj dijagnostičkoj pretrazi, koja se smatra najtočnijom metodom za procjenu oksigenacije i acidobaznog statusa krvi fetusa. Ova metoda zahtjeva otvorenost cervikalnog ušća najmanje 20mm i puknuće plodovih ovoja. Ovisno o lokalnom opstetričkom nalazu, pomoću spekula ili metalnih tubusa se prikaže plod. Pomoću lancete se učini incizija kože iz koje se u hepariziranu kapilaru uzme uzorak fetalne krvi. Najčešća indikacija je patološki CTG koji ukazuje na fetalnu patnju. Ovom metodom se dobiva uvid u acidobazni status krvi fetusa, te se na temelju te informacije donosi odluka o načinu dovršetka poroda. Vrijednosti fetalnog $pH < 7,20$ indikacija je za brzo dovršenje poroda carskim rezom (41).

7.3. Odluka o dovršenju trudnoće

Vrijeme poroda direktno je ovisno o gestacijskoj dobi djeteta, te je prilikom određivanja termina bitno odvagati rizike IUGR-a i nezrelosti djeteta (24). Ako CTG, biofizikalni profil i doplerska mjerenja ne ukazuju na ugroženost djeteta, te je majka u dobroj kondiciji cilj je odgoditi porođaj djeteta s IUGR što bliže terminu. Raniji porod se obično inducira ako dođe do pogoršanja hipertenzije majke i pogoršanja fetalne hipoksije. Doppler nalaz reverznog protoka kroz umbilikalnu arteriju indikacija je za indukciju poroda nakon navršenih 32 tjedna gestacije, a izostanak protoka kroz umbilikalnu arteriju nakon 34. tjedna gestacije. Kod visokorizičnih trudnoća, u kojima postoji rizik ranijeg dovršenja trudnoće potrebna je primjena prenatalnih kortikosteroida radi sazrijevanja pluća i prevencije intrakranijalnog krvarenja te općenito boljeg kliničkog ishoda (24). Odabir načina poroda ovisi o mnogo faktora kao što su primjerice gestacijska dob, status cerviksa, prezentacija ploda i zdravstveno stanje majke. Zbog očekivanog ranog i mogućeg kasnog morbiditeta za ovu rizičnu populaciju potrebno je osigurati porod u centru na visokoj razini zdravstvene zaštite s iskusnim neonatoliškim timom (44).

8. Postnatalne komplikacije

Intrauterini zastoj u rastu praćen je brojnim komplikacijama od kojih neke nastaju neposredno nakon rođenja, a druge kasnije tijekom života. Budući da je IUGR često vezan uz prijevremeni porođaj, neke od ranih kliničkih stanja vezani su i uz nedonošenost. Za većinu kliničkih entiteta IUGR i nedonošenost zajednički participiraju u težini ranog kliničkog tijeka ali i daljnjeg rasta i razvoja, posebice kada je riječ o psihomotornom i kognitivnom razvoju. Najčešće rane komplikacije u ove populacije bolesnika su: perinatalna asfiksija, hipotermija, hipoglikemija, hipokalcemija, policitemija, žutica, poteškoće s hranjenjem i nekrotizirajući enterokolitis (14). Prema rezultatima niza kliničkih istraživanja IUGR stvara predispoziciju za razvoj metaboličkog sindroma, pretilosti, hipertenzije, koronarnih i srčanih bolesti, dislipidemije, dijabetesa, kroničnih plućnih i bubrežnih bolesti kasnije u životu (45). Niz hemodinamičkih i metaboličkih prilagodbi fetusa na nepovoljne intrauterine uvjete dovode do trajnih promjena organskih sustava (46).

8.1. Rane postnatalne komplikacije IUGR

Novorođenčad rođena s IUGR-om podložna je brojnim komplikacijama u perinatalnom razdoblju. Težina komplikacija je ovisna o stupnju zastoja u rastu, težini placentalne insuficijencije i gestacijskoj dobi u času porođaja. IUGR je jedan od najbitnijih rizičnih čimbenika za mrtvorodenost. Novorođenčad s IUGR-om će provesti duže vrijeme na neonatološkim odjelima u usporedbi s novorođenčadi s AGA.

Kronična hipoksija fetusa s IUGR-om često bude agravirana akutnom hipoksijom koja nastaje tijekom porođaja, te se u ove rizične novorođenčadi češće očekuje perinatalna asfiksija. Osim toga, IUGR je vezan uz niz komplikacija tijekom trudnoće kao što su abrupcija placente, ruptura ili prolaps pupkovine i preeklampsija koje dodatno pridonose hipoksiji ploda (14).

U ranom neonatalnom razdoblju kod djece s IUGR-om se mogu uočiti poteškoće s prilagodbom na uspostavu enteralne prehrane koja se očituje netoleriranjem enteralno uzetog obroka, bljućkanjem ili povraćanjem, neredovitim pražnjenjem i povećanom NEK-a. Gastrointestinalne komplikacije IUGR-a se objašnjavaju kroničnom fetalnom hipoksijom crijeva zbog ranije spominjane hemodinamske redistribucije uslijed koje se krv usmjerava u vitalne organe. Smanjena opskrba krvlju rezultira fokalnom ishemijom i smanjenim motilitetom crijeva. Prema rezultatima brojnih kliničkih istraživanja odgađanje početka enteralne prehrane neće smanjiti učestalost NEK-a, međutim ishrana isključivo majčinim mlijekom hoće (4,47).

Nedovoljno razvijeni termoregulacijski mehanizmi kod djece rođene s IUGR-om nastaju kao posljedica relativno velike tjelesne površine u odnosu na masu, smanjene količine potkožnog masnog tkiva i smeđeg masnog tkiva. Iznimno je bitno ovoj skupini novorođenčadi nakon poroda osigurati termoneutralnu okolinu (temperature između 27 i 28°C) te tijekom primarne opskrbe provesti sve mjere prevencije postnatalnog pothlađivanja (kapa, grijani stolić, u slučaju nedonošenosti smještanje čeda u polietilensku vrećicu) (14).

Hipoglikemija kod novorođenčadi s IUGR je bitan rizični čimbenik neurološkog oštećenja. Uzroci neonatalne hipoglikemije kod IUGR su nezrelost enzimskih sustava regulacije glukoneogeneze, glikogenolize i ketogeneze. Uz to imaju značajno smanjenu količinu masnog tkiva, hiperinzulinizam ili inzulinsku rezistenciju. Ukoliko razina glukoze u krvi padne na manje od 24mg/dL primjenjuje se infuzijska otopina glukoze (48).

Nezrele paratiroidne žlijezde, smanjen prijenos kalcija *in utero* i sekundarna hipofosfatemija inducirana kroničnom hipoksijom dovode do hipokalcemije zbog čega novorođenčad s IUGR zahtjeva nadoknadu kalcija i monitoriranje njegovih razina.

Dugotrajna placentalna insuficijencija i intrauterina hipoksija fetusa uzrokuju povišenje razina eritropoetina i fetalnu policitemiju. Po porodu je bitno kontrolirati hematokrit i hidriranost djeteta, a ukoliko policitemija postane simptomatska i uz nadoknadu tekućine u obzir dolazi i parcijalna eksangvinotransfuzija (14).

Zbog nedovoljno razvijenog imunološkog sustava i smanjenog broja T i B limfocita podložnija su razvoju infekcija (49).

U skupini novorođenčadi s IUGR koja su nedonošena postoji veća opasnost od razvoja neonatalne retinopatije (ROP, *engl.- retinopathy of prematurity*) (4). Etiopatogeneza ROP-a je kao i kod većine komorbiditeta koji zahvaćaju prematurnu populaciju multifaktorijalna. Čimbenici rizika koji se povezuju s razvojem bolesti u velikoj se mjeri podudaraju i s rizičnim čimbenicima IUGR-a. Primjerice hipertenzivni poremećaji u trudnoći koji su često praćeni IUGR-om smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj ROP-a zbog svoje povezanosti s visokom razinom antiangiogenih čimbenika poput vaskularnog endotelnog faktora tasta (VEGF) i njegovog djelovanja na IGF-1 (50).

Retinopatija nastaje kao posljedica intrauterine hipoksije, oksidativnog stresa te postnatalne hiperoksije i sepse. Hranjenje majčinim mlijekom smanjuje učestalost razvoja ROP-a. Osim vrste ishrane, vrlo je važan i sveukupni energetske unos. Švedska grupa autora pokazala je da osiguravanje dovoljnog energetskeg unosa iz parenteralnih i eneteralnih izvora tijekom prva 4 tjedna života dovodi do smanjenja rizika razvoja teškog ROP-a (51,52). U ove rizične populacije, posebice u slučaju prijevremenog porođaja potrebno je provoditi oftalmološki probir (14).

Novorođenčad majki s histološki dokazanim korioamintisom imaju veću opasnost od razvoja neonatalne sepse i bronhopulmonalne displazije (20).

Konegenitalne infekcije poznate pod akronimom TORCH (*Toxoplasma gondii*, *Rubella*, *Cytomegalovirus* i Herpes simplex virus 1 i 2) najznačajniji su uzrok kongenitalnih infekcija i bitni uzročnici zastoja u rastu fetusa. Toksoplazmoza u prvom tromjesečju uzrokuje oštećenja mozga, oka, hepatosplenomegaliju, žuticu i anemiju. Infekcije koje su nastupile u drugom i trećem tromjesečju uzrokuju encefalitis, miokarditis i intersticijsku pneumoniju. Međutim, bitno je naglasiti kako samo 10% zaražene novorođenčadi pokazuje simptome pri rođenju. Kongenitalna infekcija rubela virusom je uzročnik sensorineuralnog gubitka sluha kod otprilike 58% zaraženih. U oko 43% novorođenčadi javljaju se katarakta, pigmentna retinopatija i infantilni glaukom. Primarna infekcija CMV-om u trudnoći se manifestira zastojem u rastu, hepatosplenomegalijom, petehijama, mikrocefalijom, ventrikulomegalijom, intrakranijalnim kalcifikacijama, cerebralnom atrofijom, sensorineuralnim gubitkom sluha i korioretinitisom. Novorođenčad koja su intrauterino zaražena HSV-om po porodu se očituju vezikularnim osipom kože i keratokonjuktivitisom, a u najtežim slučajevima mirkocefalijom ili hidrocefalusom (11).

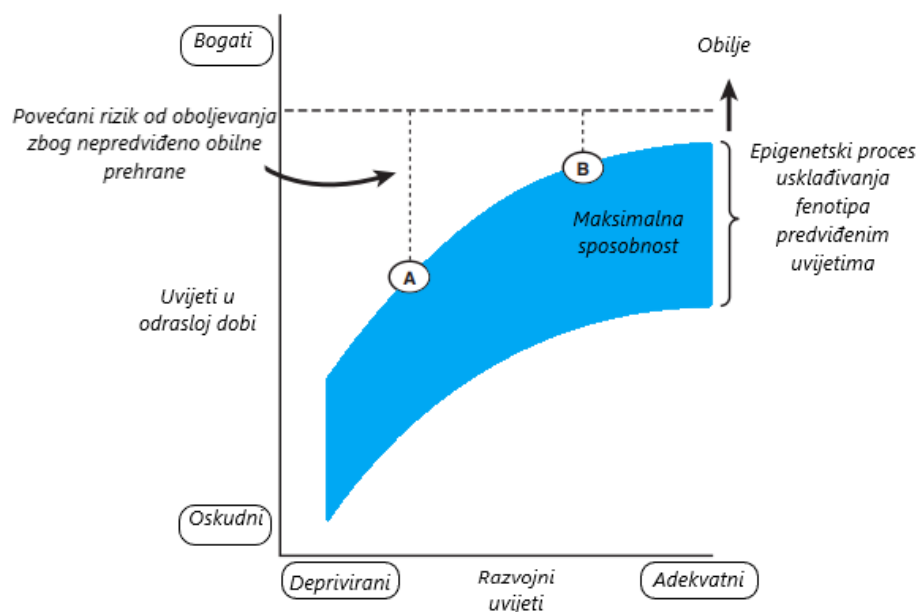
8.2. Barkerova hipoteza i fetalno programiranje bolesti u odrasloj dobi

Hipoteza fetalnog programiranja kroničnih bolesti (FOAD-*engl. fetal origin of adult disease*) govori kako događaji tijekom ranog fetalnog razvoja imaju značajan utjecaj na razvoj određenih bolesti u odrasloj dobi. To uključuje kardiovaskularne, metaboličke i endokrine bolesti. Ovu teoriju je popularizirao Dr. David Barker pa se po njemu naziva i Barkerova hipoteza (53). Barker i suradnici su do ovih saznanja došli na temelju zapažanja da je pojavnost koronarnih bolesti najveća u onim dijelovima Engleske u kojima je takom 1920-ih bila najveća stopa novorođenačkog mortaliteta. Obzirom na to da je vodeći uzrok smrti novorođenčadi bila mala porodna masa, pretpostavka je bila kako je mala porodna masa djece koja su preživjela bila rizični čimbenik za pojavu koronarne bolesti kasnije u odrasloj dobi (46).

Dobar uvid u značaj prehrane fetusa u prenatalnom razdoblju daje nizozemsko istraživanje tzv. Zima gladi (*engl. Dutch famine*) u Nizozemskoj. U drugom svjetskom ratu, tokom nacističke okupacije u zimi 1944. godine u Nizozemskoj zavladao je teška nestašica hrane. Posljedicama ove teške humanitarne katastrofe bile su pogođene i trudnice. Kalorijski unos trudnica bio je smanjen na oko 400-1000 kalorija dnevno. Nizozemci su proveli kohortno istraživanje o ishodima trudnoća tog perioda. Cilj je bio istražiti kako je ekstremna malnutricija majki u tom periodu utjecala na rast i razvoj novorođenčadi koja su preživjela. Praćenjem kohorte nakon 40-50 godina utvrđena je povećana

učestalost kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti u odrasloj dobi. Također je uočeno da su posljedice bile teže ako je period pothranjenosti zahvatio prvo tromjesečje trudnoće (54).

Istraživanja upućuju na to da se pojavnost bolesti u odrasloj dobi određuje interakcija između genskog nasljeđa i perinatalne okoline te postnatalnih životnih uvjeta (4). Metaboličke epigenetske promjene (promjene ekspresije gena bez promjena u građi DNA) nastale kao odraz fetalne adaptacije postaju trajne. Prilagodbe u prenatalnim uvjetima malnutricije uključuju *brain-sparing*, smanjenu proizvodnju inzulina i IGFL-1, te smanjenu osjetljivost njihovih receptora. Uvjeti pothranjenosti budu zamijenjeni optimalnom ili čak prekomjernom prehranom. Inzulinska rezistencija i dijabetes tipa 2 u odrasloj dobi nastaju kao posljedica fetalnih mehanizama čuvanja glukoze za vrijeme intrauterinog gladovanja u kombinaciji s sjedilačkim načinom života i lošim životnim navikama (Slika 6) (46, 55).



Slika 6. Shematski prikaz koncepta neusklađenosti koji naglašava utjecaj stupanja dispariteta između razvojnih uvjeta i uvjeta tijekom odrastanja (isprekidana linija na vrhu), na rizik od nastanka bolesti. Tijekom prenatalnog i ranog postnatalnog života epigenetski procesi mijenjaju ekspresiju gena zbog prilagodbe okolišu (osjenčano područje). Veća neusklađenost zbog lošijih razvojnih uvjeta (A u odnosu na B) i prekomjernog obilja (visokokalorična hrana, sjedilački način života) rezultira većim rizikom. Preuzeto i modificirano prema: Godfrey MG, Lillycrop AK, Burdge CG, Gluckman DP, Hanson AH. Epigenetic Mechanisms and the Mismatch Concept of the Developmental Origins of Health and Disease. (2007) (55)

8.3. Kardiovaskularne bolesti i metabolički sindrom

Kao što je prije u tekstu spomenuto, Barker i suradnici su prvi uočili povezanost između male rodne mase i povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u kasnije životu. Ovu hipotezu potvrdile su i druge prospektivne kohortne studije u Europi i Americi. Također je uočeno kako je veća vjerojatnost pojave bolesti kod muškaraca u odnosu na žene koji su rođeni s IUGR-om. Finska kohortna studija pokazala je kako se rizik od smrtnosti i od kardiovaskularnih bolesti povećava kod pojedinaca koji su imali nagli porast tjelesne mase prije polaska u školu. Ovo zapažanje ukazuje na to da postnatalni zamah rasta ili "*catch up growth*" doprinosi riziku bolesti (35). Dugotrajna postnatalna praćenja ukazuju da se kardiovaskularno remodeliranje, potaknuto stresorima intrauterino, nastavlja kasnije u odrasloj dobi. Takvo remodeliranje nalik je onom koje se događa u uvjetima hipertenzije i hipervolemije. Smanjuje se popustljivost arterija, povećava se naknadno zaopterećenje s posljedičnom sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom, smanjenjem ejijske frakcije, ishemijskom srčanom bolesti (56).

Na molekularnoj razini, remodeliranje srca kod IUGR-a nastaje kao posljedica smanjene aktivnosti mitohondrijskog respiratornog lanca. Dolazi i do strukturnih promjena sarkomera miocita i posljedično smanjenom učinkovitosti srčanih kontrakcija. Promjene zahvaćaju i krvne žile, povećava se omjer debljine intime i medije arterija čime se dodatno povećava rizik razvoja hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (30,47).

Fetalni rast i razvoj kod IUGR-a praćen je povišenim tonusom simpatikusa, povišenom koncentracijom lipida i smanjenom koncentracijom ILGF-1. Ovi faktori zajedno doprinose zadebljanju endotelnog sloja krvnih žila. Kako endotel kontrolira vaskularni tonus, koagulaciju i odgovor na upalne događaje, ovako rano nastala endotelna disfunkcija vodi u rane aterosklerotske promjene krvnih žila, koje obično započinju na abdominalnoj aorti i javljaju se već u dječjoj dobi. Stoga je od iznimnog značaja uočiti IUGR na vrijeme i pacijente pratiti kasnije u životu radi ranog uočavanja i zbrinjavanja kardiovaskularnih bolesti (57).

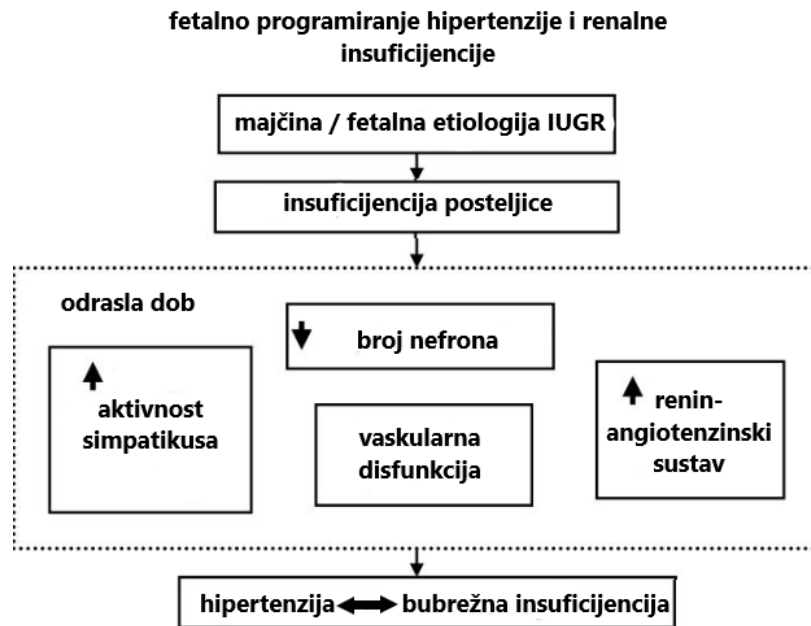
Učestalost metaboličkog sindroma veća je u populaciji ljudi koji su rođeni s IUGR-om. Metabolički sindrom je skupina metaboličkih bolesti koje uključuju šećernu bolest, hiperlipidemiju, hipertenziju i pretilost centralnog tipa. Prvo istraživanje na ovu temu proveo je Braker sa suradnicima. Pratili su kohortu od 20000 novorođenčadi u periodu od 1922. do 1930. i uočili da je učestalost metaboličkog sindroma u odrasloj dobi bila veća što je rodna masa bila manja. Rodna masa manja od 2,5 kg povećavala je 7 puta vjerojatnost za razvoj DM2. Malnutricija fetusa utječe na tkiva koja su osjetljiva na inzulin, kao što su mišići, jetra i gušterača. U cilju što boljeg iskorištavanja hranjivih

tvori, fetalni metabolizam se prilagođava tako što povećava sekreciju inzulina a smanjuje sekreciju kortizola (58).

Prenatalni razvoj masnog tkiva u novorođenčadi s zastojem u rastu također je poremećen te imaju veću vjerojatnost da budu pretili kasnije u životu. Hipertrofija adipocita, smanjena inzulinska osjetljivost, upalne reakcije s makrocitnom infiltracijom su mehanizmi koji dovode do pretilosti vezane uz IUGR. Pretilost koja nije vezana uz IUGR obilježena je hipertrofijom i hiperplazijom adipocita, dok je kod pretilosti nakon IUGR prisutna samo hipertrofija adipocita. U oba slučaja, sistemska metabolička disregulacija je uzrokovana povišenom razinom upalnih citokina (faktor tumorske nekroze alfa, interleukin-6 i angiotenzinogen) i suviškom leptina koji potječe iz masnog tkiva. Nizak omjer adiponektina i leptina zajedno s povišenom aktivnosti upalnih čimbenika dovodi do metaboličke disregulacije koja rezultira povećanim rizikom za pretilost i razvoj kardiovaskularnih bolesti (30).

8.4. Bolesti bubrega

Bubrezi su izuzetno podložni promjenama kod fetusa s IUGR-om te se prenatalnim ultrazvukom nerijetko mogu zamijetiti bubrezi manjih dimenzija u odnosu na tjelesnu masu. Zbog smanjenog broja nefrona smanjena je i površina glomerularne filtracije što bubrezi nastoje prevazići povećanjem protoka krvi po pojedinom glomerulu. Na temelju ovih opažanja Brenner i suradnici postavili su hipotezu *hiperfiltracije*. Kompenzacijska hiperfiltracija dovodi do glomerularne hipertenzije i hipertrofije. Sekundarno nastaje sistemska hipertenzija s povećanjem reapsorpcije natrija što dodatno oštećuje glomerule i vodi u glomerulonekrozu i albuminuriju. Prijevremeni porod, nerijetko prisutan u trudnoća kompliciranih s IUGR-om skraćuje razdoblje nefrogeneze. Nadalje, veliki broj nedonoščadi je po porodu izložen nefrotoksičnijm lijekovima kao što su primjerice antibiotici ili indometacin što sve dodatno ometa razvoj i oštećuje bubrege (57). Bubrež sa smanjenim brojem nefrona ima ograničenu mogućnost prilagodbe na bubrežnu ozljedu ili elektrolitni disbalans. Zbog smanjenog broja nefrona i smanjene ekskrecija natrija kompenzatorno se aktivira renin-angiotenzinski sustav. Njegova aktivacija dovodi do poboljšanja glomerularne filtracije ali na račun povišenja sistemskog krvnog tlaka (Slika 7.) (59).



Slika 7. Nepovoljni *in utero* uvjeti (majčina ili fetalna etiologija) kompromitiraju razvoj bubrega s pratećim promjena u sustavima kritičnim za dugoročnu kontrolu krvnog tlaka, što rezultira hipertenzijom i povećanim rizikom od kronične bolesti bubrega tijekom života. Preuzeto i modificirano od Oajeda B, Grigore D, Barbara T. Intrauterine Growth Restriction: Fetal Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. (2008) (60).

8.5. Razvoj pluća

Fetalna malnutricija i hipoksija koje se nalaze u IUGR mogu oštetiti razvoj pluća u bilo kojem razvojnom stadiju (embrionalnom, pseudoglanularnom, kanalikularnom, sakularnom ili alveolarnom) što ih čini podložnim plućnim bolestima tijekom života. Istraživanja IUGR-a na animalnim modelima pokazala su smanjenu alveolarizaciju i poremećenu pulmonalnu vaskularizaciju. *In vitro* istraživanjem na izoliranim fetalnim stanicama endotela plućnih arterija uočena je smanjena bazalna, inzulinom stimulirana i, sekrecija VEGF-a. Nadalje, uočena je smanjena proizvodnja NO. Iz svega navedenog proizlazi kako su fetalna pluća kod IUGR-a zahvaćena značajnom endotelnom i vaskularnom disfunkcijom s posljedičnom poremećenim razvojem alveola. Ovi čimbenici doprinose većem riziku oboljenja od akutnih i kroničnih plućnih bolesti u novorođenačkoj, dječjoj i odrasloj dobi (61). Prema kliničkim istraživanjima IUGR je povezan s povećanom bronhalnom reaktivnošću i pojavom sipnje u dobi od 2-3 godine, kao i astme u kasnijem djetinjstvu. Ovi bolesnici imaju postižu rezultate na spirometriji u školskoj dobi u usporedbi s vršnjacima (57).

8.6. Neurološki i kognitivni razvoj

Intrauterini zastoj u rastu ima veliku ulogu u razvoju fetalnog mozga te kognitivnom razvoju. Novorođenčad s IUGR-om imaju povećani rizik za razvoj neuroloških oštećenja u usporedbi s novorođenčadi koja su AGA za istu gestacijsku dob (15). Prema istraživanju Rozance i suradnika djeca rođena između 32. i 43. tjedna gestacije s porodnom masom ispod 10. percentile imaju 6 puta veći rizik razvoja cerebralne paralize od novorođenčadi koja su AGA (62). Budući da uključivanje IUGR i SGA fetusa u istu skupinu može zamaskirati stvarni učinak zastoja u rastu na neurološki razvoj provedena je studija u koju je bilo uključeno 600 IUGR i jednako toliko SGA novorođenčadi. Rezultati su pokazali 5.5 puta veću vjerojatnost razvoja neurorazvojnih oštećenja i cerebralne paralize do dobi od 2 godine u skupini novorođenčadi s IUGR u odnosu na SGA (63). Razlike su opažene kod prijevremenih ali i kod terminskih poroda, s time da je u slučaju prijevremenih poroda razlika bila još značajnija. Prema tome prijevremeni porod dodatni je rizični faktor nepovoljnog kognitivnog razvoja. Nije u potpunosti poznato koji biološki mehanizmi dovode do ovakvih promjena u neuralnom razvoju, ali se hipoksija i malnutricija ističu kao vodeći uzroci strukturnih i funkcijskih promjena fetalnog mozga (64). Hipoksija i malnutricija aktiviraju kaskadu staničnih i biokemijskih događaja koji dovode do trenutne ili odgođene apoptoze neurona i glija stanica. Biološki procesi koji posreduju vjerojatno uključuju oksidativni stres, neuroinflamaciju (65). Budući da se organogeneza i veliki dio razvoja mozga događa početkom trudnoće, neurološke funkcije će biti više oštećene ako noksa djeluje do 26. tjedna, odnosno kada je riječ o ranom IUGR. U novorođenčadi s IUGR u usporedbi s novorođenčadi iste gestacijske dobi koja su AGA zapažen je odgođen razvoj korteksa i poremećena giracija s i do 28% manje sive tvari (66). Lošijem neurološkom ishodu doprinosi i hipoglikemija. Djeca s IUGR-om postižu lošije rezultate na kognitivnim testovima, nerijetko imaju poteškoće u školi i praćenju nastave, poremećaj pozornosti s hiperaktivnosti i smanjen radni kapacitet (65).

9. Terapija i prevencija

Ne postoji univerzalan pristup IUGR-u. Istražuje se učinkovitost sildenafilu u terapiji IUGR-a. Sildenafil je učinkovit relaksans u tkivima u kojima je prisutna fosfodiesteraza tip 5 kao što je slučaj s posteljicom. On uzrokuje produženo otpuštanje dušikovog oksida koji dovodi do vazodilatacije. Međutim, STRIDER studija (*Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction*) ukazala je na brojne negativne utjecaje primjene ovog lijeka (67). Drugi lijek iz ove skupine koji se također razmatra kao terapija IUGR-a je tadalafil. Obzirom da on ne prelazi placentalnu barijeru smatra se kako bi mogao imati bolji izolirani utjecaj na posteljicu (4).

Niz je istraživanja u tijeku kojima se ispituje potencijalni terapijski učinak antioksidansa kao što su L-arginin, alopurinol, melatonin i vitamin C na IUGR. Antioksidansi nemaju negativne popratne učinke, a jednostavni su za primjenu. Istraživanja na animalnim modelima pokazala su kako primjena melatonina tijekom trudnoće značajno poboljšava vaskularnu funkciju posteljice i fetalnu oksigenaciju. Nedavna istraživanja pokazala su učinkovitost i primjene suplemenata arginina na rast fetusa (4,68).

Obećavajući ali radikalniji pristup predstavlja prenatalna genska terapija administracijom VEGF-a. Preklinička istraživanja pokazala su kako primjena VEGF-a povećava protok krvi kroz uterine arterije. Ova metoda se za sad smatra sigurnom obzirom da nije pokazala negativne posljedice za majku i fetus, ali daljnja istraživanja su potrebna prije implementacije u kliničku praksu (68).

Drugi modaliteti uključuju dodatke prehrani kao što su mikronutrijenti, aminokiseline i kalcij koji bi mogli smanjiti učestalost prijevremenog poroda, male rodne mase i mrtvorodenosti (66). Kod visokorizičnih trudnica kod kojih postoji veća opasnost razvoja insuficijencije placente primjenjuju se niske doze acetilsalicilne kiseline. Terapijske opcije čija se učinkovitost još uvijek istražuje heparin, antikoagulantni imunoglobulini, hidroklorin i pravastatin za kronični vilitis (1).

Za sada jedini opće prihvaćeni terapijski pristup trudnoćama kompliciranim intrauterinim zastojem u rastu kojima prijeti prijevremeni porod je antenatalna primjena (44).

Budući da veliki broj trudnoća kompliciranih IUGR-om ostaje nedijagnosticiran, bitno je po rođenju djeteta prepoznati znakove IUGR-a i započeti pravovremene terapijske i suportivne mjere liječenja u svrhu sprječavanja daljnjih organskih oštećenja (4).

Primjena laktoferina, prisutnog u kolostrumu majčinog mlijeka koji nakon oralne primjene postiže visoke koncentracije u mozgu ispoljava neuroprotektivni učinak, pomaže obnovu korteksta, mikrostrukture *corpus striatum* i organizaciju bijele tvari. Laktoferin posjeduje i antioksidativne, antimikrobne i imunomodulirajuće učinke (69).

Budući na najveću učestalost IUGR-a u zemljama u razvoju, gdje su uzroci uglavnom socio-ekonomski i intervencije s ciljem prevencije malnutricije od iznimne su važnosti. Promicanje zdravih životnih navika bi trebalo biti usmjereno ne samo na trudnice, nego i adolescentice i žene u prepartalnom razdoblju (66).

10. Zaključak

IUGR je važan javnozdravstveni problem diljem svijeta. Patofiziologija nastanka zastoja u rastu je multifaktorijalna, a kao najbitniji čimbenik ističe se insuficijencija posteljice. Gubitak funkcije posteljice uzrokuje fetalnu hipoksiju i gladovanje. Nepovoljni uvjeti *in utero* uzrokuju promjene u organskim sustavima fetusa. Tako nastale adaptacijske epigenetske promjene čine podlogu za rane i kasne komplikacije IUGR-a. U ranom neonatalnom razdoblju novorođenčad s IUGR-om su ugrožena hipoglikemijom, hipotermijom, policitemijom, NEK-om i drugim perinatalnim komplikacijama zbog čega zahtijevaju pažljivo praćenje i skrb na neonatološkim odjelima. Komplikacije IUGR-a ne završavaju s tijekom neonatalnog razdoblja, nego se nastavljaju tijekom djetinjstva u odraslu dob. Fetalne epigenetske promjene povećavaju rizik za razvoj kroničnih kardiovaskularnih, metaboličkih, bubrežnih, respiratornih i neuroloških bolesti u kasnijem životu. Stoga je IUGR kao klinički entitet važan ne samo pedijatrima, već i liječnicima adultne medicine te javnom zdravstvu. Zbog povećane ugroženosti od razvoja kroničnih bolesti ovi pacijenti zahtijevaju liječnički nadzor tijekom cijelog života.

11. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Nadi Sindičić Dessardo na strpljivom i stručnom usmjeravanju i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, zaručniku i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

Popis literature

1. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Maternal-Fetal Medicine*. 2022. Jul;4(3):186–96.
2. Smith CL. Robertson's textbook of neonatology, fourth edition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Nov;91(6): F468.
3. Saleem T, Sajjad N, Fatima S, Habib N, Ali SR, Qadir M. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. *Ital J Pediatr*. 2011;37(1):41.
4. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol*. 2019;10:55.
5. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2021;48(2):267–79.
6. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, Lau TK. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jan;31(1):10-4.
7. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963 Nov;32:793–800.
8. Gruenwald P. Growth of the human fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1966 Apr;94(8):1112–9.
9. Držančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. *Gynaecol Perinatol*. 2009 ožujak;Vol 18:1–54.
10. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
11. Dumić M, Mardešić D. Rast i razvoj. U: Mardešić D. i suradnici. *PEDIJARIJA*. Sv. 8. Zagreb: ŠKOLSKA KNJIGA; 2013.
12. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Dec;13(1):59

13. Chubb H, Simpson J. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Card.* 2012;5(2):179.
14. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jan;10: CMPed.S40070.
15. Miall L. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2015 Aug;20(4):281.
16. Đelmiš J. Razvoj posteljice. *Gynaecol Perinatol.* 2019;28(1-2):20-26.
17. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004 May;127(5):515–26.
18. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus. *Endocrine Reviews.* 2006 Apr;27(2):141–69.
19. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May;295(5):1061–77.
20. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *IJMS.* 21. 2021 Dec;23(1):36.
21. Zavlanos A, Tsakiridis I, Chatzikalogiannis I, Athanasiadis A. Early- and Late-onset Intrauterine Growth Retardation. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2021 Mar;15(1):97–108.
22. Cooke CLM, Davidge ST. Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2019 Aug;317(2):H387–94.
23. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):228-35.
24. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014.
25. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology.* 2010 Aug.;116(2):402–14.
26. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Van Der Windt M, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental

- development and function: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2019 Aug;25(1):72–94.
27. Isaksen CV, Austgulen R, Chedwick L, Romundstad P, Vatten L, Craven C. Maternal Smoking, Intrauterine Growth Restriction, and Placental Apoptosis. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 Sep;7(5):433–42.
 28. Larkby C, Day N. The effects of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(3):192–8.
 29. Wendell AD. Overview and Epidemiology of Substance Abuse in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2013 Mar.;56(1):91–6.
 30. Landrigan PJ, Lioy PJ, Thurston G, Berkowitz G, Chen LC, Chillrud SN, et al. Health and environmental consequences of the world trade center disaster. *Environ Health Perspect*. 2004 May;112(6):731–9.
 31. Berkowitz GS. The World Trade Center Disaster and Intrauterine Growth Restriction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003 Aug;290(5):595-a-596.
 32. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S, Ali SR. Maternal Predictors of Intrauterine Growth Retardation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Sep;28(9):681–5.
 33. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Phil Trans R Soc B*. 2015 Mar;370(1663):20140066.
 34. Yuping Wang and Shuang Zhao. *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
 35. Armengaud JB, Zyzdorzcyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reproductive Toxicology*. 2021 Jan;99:168–76.
 36. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):561–9.
 37. Mekinian A, Kolanska K, Cheloufi M, Coulomb A, Cohen J, Abisror N, et al. Chronic Villitis of unknown etiology (VUE): Obstetrical features, outcome and treatment. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021 Nov;148:103438.
 38. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. *U StatPearls*; 2023.

39. Mirta Starčević. Rani neurološki ishod novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu. [disertacija] Zagreb, sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet. 2012.
40. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2017 Jun;44(2):245–56.
41. Petrov O, Sindik N, Mari M, Mahulja-Stamenkovi V. Kardiotokografija i Ph-metrija u prognozi perinatalnog ishoda. *Gynaecol Perinatol*. 2010;19:73–8
42. Stefano Raboni, Christine T. Kaihura, Stefania Fieni. Amnioscopy: Is it actual? *Acta bio medica ateneo parmense*. 2004;59–61.
43. Fallahian M, Taherzadeh P, Samani EN, Moghadam M, Taheri Z. Amnioscopy Revival as a Fetal Surveillance Tool. *Mishra R, urednik. WJOLS*. 2009 Jan;4–6.
44. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *Journal of Pregnancy*. 2011;1–15.
45. Inskip HM, Godfrey KM, Robinson SM, Law CM, Barker DJ, Cooper C. Cohort profile: The Southampton Women's Survey. *International Journal of Epidemiology*. 2006 Feb;35(1):42–8.
46. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019 Sep;9(11):267.
47. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al. Early or Delayed Enteral Feeding for Preterm Growth-Restricted Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2012. May;129(5):e1260–8.
48. Fafoula O, Alkhayat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Sep;91(6): F467.
49. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Human Development*. 2014 Mar; 90: S42–4.
50. Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res*. 2013 Jun;73(6):794–801.

51. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Mar;101(2): F108–13.
52. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016 Sep;36(11):913–20.
53. Calkins K, Devaskar SU. Fetal Origins of Adult Disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 2011 Jul;41(6):158–76.
54. Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(Suppl. 3):38–43.
55. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic Mechanisms and the Mismatch Concept of the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatr Res.* 2007 Jun;61(5 Part 2):5R-10R.
56. Demicheva E, Crispi F. Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):143–53.
57. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. *Journal of Pregnancy.* 2011;1–6.
58. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of Intrauterine Growth Restriction and the Postnatal Development of the Metabolic Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006 Dec;1092(1):138–47.
59. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm Infants. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 Jan;7(1):17–25.
60. Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine Growth Restriction: Fetal Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2008 Apr;15(2):101–6.
61. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O’Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2011 Dec;301(6): L860–71.

62. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *The Lancet*. 2003 Oct;362(9390):1106–11.
63. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Feb;208(2): 130.e1-130.e6.
64. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Aug;174(8):772
65. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev*. 2018 Dec 21;14(4):212–8.
66. Murki S, Sharma D. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. *J Neonatal Biol*. 2014;3:135.
67. Ganzevoort W, Alfirevic Z, Von Dadelszen P, Kenny L, Papageorgiou A, Van Wassenaer-Leemhuis A, et al. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev*. 2014 Feb;3(1):23
68. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2021 Jun;48(2):371–85.
69. Illa M, Pla L, Loreiro C, Miranda C, Mayol M, Kühne BA, et al. Neonatal Effects of Maternal Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Lactoferrin on the Fetal Brain and Placenta in a Rabbit Model of Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol Res [Internet]*. 2023.

Životopis

Rođena sam 20.08.1998. godine u Livnu, Bosna i Hercegovina gdje sam pohađala Osnovnu školu fra Lovro Karaula i Osnovnu glazbenu Franjo S. Vilhar. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u Općoj gimnaziji Livno. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci. 2020. godine prešla sam na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam radila kao demonstrator na Zavodu za histologiju i Zavodu za pedijatriju te sam sudjelovala na nekoliko studentskih kongresa. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.