

# Intrauterini zastoj rasta ploda

---

Rojić, Karla

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:105:436630>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Rogić**

**Intrauterini zastoj rasta ploda**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Sandre Stasenko i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

AC- engl. Abdominal circumference, opseg abdomena

ALARA- eng. As low as reasonably achievable, princip o zadržavanju veličine primljene doze zračenja onoliko niskom koliko je razumno ostvarivo

BPD- engl. Biparietal diameter, biparijetalni promjer

BPP- engl. Biophysical profile, biofizički profil

CPR- engl. Cerebroplacental ratio, cerebroplacentni omjer

CRL- engl. Crown-rump length, duljina tjeme-trtica

CTG- engl. Cardiotocography, kardiokografija

EFW- engl. Estimated fetal weight, procjenjena fetalna težina

FHR- engl. Fetal heart rate, otkucaji fetalnog srca

FL- engl. Femur length, duljina femura

HC- engl. Head circumference, opseg glavice

HELLP- engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets, hemoliza, povišeni jetreni enzimi, trombocitopenija

IGF- engl. Insulin-like growth factor, faktor rasta sličan inzulinu

ISUOG- engl. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Međunarodno društvo za ultrazvuk u ginekologiji i opstetriciji

IUZR- Intrauterini zastoj rasta ploda

PI- engl. Pulsatility index, indeks pulsabilnosti

SARS-CoV-2- engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

SGA- engl. Small for gestational age, malen za gestacijsku dob

STV- engl. Short term variation, kratkoročne varijacije fetalne srčane frekvencije

TNF- $\alpha$ - engl. Tumor necrosis factor alpha, faktor tumorske nekroze alfa

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1.	UVOD .....	1
2.	NORMALNI FETALNI RAST .....	2
3.	INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA PLODA.....	4
3.1.	Klasifikacija IUZR-a .....	6
3.2.	Etiologija IUZR-a.....	6
3.2.1.	Fetalni čimbenici.....	7
3.2.2.	Majčini čimbenici .....	7
3.2.3.	Uteroplacentarni čimbenici .....	8
3.3.	Epidemiologija .....	9
3.4.	Patofiziologija .....	9
4.	PRAĆENJE FETALNOG RASTA .....	11
4.1.	Abdominalna palpacija.....	11
4.2.	Mjerenje udaljenosti fundus-simfiza.....	11
4.3.	Ultrazvučna dijagnostika.....	12
5.	NADZOR UGROŽENOG FETUSA.....	14
5.1.	Kardiotokografija.....	14
5.2.	Biofizički profil.....	15
5.3.	Doplerska mjerenja.....	16
5.3.1.	Arterija uterina .....	16
5.3.2.	Umbilikalna arterija.....	17
5.3.3.	Središnja moždana arterija .....	17
5.3.4.	Ductus venosus .....	18
6.	LIJEČENJE .....	19
7.	DUGOROČNE KOMPLIKACIJE KOD POREMEĆAJA FETALNOG RASTA.....	23
8.	ZAKLJUČAK.....	25
9.	ZAHVALE.....	26
10.	POPIS LITERATURE .....	27
11.	ŽIVOTOPIS.....	31

## SAŽETAK

Naslov rada: Intrauterini zastoje rasta ploda

Autor: Karla Rogić

Intrauterini zastoje rasta ploda (IUZR) vodeći je uzrok perinatalnog mortaliteta te kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta. Definira se kao usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog, a posljedica je djelovanja patoloških čimbenika i to najčešće uteroplacentarnih. Zahvaća do 10% trudnoća, a dijeli se na rano i kasno nastali IUZR te na simetrični i asimetrični zastoje u rastu. Rano nastali zastoje nastupa prije 32. tjedna trudnoće i ozbiljnije je stanje nego kasni IUZR, a glavni je cilj produžiti trudnoću da bi se omogućilo sazrijevanje fetalnih organa do najveće moguće mjere i da bi se tako izbjegle komplikacije prijevremenog porođaja. Simetrični zastoje rasta karakterizira jednakomjerno smanjenje svih biometrijskih mjerljivih parametara, a kod asimetričnog zastoja rasta bilježi se veće smanjenje opsega abdomena nego opsega glave. Iako etiologija nije do kraja razjašnjena, poznato je da fetalni, majčini i uteroplacentarni čimbenici mogu interferirati s normalnim mehanizmima fetalnog rasta i dovesti do zastoja u rastu. IUZR se u literaturi vrlo često naizmjenično koristi s terminom "malen za gestacijsku dob" (engl. small for gestational age, SGA), ali bitno je razlikovati ta dva pojma. SGA fetusi tjelesne su težine manje od 10. centile, ali su to oni fetusi koji su konstitucijski maleni i nisu pod rizikom za nepovoljan perinatalni ishod. IUZR fetusi mogu biti i tjelesne težine veće od 10. centile, a pod povećanim rizikom za nepovoljan kratkoročan i dugoročan ishod. Pri svakoj sumnji na zastoje u rastu fetusa potrebno je točno procijeniti gestacijsku dob i napraviti detaljan ultrazvučni pregled. Od iznimne je važnosti kontinuirano nadzirati takvu rizičnu trudnoću i postići konsenzus o vremenu porođaja. Osnovni elementi pri nadzoru fetusa koje bilježimo jesu kardiokotografija, biofizički profil i doplerska mjerenja. Djeca sa zastojem u rastu pod povećanim su rizikom za razvoj kroničnih kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti kasnije u životu. IUZR značajan je problem suvremene perinatologije te je potrebno i dalje pronalaziti optimalna dijagnostička i terapijska rješenja.

Ključne riječi: intrauterini zastoje rasta ploda, malen za gestacijsku dob, doplerska mjerenja

## **SUMMARY**

Title: Intrauterine growth restriction

Author: Karla Rogić

Intrauterine growth restriction (IUGR) is a leading cause of perinatal mortality and short-term and long-term morbidity. It is defined as the failure of the fetus to meet its growth potential caused by pathological factors, most commonly placental dysfunction. It affects up to 10% of all pregnancies, and it is classified into early-onset and late-onset IUGR and also symmetrical and asymmetrical IUGR. Early-onset IUGR typically begins before 32 weeks' gestation. It is usually more severe than late-onset IUGR and the main goal is to prolong pregnancy and maximize fetal organs maturation in order to avoid complications of premature birth. Symmetrical IUGR is characterized by reduction of all measured biometric parameters, while in asymmetrical IUGR the abdominal circumference is reduced more than head circumference. Although etiology is not fully clarified, it is known that fetal, maternal and placental factors may interfere with normal mechanisms of fetal growth and lead to IUGR. In the literature, IUGR is very often interchangeably used with term "small for gestational age" (SGA), but there is a difference between these two terms. SGA fetuses can be at less than 10th percentile in weight for gestational age, but those are fetuses that are constitutionally small and not at risk of adverse perinatal outcomes. IUGR fetuses can be above the 10th percentile, but at increased risk of adverse short-term and long-term outcome. When IUGR is suspected, it is necessary to precisely estimate gestational age and to perform an ultrasound examination. It is very important to continuously monitor such a high-risk pregnancy and to reach a consensus about the time of delivery. Fetal surveillance tests include cardiotocography, biophysical profile scoring and Doppler ultrasound. IUGR fetuses are at increased risk of developing chronic cardiovascular and metabolic diseases later in life. IUGR is a significant problem of modern perinatology and it is necessary to keep searching for other optimal diagnostic and therapeutic solutions.

Key words: intrauterine growth restriction, small for gestational age, Doppler ultrasound



## 1. UVOD

Intrauterini zastoj rasta ploda (IUZR) jedan je od najčešćih problema modernog porodništva i predstavlja veliki izazov u antenatalnoj skrbi. Vodeći je uzrok perinatalnog mortaliteta, kao i kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta. Naime, u čak jedne trećine umrlih plodova etiopatologija bolesti zasniva se u poremećaju fetalnog rasta. Usporeni fetalni rast češće prati hipoksija, hipotermija i hipoglikemija, a povezan je i s poremećajima kardiocirkulacijskog i respiratornog sustava te s poremećajima metabolizma koji se mogu odraziti tek u odrasloj dobi (1).

Intrauterini zastoj rasta ploda zahvaća oko 3-7% trudnoća, a definiran je kao nemogućnost fetusa da naraste do veličine za koju su genetski programirana i tjelesne su težine manje od 10. centile za gestacijsku dob (1). IUZR se često naizmjenično koristi s izrazom "malen za gestacijsku dob" (engl. Small for gestational age, SGA), ali postoji razlika u značenju ova dva termina. Oko 40% fetusa, koji su maleni za gestacijsku dob, tjelesne su težine manje od 10. centile za gestacijsku dob, ali su to fetusi koji su konstitucijski maleni i nisu pod rizikom za patološki zastoj u rastu (2). Fetusi porođajne mase manje od očekivane mogu biti zaostala u rastu, ali mogu biti i potpuno normalna, odnosno konstitucijski malena, a ipak biti klasificirani u skupinu sa zastojem u rastu (3). Stoga možemo reći kako je IUZR patološko stanje u kojem je neostvareni potencijal rasta rezultat djelovanja patoloških čimbenika, dok se izraz SGA koristi za označavanje porođajne težine ispod 10. centile za gestacijsku dob ili za procjenu fetalne težine (EFW).

## 2. NORMALNI FETALNI RAST

Gruenwald je sve čimbenike fetalnog rasta razvrstao u genetski potencijal za rast i u potporu rasta. Genetski potencijal za rast je unutarnji, intrinzični čimbenik i nasljedna genetska formula podržana endokrinološkom regulacijom. Uvjetuje rast pojedinca s obzirom na rasno podrijetlo, spol fetusa, hormone i receptore (4).

Osnovni čimbenici fetalnog rasta temelje se na genetskom potencijalu, funkcioniranju organizma majke, funkciji posteljice te čimbenicima okoline. Genetski čimbenici određuju potencijal rasta te iz toga razloga prosječna porođajna težina novorođenčadi može značajno varirati unutar različitih populacija, od 2.800 do 3.600 grama. Od unutarnjih čimbenika koji utječu na fetalni rast najvažniji su hormoni posteljice. Od somatotrofnih faktora primarnu ulogu imaju inzulinski slični faktori IGF (IGF-I, IGF-II, IGF IGFBP 1-6, IGF receptori 1 i 2, IGFBP specifične proteaze), a IGF-II najbolje korelira s porođajnom težinom. Značajni su i geni debljine koji stvaraju leptin, a koncentracija leptina značajno korelira s porođajnom težinom.

U rastu i razvoju fetusa možemo razlikovati tri faze staničnog rasta. Međusobno se razlikuju prema vremenu u kojemu se u trudnoći pojavljuju i prema procesima koji ih obilježavaju. Nakon spajanja sa spermijem, oplodena jajna stanica brzo se počinje dijeliti i to dijeljenje, kao i povećanje broja stanica, osnovno je obilježje prve faze rasta, odnosno hiperplazije. Prema sredini trudnoće, intenzitet mitotičkih dioba u organizmu fetusa sve je manji, a dolazi do povećanja veličine stanica. Takav tip staničnog rasta nazivamo hipertrofijom (3).

Uzevši u obzir navedene tipove staničnog rasta, razlikujemo tri faze fetalnog rasta. Prva faza je faza hiperplazije i traje do 16. tjedna trudnoće. U drugoj fazi se izmjenjuju hiperplazija i hipertrofija, a događa se između 16. i 32. tjedna trudnoće. U trećoj fazi prevladava samo hipertrofija, a događa se od 32. tjedna trudnoće do porođaja (3).

Prosječni dnevni porast tjelesne mase fetusa tijekom trudnoće iznosi 12,5 grama. Porast tjelesne mase kroz trudnoću nije ujednačen, a rast je najintenzivniji u zadnjem tromjesečju, kada fetus ostvaruje 2/3 svoga ukupnog rasta. Nakon 34. tjedna trudnoće

prestaje proliferacija posteljičnih stanica, a nakon 36. tjedna trudnoće počinju regresivne promjene posteljice. Sve to za posljedicu ima fiziološko usporavanje fetalnog rasta, koje počinje nakon 38. tjedna trudnoće (3).

### 3. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA PLODA

Intrauterini zastoj rasta ploda ili fetalna hipotrofija (engl. intrauterine growth restriction, intrauterine growth retardation, IUGR) je usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog (5). Izmjereni se rast pri tome uspoređuje sa standardima fetalnog rasta za dotičnu populaciju. Obuhvaća fetuse čiji rast negativno odstupa od normale bilo da su konstitucijski manji ili je malen rast rezultat djelovanja štetnih čimbenika (6). Iako nazivi nisu istoznačnice, u literaturi se susreće mnogo naziva koji opisuju navedeni fenomen: pseudoprematurni, dismaturni, fetalni zastoj u rastu ploda, malen za ročni porod, malen za dob, fetalna intrauterina pothranjenost, malen za dob trudnoće, placentalna insuficijencija te nedostašće (5). U anglosaksonskoj literaturi najkorišteniji je pojam malen za dob trudnoće (engl. small for gestational age, SGA) što se uz IUZR čini najprihvatljivijim, jer nije vezan za zrelost ili mogući uzrok (5).

Intrauterini rast djeteta se uspoređuje s krivuljama rasta koje su specifične za populaciju i sve usporedbe je najbolje činiti unutar populacije. Novorođena djeca prema tjelesnoj težini mogu biti: malena za gestacijsku dob (porodna težina ispod 10. centile za trajanje trudnoće), normalna za gestacijsku dob (porodna težina između 10. i 90. centile za trajanje trudnoće) i velika za gestacijsku dob (porodne težina iznad 90. centile) (1). U skupini fetusa "maleni za gestacijsku dob", razlikujemo one fetuse koji su vrlo maleni (fetusi čija je težina ispod 3. centile) i maleni (fetusi čija je težina ispod 10. centile). Najlošiji perinatalni ishod imaju djeca čija je težina ispod 3. centile za gestacijsku dob i u najvećem su riziku za perinatalni mortalitet i morbiditet (1).

Rani zastoj rasta nastupa prije 32. tjedna trudnoće i prevalencija mu je 0,5%-1% (7). Obično je ozbiljnije stanje nego kasni IUZR te je češće povezan s patološkim nalazom doplera umbilikalne arterije, uterine i središnje cerebralne arterije koji mogu prethoditi tjednima prije kardiovaskularnog i metaboličkog poremećaja fetusa. Posteljična patologija koja se najčešće nalazi u pozadini promjene, pokazuje sličnosti s nalazom koji se

primjećuje u ranoj preeklampsiji ("majčina vaskularna malperfuzija") što je dokaz povezanosti ranog IUZR-a s preeklampsijom. Pravovremena primjena kortikosteroida, magnezijeva sulfata i premještaj u tercijarnu razinu zdravstvene zaštite, ključni su koraci u pristupu ranog IUZR-a (8). Rani IUZR je lakše za prepoznati, ali izazov predstavlja odrediti pravi trenutak za dovršetak trudnoće. Na opstetričaru je da procijeni što više ugrožava fetus - ostajanje u nepovoljnim uvjetima i riskiranje perinatalne smrtnosti i ostalih morbiditeta, ili dovršetak trudnoće još nezrelog fetusa kojeg tako izlažemo morbiditetima nedonoščadi, kao što su respiratorni distresni sindrom, nekrotizirajući enterokolitis i neonatalna smrtnost (2).

Kasni IUZR je češći nego rani IUZR s prevalencijom oko 5%-10% (7). U odnosu na rani IUZR, manje je ozbiljno stanje i nije povezan s preeklampsijom te je obično prisutan uredan protok u umbilikalnoj arteriji. Dijagnoza se uglavnom bazira na promjenama cerebralne cirkulacije (tzv. "brain-sparing effect") koja pokazuje niski cerebroplacentni omjer (engl. Cerebroplacental ratio, CPR) (7), što se povezuje s lošijim perinatalnim ishodom, uključujući veći rizik od perinatalne smrtnosti, carskog reza i patološkog neurološkog razvoja pri rođenju i u drugoj godini života (8). Ono što ovdje predstavlja izazov je dijagnosticiranje problema i često kasni IUZR ostane neprepoznat. Dovršetak trudnoće ne predstavlja veći problem kao u ranom IUZR jer se radi o trudnoćama veće gestacijske dobi te su fetalni organi već dovoljno zreli u trenutku dijagnoze. Ako postoje znakovi redistribucije cerebralnog protoka i kasnog IUZR-a, porođaj se može inducirati između 38+0 do 39+0 tjedna trudnoće ako nema kontraindikacije, a tijekom porođaja preporučen je kontinuirani kardiografski nadzor (7,8).

Ono što predstavlja dijagnostički izazov kasnog IUZR jest da li ijtrogen prijevremeni porođaj fetusa s redistribucijom krvotoka u fetalnom mozgu donosi korist ili štetu za plod. Studije koje traže odgovore na ta pitanja trebala bi se baviti perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, kao i dugoročnim neurorazvojnim ishodima takve djece. Štoviše, nije jednoznačno određen naći praćenja takvih trudnoća kao niti koji doplerski parametri i koje granične vrijednosti imaju najbolji ishod u kasnom IUZR. Randomizirana kontrolirana ispitivanja koja su u tijeku na ovu temu dati će odgovore na ova važna pitanja (8).

Ono što je bitno naglasiti jest da je glavna razlika između SGA i IUZR fetusa ta da SGA fetusi mogu biti maleni, ali ne i pod rizikom za nepovoljni perinatalni ishod, dok IUZR fetusi mogu biti i tjelesne težine iznad 10. centile za gestacijsku dob, ali u povećanom riziku za nepovoljni i perinatalni i dugoročni ishod. Da bi razlikovali ove dvije skupine fetusa kada se zabilježi tjelesna težina manja od 10. centile, potrebno je izmjeriti određene biofizičke parametre. U tu svrhu gledaju se doplerska mjerenja, prilagođene centilne krivulje rasta, biomarkeri i brzina kojom fetus raste. Neki od ovih biofizičkih parametara se također koriste za praćenje fetalnog statusa, kao i za određivanje trenutka porođaja (8).

### **3.1. Klasifikacija IUZR-a**

Simetrični zastoj rasta se javlja kada u fetusa postoji jednakomjerno smanjenje svih biometrijskih mjerljivih parametara. Ova grupa čini 20%-30% svih zastoja rasta. Djelovanje štetnih čimbenika u prvom tromjesečju, kao što su pušenje, upotreba kokaina, anemija, kronična hipertenzija i šećerna bolest, mogu biti uzrokom simetričnog zastoja u rastu. Kromosomopatije su najčešći uzrok (9).

Asimetrični zastoj rasta javlja se u kasnom drugom tromjesečju i u trećem tromjesečju, a čini 70%-80% svih zastoja rasta. Zastoj u rastu nije proporcionalan te se bilježi veće smanjenje opsega abdomena (volumena jetre i potkožnog masnog tkiva) nego opsega glave (fetalnim mozgom). Preeklampsija je dobro prepoznat uzrok asimetričnog zastoja rasta. Kronična hipertenzija dovodi do vaskularnog remodeliranja placente, vaskularne skleroze i ishemije, čime se ometa protok krvi u fetusu. Dolazi do redistribucije krvi u korist vitalnih fetalnih organa, a smanjenja glikogena jetre i potkožnog masnog tkiva (9).

### **3.2. Etiologija IUZR-a**

Intrauterini zastoj rasta ploda (IUZR) posljedica je jednog ili više čimbenika koji ometaju normalne mehanizme fetalnog rasta. Čimbenici mogu biti majčini, fetalni ili uteroplacentarni. Treba naglasiti da u literaturi postoji dilema između toga što su etiološki čimbenici IUZR-a, a što su rizični faktori. Primjerice, iako se kronična hipertenzija, bubrežna

bolest, šećerna bolest i sistemni eritematozni lupus smatraju majčnim čimbenicima, mogu se smatrati i faktorima rizika za patološke promjene posteljice, koje onda dovode to uteroplacentarnog posredovanog IUZR-a (7).

### **3.2.1. Fetalni čimbenici**

Fetalni čimbenici IUZR-a mogu biti fetalne kromosomske abnormalnosti, monogenske bolesti i poremećaji u metilaciji. Kromosomske abnormalnosti su pronađene u do 19% slučajeva, a 5,8% čini aneuploidija, kao najčešći nalaz (10). Značajni intrauterini zastoje u rastu se vidi kod trisomije 13 i trisomije 18, a IUZR je najčešći znak trisomije 17. Submikroskopske (mikro)delecije i (mikro)duplikacije pronađene metodom kromosomske analize na mikročipu (engl. Chromosomal Microarray Analysis, CMA), čine 1%-6% slučajeva IUZR-a s urednim kariotipom (7,10).

Ako su uzrok monogenske bolesti, fetuse dijelimo u dvije skupine s obzirom na kliničku sliku. Prva skupina uključuje poremećaje gdje sve fetalne dimenzije odgovaraju gestacijskoj dobi. Sindromi koji pripadaju ovoj skupini su primjerice: Cornelia de Lange (mutacija NIPBL gena), Smith-Leppli-Opitz (mutacija DHCR7 gena) ili Meier-Gorlin (mutacija ORC1, ORC4, ORC6, CDT1 ili CDC6 gena). Druga skupina uključuje fetuse s jako kratkim dugim kostima, ali normalnim ostalim dimenzijama, i uključuje Noonan sindrom (najčešće mutacija PTP11 gena), ahondroplaziju i hipohondroplaziju (mutacija FGFR3 gena) (10).

### **3.2.2. Majčini čimbenici**

Brojni majčini morbiditeti mogu biti uzrokom IUZR-a. Ova stanja uključuju kroničnu hipertenziju, gestacijski dijabetes, sistemski eritematozni lupus, antifosfolipidni sindrom, anemija, infekcije, pothranjenost, niska tjelesna težina prije ili za vrijeme trudnoće, dob, malformacije maternice i veći broj porođaja. Majčin prehrambeni status može biti odgovoran za 10% varijacija u fetalnoj težini. Smanjena adaptacija posteljice na niski majčin hemoglobin i smanjen dotok prehrambenih tvari fetusu kroz posteljicu, potencijalno su mehanizmi utjecaja anemije na IUZR (7,9).

Preeklampsija je novonastala hipertenzija nakon 20. tjedna gestacije, praćena s proteinurijom ili u težem obliku tzv. HELLP (engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) sindrom, praćen majčinim akutnim bubrežnim zatajenjem, zatajenjem jetre, neurološkim ispadima, hemolizom, trombocitopenijom ili intrauterinim zastojem rasta (IUZR). U retrospektivnoj kohortnoj studiji, Hung i suradnici su ustanovili prisutnost IUZR-a u 50,6% slučajeva rane preeklampsije (prije 34. tjedna gestacije), a u 25,5% slučajeva kasno nastale preeklampsije (nakon 34. tjedna gestacije) (11).

Zaraženost trudnice sa SARS-CoV-2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) virusom može utjecati na dopremu kisika fetusu i posljedično uzrokovati posteljličnu insuficijenciju, IUZR, fetalni distress i fetalnu smrt. Bahrami i suradnici su proveli metaanalizu i ustanovili učestalost IUZR-a od 2,6% u trudnica zaraženih SARS-CoV-2 virusom (12).

### **3.2.3. Uteroplacentarni čimbenici**

Uteroplacentarni čimbenici su najčešći uzrok IUZR-a. Mozaicizam ograničen samo na posteljicu (engl. confined placental mosaicism, CPM) pronađen je u 9%-16% trudnoća s izoliranim IUZR-om. Ostali uzroci uključuju posteljlične anomalije (malena posteljica, placenta circumvalata, abrupcija placente, placenta previja) i anomalije pupkovine (kratka i duga pupkovina, marginalna insercija, velamentozna insercija, pupkovina s čvorovima, strikturama i petljama) (9).

Uočene su veće vrijednosti TNF- $\alpha$  (engl. Tumor necrosis factor alpha) faktora u perifernoj krvi trudnica, što nam ukazuje na moguću ulogu ovog faktora u IUZR-u. TNF- $\alpha$  direktno oštećuje endotelne stanice, otežava invaziju i fuziju stanica trofoblasta i oštećuje remodeliranje spiralnih arterija. Može interferirati s koagulacijskim sustavom krvi i dovesti do posteljlične tromboze i pospješiti posteljličnu hipoperfuziju (13).



### 3.3. Epidemiologija

Prevalencija IUZR-a je oko 3-7%, a ovisi o populaciji koja se promatra, gestacijskoj dobi i jesu li ubrojeni fetusi maleni za gestacijsku dob (engl. Small for gestational age, SGA). Prevalencija je veća u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, s najvećom stopom u Južnoj Aziji, gdje je do 34% fetusa ima IUZR. U razvijenim zemljama ta stopa prevalencije se kreće oko 11% (14). Žene s preeklampsijom koje su u prvoj trudnoći rodile fetus s IUZR-om, imaju učestalost od 20% da u svakoj sljedećoj trudnoći nose fetus sa zastojem u rastu. Oko 40% slučajeva IUZR-a je idiopatsko, bez poznatog uzroka (9).

### 3.4. Patofiziologija

Kada je riječ o nutrijentima, dostupnost glukoze ima primarnu ulogu u rastu fetusa. Poznato je da metabolički disbalans glukoze može uzrokovati teške poremećaje majke i fetusa. Iako aminokiseline i lipidi predstavljaju temelj fetalnog rasta, pravi značaj metaboličkih poremećaja tih nutrijenata još nije dovoljno razjašnjen.

Razvoj maternalne i fetalne vaskularne mreže čini osnovu embrionalnog i fetalnog rasta. Molekularni medijatori koji su temelj tih procesa obuhvaćaju vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), placentarni faktor rasta (PIGF), VEGF receptore, VEGF vezajuće proteine i mnogobrojne druge tvari koje djeluju na mehanizme koji još nisu u potpunosti razjašnjeni.

Ekspresija ovih faktora ovisi o parcijalnom tlaku kisika. Poremećaj invazije trofoblasta i grananja fetalnih krvnih žila može značajno ometati razvoj ploda. Njezin je krajnji rezultat poremećaj transporta nutrijenata od majčine krvi k fetalnom krvotoku. Kaskada međuočućaja koji omogućuju pravilnu invaziju trofoblasta i angiogenezu te odgovarajuću dubinu invazije vezanih resica još nije u potpunosti razjašnjena. Razlučivanje raznih maternalnih, fetalnih i placentarnih mehanizma od pomoći je u razumijevanju etiopatogeneze, a sve s ciljem bolje prevencije, nadzora i liječenja fetalnog zastoja u rastu.

U intrauterinom zastoju rasta ploda (IUZR) do fetusa dolazi nedovoljna količina

hranjivih sastojaka (glukoze, amonokiselina, minerala) i smanjuje se odlaganje glikogena u jetru i mišiće, a minerala u kosti. Da maksimizira šanse za preživljavanje, fetus se smanjuje u svojoj ukupnoj veličini i usmjerava krv u vitalne organe, kao što su mozak, srce, nadbubrežne žlijezde i posteljica (14).

IUZR povezan s posteljičnim čimbenicima, primarno je posljedica nedostatnog remodeliranja spiralnih arterija maternice koje opskrbljuju posteljicu za vrijeme rane trudnoće. Posljedična malperfuzija dovodi do supresije sinteze proteina i smanjenje proliferacije stanica. Smanjuje se volumen posteljičnih resica i površina preko koje se izmjenjuju tvari i plinovi majke i fetusa. Dolazi do disregulacije u ekspresiji gena, utječući na transport kroz posteljicu, endokrine, metaboličke i imunološke funkcije. Promjene su izraženije u trudnica s preeklampsijom, a uključuju makroskopski vidljiva oštećenja posteljice, kao što infarkti posteljice, odlaganje fibrina, ateroza spiralnih arterija i vilitis (15).

## **4. PRAĆENJE FETALNOG RASTA**

Pri postavljanju dijagnoze intrauterinog zastoja u rastu ploda, od velike je važnosti točno procijeniti gestacijsku dob. Ako trudnoću proglasimo starijom nego što je, možemo potpuno zdravo i eutrofično dijete proglasiti zaostalim u rastu jer u tom slučaju njegove dimenzije uspoređujemo s referentnim vrijednostima fetusa starije gestacijske dobi (3).

Klinički, u većini slučajeva, trajanje trudnoće određuje se prema prvom danu zadnje menstruacije, što ponekad može biti netočan ili nepouzdan podatak (16). Rana ultrazvučna mjerenja udaljenosti tjeme-trtica (engl. crown-rump length, CRL) između 8. i 14. tjedna, smatra se pouzdanom metodom određivanja gestacijske dobi. U trenutku kada CRL prijeđe 84 mm, opseg glavice (engl. Head circumference, HC) bi se trebao koristiti za procjenu gestacijske dobi (16). Mjerenja opsega glavice HC, s ili bez mjerenja duljine femura (engl. Femur length, FL), mogu se koristiti za procjenu gestacijske dobi od drugog tromjesečja, ako ultrazvuk nije bio dostupan u prvom tromjesečju i ako su podaci o zadnjoj menstruaciji nepouzdati (16).

### **4.1. Abdominalna palpacija**

Abdominalna palpacija uterusa temelji se na određivanju visine svoda maternice u odnosu na fiksne točke na abdomenu. Te točke su središnji dio simfize (S), pupak (P) i ksifoidni nastavak (X) (3).

### **4.2. Mjerenje udaljenosti fundus-simfiza**

Mjerenje udaljenosti fundusa i simfize je jednostavna, jeftina i relativno stara metoda koja može poslužiti kao probirni (screening) test u dijagnosticiranju IUZR-a. Mjeri se u žena koje se nalaze u supinacijskom položaju, običnim krojačkim metrom, nakon što su ispraznile mokraćni mjehur. Udaljenost fundus-simfiza mjeri se od gornje granice simfize pubične kosti pa sve do vrha fundusa maternice. Mjerenje udaljenosti fundus-simfiza u

centimetrima između 24. i 38. tjedna gestacija otprilike odgovara gestacijskoj dobi, a zaokružena standardna devijacija iznosi 2 cm (3,7).

U metaanalizi koju čine 34 opservacijske studije, mjerenje udaljenosti fundus-simfiza pokazuje osjetljivost od 58%, a specifičnost od 87%, ako se koristi za predviđanje SGA fetusa. Metaanaliza ukazuje da mjerenje udaljenosti fundus-simfiza nije prikladno za primarni probir SGA fetusa (17).

Treba naglasiti da čimbenici poput majčine pretilosti, lejomiona i polihidramnija mogu ograničavati korištenje mjerenja udaljenosti fundus-simfiza kao metodu primarnog dijagnostičkog probira (7).

### **4.3. Ultrazvučna dijagnostika**

Sumnja na zastoj u rastu fetusa opravdana je indikacija za detaljni ultrazvučni pregled pomoću kojeg tu sumnju potvrđujemo ili odbacujemo. Ultrazvukom se prikazuju i mjere pojedine fetalne strukture i tako se određuje gestacijska dob i uočavaju određena odstupanja. Tijekom ultrazvučnog pregleda trudnice treba se pridržavati ALARA (engl. as low as reasonably achievable) principa (16).

Ultrazvučna mjerenja trudnica rade se transabdominalno ili transvaginalno. Prije 14. tjedna gestacije, koristi se CRL (udaljenost tjeme trtica, TT) za procjenu fetalne veličine i gestacijske dobi. Nakon 14. Tjedna gestacije mjeri se biparijetalni dijametar (engl. Biparietal diameter, BPD), opseg glavice (engl. Head circumference, HC), opseg abdomena (engl. Abdominal circumference, AC) i duljina femura (engl. Femur length, FL) fetusa (3,16).

Rutinski ultrazvučni pregled trudnica koji se provodi u drugom tromjesečju između 18. i 22. tjedna trudnoće predstavlja kompromisni period u kojem se može odrediti gestacijska dob (iako je bolje ranije ako je moguće) i detektirati velike kongenitalne anomalije. Potreba ili odluka za dodatnim ultrazvučnim mjerenjima u trećem tromjesečju donosi se na temelju lokalnih smjernica, prisustva ili odsustva fetalnih ili majčinih čimbenika, kao i rizičnih faktora koji mogu ukazivati na zastoj u rastu fetusa. Serijska

ultrazvučna mjerenja koja vjerodostojno pokazuju porast fetalnog rasta trebalo bi idealno provoditi u razmaku od 2-3 tjedna kako se ne bi pogrešno interpretirao dobiveni nalaz zbog premalog razmaka između dva serijska mjerenja. Mjerenja koja se provode u razmaku kraćem od 2 tjedna mogu rezultirati lažno pozitivnim nalazom IUZR-a u 10% slučajeva, što onda dovodi do prevelike stope netočno postavljenih dijagnoza u trećem tromjesečju (3,16).

U retrospektivnom presječnom istraživanju, Marchand i suradnici su pokazali da je AC (opseg abdomena, OA) parametar najviše pogođen kod intrauterinog zastoja rasta fetusa. AC je pokazatelj veličine jetre, koja se zbog smanjenog skladištenja glikogena i redukcije potkožnog masnog tkiva u IUZR-u smanjuje. Iako HC bolje predviđa IUZR nego BPD, ne koristi se kao izolirani dijagnostički kriterij. Nekoliko je predloženih mehanizama koji dovode do kraće duljine femura kao posljedice posteljice insuficijencije. Duljina femura (FL) je bolji prediktor IUZR-a od HC-a i BPD-a, ali ne i od AC-a. U ovom istraživanju, izolirani kratki femur manji od 10. centile za gestacijsku dob je definiran za SGA fetuse, a manji od 3. centile za IUZR fetuse (18).

Internacionalni Delfi konsenzus predlaže korištenje AC-a i EFW-a (engl. Estimated fetal weight) kao izoliranih dijagnostičkih kriterija za IUZR ako su manji od 3. centile i ako nisu prisutne kongenitalne anomalije (19).

U slučaju abnormalne ultrazvučne biometrije, potrebno je detaljnije pristupiti pregledu fetusa, tragati za eventualnim patološkim majčnim čimbenicima i liječiti iste, kao i detaljno evaluirati fetalnu anatomiju i uzeti u obzir određivanje kariotipa (3,16).

## 5. NADZOR UGROŽENOG FETUSA

Pri svakoj sumnji na IUZR, važno je pažljivo voditi trudnoću i pravodobno organizirati porođaj. Potrebno je detaljno objasniti trudnici o kakvom se stanju radi, nadzirati rast i stanje fetusa, ali i prepoznati one fetuse koji su konstitucijski maleni kako bismo izbjegli nepotrebne intervencije i dijagnostičke postupke (3).

Osnovni elementi nadzora fetusa sa zastojem u rastu su kardiotokografija (engl. cardiotocography, CTG), biofizički profil, serijska ultrazvučna mjerenja fetalnog rasta i doplerska mjerenja (3).

### 5.1. Kardiotokografija

Kardiotokografija je metoda istovremenog i kontinuiranog praćenja kucanja fetalnog srca (engl. Fetal heart rate, FHR) te intenziteta i trajanja truda. CTG se zasniva na praćenju promjene srčane frekvencije ploda u odgovoru na hipoksiju i široko je upotrebljavana metoda nadziranja stanja fetusa, posebno u trudnoćama koje su pod visokim rizikom za razvoj komplikacija, kao što je IUZR (20).

Praćenje djetetove srčane akcije i registriranje trudova se provodi pomoću dvije sonde koje se postavljaju na majčinu trbušnu stijenku. FHR se mjeri sondom koje djeluje kao odašiljač i prijatelj ultrazvučnih valova, a postavlja se na onu stranu majčina trbuha gdje je najbliža djetetovu srcu. Mjerenje snage trudova provodi se sa sondom koja se postavlja na fundus maternice i učvrsti elastičnim pojasom (3,20).

Parametri koje mjerimo CTG-om jesu temeljna srčana frekvencija, promjenjivost temeljne srčane frekvencije, ubrzanje srčane akcije (akceleracije) i usporenje srčane akcije (deceleracije). Fiziološki mehanizmi koji reguliraju FHR ovise o očuvanom središnjem živčanom sustavu te svaka promjena navedenih parametara CTG-a izvan normalnih vrijednosti, može biti znak potencijalne patnje ploda (20).

Kratkoročne varijacije fetalne srčane frekvencije (engl. Short term variation, STV) jedan je od najznačajnijih parametara CTG-a u antenatalnom nadziranju fetusa sa IUZR-om. STV predstavlja fluktuacije fetalne srčane frekvencije, a mjeri se u milisekundama (ms). STV je odraz funkcije autonomnog živčanog sustava, a u slučaju IUZR-a i fetalne hipoksije, simpatička i parasimpatička funkcija je promijenjena, a time i STV bude smanjen. Smanjena fetalna aktivnost za vrijeme sna i profilaktičko ordiniranje kortikosteroida kod prijetućeg prijevremenog porođaja mogu dovesti do prolaznog smanjenja STV-a (8,20).

U prospektivnom, nezaslijepljenom, randomiziranom istraživanju, Lees i suradnici ustanovili su kada se dovršetak trudnoće odredi po nekim drugim parametrima, kao što je su doplerska mjerenja, STV uvijek treba uzeti u obzir. Porođaj se ne bi trebao odgađati nakon što STV dosegne kritično niske vrijednosti (2.6 ms za 26.0-28.9 tjedana gestacije i 3 ms za 29.0-32.0 tjedana gestacije), i onda kada su ostali parametri unutar normalnih vrijednosti (21).

## **5.2. Biofizikalni profil**

Određivanje biofizikalnog profila (engl. biophysical profile, BPP) uključuje procjenu fetalne srčane akcije, disanja, tonusa, fetalnih pokreta te količine plodove vode. BPP se boduje nakon 30-minutnog ultrazvučnog praćenja fetusa. Pokreti disanja se smatraju prisutnima ako se zabilježi jedna ili više epizoda disanja u trajanju od 30 sekundi. Fetalni pokreti su prisutni ako se zabilježi tri ili više diskretnih pokreta tijela ili udova. Tonus je prisutan ako se zabilježi jedna ili više epizoda fleksije i ekstenzije fetalnih ekstremiteta (3,7).

Modificirani BPP uključuje kombinaciju CTG-a, kao pokazatelja trenutnog acido-baznog statusa fetusa i mjerenje „slobodnih okomitih džepova“ plodove vode, kao pokazatelja dugoročne posteljice funkcije. Modificirani BPP se smatra patološkim onda kada je CTG nereaktivan, ili kada je maksimalni „slobodan džep“ plodove vode manji od 2 centimetra (7).

Svaka komponenta BPP-a nosi 2 boda ako je prisutna, a ako nije onda 0 bodova. Maksimalni zbroj bodova iznosi 10. Iznos zbroja bodova između 8 i 10 upućuje na uredno stanje fetusa, a zbroj bodova 4 ili manje govori o teškoj ugroženosti fetusa (3). Abnormalni BPP (zbroj bodova manji od 4) je povezan s pH umbilikalne arterije manjim od 7.20 (22)

### **5.3. Doplerska mjerenja**

Doplerska mjerenja se mogu smatrati neinvazivnom metodom otkrivanja fetalnih i majčinskih cirkulacijskih promjena koje mogu upozoravati na hipoksiju fetusa s IUZR-om, što može biti od pomoći pri pravilnom vođenju takve trudnoće i donošenju odluke o vremenu porođaja. Patološki doplerski nalaz uterine, umbilikalne ili središnje moždane arterije, visoko je suspektan za posteljичnu disfunkciju kao predležeci etiološki čimbenik IUZR-a. Treba napomenuti da patološki nalaz doplera umbilikalne arterije nije patognomoničan za posteljичnu disfunkciju, jer neka genetička stanja (npr. triploidija) mogu imitirati rano nastali IUZR koji je povezan s posteljичnom disfunkcijom. Iz tog razloga je ponekad potrebno učiniti i kariotipizaciju ploda, a osobito pri ranom izostanku dijastoličkog protoka u umbilikalnoj arteriji (3,7). S druge strane, patološki doplerski protoci uterine arterije rjeđe se nalazi kod abnormalnog kariotipa fetusa, i trebao bi se smatrati više specifičnim za IUZR primarno uzrokovan posteljичnom disfunkcijom (23).

#### **5.3.1. Arterija uterina**

U normalnoj trudnoći, doplerski nalaz uterinih arterija obilježen je sniženjem otpora i indeksa pulsatilnosti (engl. Pulsatility index, PI) tijekom trudnoće. Otvaranje spiralnih arterija u jedinice niskog otpora uzrokuje smanjenje otpora u uterinim arterijama do razine kada se gubi dijastolički urez. Ako se ove promjene ne dogode adekvatno, PI ostaje visok (PI veći od 95. centile) i može dovesti do preeklampsije i IUZR-a (24).



### 5.3.2. Umbilikalna arterija

Jedan od najranijih nalaza u rano nastalom IUZR-u je patološki doplerski protok u umbilikalnoj arteriji. Nalaz se može kvantitativno opisati kao povišeni indeks pulsabilnosti (PI veći od 95.centile), a kvalitativno kao odustan ili obrnuti dijastolički protok. Objašnjenje za ovakav doplerski nalaz je povećani periferni otpor u umbilikalnoj arteriji zbog neprimjerene invazije trofoblasta u stijenku spiralnih arterija. Takav nalaz povezan je i s većom učestalosti patološkog CTG-a, neprimjerenog nalaza petominutnog Apgara i patološkog acido-baznog statusa (3,24). Ako je nalaz doplerskog protoka uredan, mjerenja treba ponavljati svaki tjedan ili svaki drugi tjedan. Ako se zabilježi izostanak dijastoličkog protoka, mjerenja treba provoditi minimalno dva puta tjedno, a ako se zabilježi obrnuti dijastolički protok, mjerenja se provode minimalno tri puta tjedno, osim ako su kriteriji za dovršetak trudnoće zadovoljeni te se trudnoća odluči odmah dovršiti (7).

### 5.3.3. Središnja moždana arterija

Za prikaz središnje moždane arterije koristimo se standardnim presjekom kroz fetalnu glavicu koji se rabi i za mjerenje BP-a. Doplerska mjerenja pokazuju da u drugom tromjesečju trudnoće postoji porast indeksa otpora u moždanim krvnim žilama, a u trećem tromjesečju on pada. Takvi događaji odraz su fiziološkog pada parcijalnog tlaka kisika te posljedičnog povećanog dotoka krvi u mozak i smanjena otpora protoka krvi u središnjoj moždanoj arteriji (3).

U stanjima fetalne hipoksije bilježi se fenomen vazocentralizacije (engl.brain sparing effect) koji štiti hipoksični fetus od oštećenja vitalnih organa, a označava preusmjerenje krvi u vitalne organe na štetu ostalih organa. Istodobno mjerenje PI umbilikalne arterije i PI srednje moždane arterije omogućava računanje cerebroplacentnog omjera, koji se snižava kao hemodinamski odgovor na fetalnu hipoksiju (7). Cerebroplacentni omjer se jače povezuje s fetalnom hipoksijom nego njegove zasebne komponente, ali sa sličnom točnošću kao PI umbilikalne arterije predviđa loš perinatalni ishod (25).

#### 5.3.4. Ductus venosus

Duktus venosus je "shunt" koji povezuje umbilikalnu venu s donjom šupljom venom (vena cava inferior) ili distalnom lijevom hepatickom venom. Na taj način oksigenirana krv umbilikalne vene premošćujući jetru dolazi do desnog atrija. Potom kroz foramen ovale oksigenirana krvi ulazi u lijevi atrij kako bi se sistemski distribuirala.

Patološki doplerski nalaz venskog duktusa primarno se opaža u rano nastalom IUZR-u i može poslužiti za procjenu fetalnog acido-baznog statusa. Deterioracijom posteljice i srčane funkcije fetusa dolazi do povišenja PI-a venskog sustava i odsutnog ili obrnutog a-vala (7).

Protok kroz ductus venosus ima karakterističnu krivulju na doplerskom sonogramu: prvi val je brzi pozitivni protok za vrijeme sistole ventrikula, drugi je nešto manje brzine za vrijeme dijastole ventrikula, a treći je i dalje pozitivan protok tijekom atrijske kontrakcije.

## 6. LIJEČENJE

Odluka o vremenu porođaja i načinu dovršenja trudnoće, kao i primjena različitih terapijskih modaliteta, predstavlja veliki izazov za sve one koji su uključeni u trudnoću fetusa sa zastojem u rastu. Treba na vrijeme prepoznati znakove fetalne hipoksije kako bi se izbjegle ireverzibilne promjene s dugoročnim posljedicama na fetus. S druge strane, da bi se izbjegle komplikacije prijevremenog porođaja, trudnoću ne bi trebalo dovršiti prerano. Porođaj bi se trebao osigurati u visoko specijaliziranim centrima gdje se nalaze iskusni perinatolozi i neonatološki timovi te jedinica intenzivne skrbi novorođenčadi (26).

Odluka o vremenu porođaja trebala bi se donijeti na temelju procjene stanja ne samo fetusa, već i majke. Vrijeme porođaja kod IUZR-a određeno je gestacijskom dobi, težinom zastoja u rastu ploda, nalazima testova praćenja ploda i čimbenicima majke kao što je preeklampsija ili HELLP sindrom (engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). Indikacije za porođaj mogu se smatrati apsolutnim ako su neovisne o gestacijskoj dobi ili relativnim ako granica za porođaj koja se temelji na nalazima nadzora ploda sa zastojem u rastu varira ovisno o gestacijskoj dob (7).

U slučajevima ranog početka IUZR-a, glavni je cilj produžiti trudnoću i omogućiti do najveće moguće mjere sazrijevanje fetusa ekspektativnim pristupom uz pomno praćenje sve dok se ne pojave dokazi o kasnim doplerskim promjenama u umbilikalnoj arteriji (eng. EEDV ili REDV absent or reversed diastolic velocity in the umbilical artery), promjenama protoka u duktus venosusu ili abnormalnosti u otkucajima fetalnog srca.

Dakle, u slučajevima teškog IUZR-u koji je započeo prije 32. tjedna trudnoće a imamo indikacije za završetak porođaja, moguće je da je fetus već doživio određeni stupanj hipoksije ili acidoze in utero, zbog toga je mala vjerojatnost da će fetus tolerirati vaginalni porođaj pa je stopa carskog reza veća od 80% (7). Također manja je uspješnost indukcije porođaja tijekom prijevremenog razdoblja. Iz tih je razloga primarni carski rez najčešće preferirana opcija kada je porođaj indiciran u slučajevima teškog IUZR-a s ranim početkom.

Nasuprot tome, IUZR-u s kasnim početkom obično je manje ozbiljan i manja je vjerojatnost da će fetalna hipoksija ili acidoza biti prisutni u vrijeme kada je porođaj indiciran.

U DIGITAT ispitivanju stopa vaginalnog porođaja bila je veća od 80% kada se radilo o trudnoćama sa SGA i normalnim doplerskim protoku u umbilikalnoj arteriji nakon 36. tjedana trudnoće (7). Ovo opažanje sugerira da većina donošenih SGA fetusa s normalnim doplerskim protokom u umbilikalnoj arteriji može tolerirati porođaj te da IUZR -u s kasnim početkom u nedostatku dodatnih čimbenika ne isključuje indukciju porođaja. Nekoliko studija pokušalo je individualizirati odluku u vezi s načinom porođaja kroz razvoj modela za predviđanje hitnog carskog reza u žena s kasnim početkom SGA koje su podvrgnute indukciji porođaja. Čimbenici koji su bili najpredvidljiviji za hitan carski rez bili su gestacijska dob, težina SGA (EFW <3. percentile), doplerski protok u središnjoj moždanoj arteriji, cerebroplacentarni omjer i Bishopov indeks. Na primjer, u velikoj kohortnoj studiji od 509 žena koje su bile podvrgnute indukciji porođaja zbog SGA s kasnim početkom, ovaj model imao je pozitivnu prediktivnu vrijednost od 36% i negativnu prediktivnu vrijednost od 89% za hitan carski rez u slučaju kada stanje fetusa nije bilo umirujuće (7). Stoga, iako ove informacije mogu biti korisne za savjetovanje trudnica u vezi s načinom porođaja i može im ukazati ako nemaju niti jedan od ovih čimbenika rizika na veliku vjerojatnost uspješnog vaginalnog porođaja (gotovo 90%), ali pozitivna prediktivna vrijednost tih modela (tj. rizik od carskog reza u rasponu od 30%–40%) nije dovoljno visoka da kontraindicira pokušaj porođaja čak i kada su čimbenici rizika prisutni. Indikacije za porođaj mogu se smatrati apsolutnim ako su neovisne o gestacijskoj dobi ili relativnim ako granica za porođaj koja se temelji na nalazima nadzora ploda sa zastojem u rastu varira ovisno o gestacijskoj dob (7).

Postoje različite preporuke kada završiti trudnoću sa IUZR-om. U ovom radu iznesen je jedan od mogućih modela koji je predložen od strane ISUOG-a (engl. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) (8). Nakon 26+0 tjedana, porođaj se preporučuje ako je BPP manji od 4 ili ako su prisutne spontane, ponavljajuće i neprovocirajuće deceleracije na CTG-u. Nakon 26+0 do 28+6 tjedana, porođaj je indiciran ako je vrijednost a-vala ispod granične vrijednosti ili je STV manje od 2.6 ms. Nakon 29+0 do 31+6 tjedana, porođaj je indiciran ako je vrijednost a-vala ispod

granične vrijednost ili je STV manje od 3.0 ms. Nakon 32+0 do 33+6 tjedana, porođaj se preporuča ako se uoči obrnuti “završni dijastolički protok” umbilikalne arterije ili ako je STV manje od 3.5 ms. A u 34+0 tjednu i nakon toga, porođaj se preporučuje ako imamo izostanak završnog dijastoličkog protoka umbilikalne arterije ili ako je STV manje od 4.5 ms. U 36+0 do 37+6 tjedana, porođaj se preporučuje ukoliko je PI umbilikalne arterije veći od 95. centile, a nakon 38+0 tjedana porođaj se preporuča ako postoje znakovi vazocentralizacije ili bilo koji drugi znak IUZR-a (8,26).

IUZR nije apsolutna indikacija za carski rez, ali u pojedinim slučajevima carski rez je optimalnije i sigurnije rješenje nego porođaj vaginalnim putem. Ne postoje stroge preporuke za porođaj carskim rezom samo na temelju IUZR-a, već je carski rez rezerviran za uobičajne fetalne ili majčine indikacije. U slučajevima teškog rano nastalog IUZR-a, u fetusa se nalaze već znakovi hipoksije i acidoze, a vaginalni porođaj predstavlja dodatno opterećenje te je u takvim slučajevima carski rez opcija. U slučaju vaginalnog porođaja, fetalna srčana akcija se mora bilježiti kontinuirano (27).

Ako se porođaj očekuje prije 34+0 tjedana, sve dostupne smjernice preporučuju profilaksu kortikosteroidima s ciljem prevencije respiratornog distres sindroma. Unatoč ovoj preporuci, još nisu provedena istraživanja koja bi potvrdila primjenjuju li se dobiti kortikosteroidne profilakse u prijevremenog rođenih i na prijevremeno rođene fetuse sa zastojem u rastu. Dilema se javlja i zbog toga što je kod IUZR fetusa smanjen metabolizam kortikosteroida zbog manje posteljice, što uz već veliku razinu endogenih kortikosteroida, može dovesti do daljnjeg oštećenja bijele tvari mozga (8).

Postoje jasni dokazi o učinkovitosti primjene magnezijeva sulfata za neuroprotekciju fetusa kod prijevremenog porođaja. Mnoge smjernice preporučuju primjenu magnezijevog sulfata za neuroprotekciju fetusa sa zastojem u rastu, ali predložena gestacijska dob početka primjene profilakse varira, te je preporuka držati se lokalnih ili nacionalnih smjernica (8).

Nekoliko je terapijskih mogućnosti koje se mogu primijeniti kod fetusa sa zastojem rastu. Aspirin se preporučuje kod svih žena koje su pod povećanim rizikom za preeklampsiju, a preporuka je da se uzima navečer, prije 16. tjedna gestacije, u dozi od

100-150 mg na dan (27). Uloga inhibitora fosfodiesteraze 5, osobito sildenafil, još uvijek nije dovoljno razjašnjena i brojna istraživanja su još uvijek u drugoj i trećoj fazi kliničkog istraživanja. Njihova potencijalna uloga bi bila vazodilatacija i relaksacija glatkog mišićja, što je poželjan učinak u preeklampsiji (28). Brojne studije pokazuju povoljan učinak antioksidansa arginina, kao prehrambenog dodatka, u poboljšanju fetalnog rasta u kompliciranim trudnoćama (24).

## 7. DUGOROČNE KOMPLIKACIJE KOD POREMEĆAJA FETALNOG RASTA

Osim što se IUZR smatra vodećim uzrokom perinatalnog mortaliteta i morbiditeta, njegove posljedice utječu i na dugoročno zdravlje fetusa. Poznato je da oni fetusi koji su se razvijali u nepovoljnim intrauterinim uvjetima imaju veće šanse da razviju kronične bolesti kasnije u životu nego oni koji nisu bili izloženi takvim uvjetima. Kod fetusa sa zaostajanjem u rastu promijenjen je upalni odgovor, povećana je sklonost infekcijama i alergijama, veći je rizik za razvoj pretilosti, arterijske hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih i kroničnih plućnih bolesti (29).

Kliničke studije pokazuju da su SGA fetusi koji su prijevremeno rođeni u povećanom riziku za razvoj bronhopulmonalne displazije i sindroma respiratornog distresa naspram fetusa koji su prijevremeno rođeni, ali su primjerene tjelesne težine. IUZR je prepoznat kao rizični čimbenik za razvoj bronhopulmonalne displazije, astme i bronhiolitisa. Kod takvih fetusa povećana je i osjetljivost na infekcije, posebno na kasno nastalu sepsu. Bilježe se i promjene u bijelim krvnim stanicama i imunološkom odgovoru. Naime, u takvih fetusa zabilježene su snižene vrijednosti bijelih krvnih stanica, neutrofila i IgG protutijela u krvi pupkovine ili timusu (30).

Dugo vremena se smatralo da su kardiovaskularne bolesti posljedica utjecaja genetike i čimbenika okoline kojima je pojedinca izložen u odrasloj dobi. Sve je više dokaza kako se za vrijeme intrauterinog razvoja događaju promjene na fetusu koje mogu perzistirati i u postnatalnom periodu i pospješiti razvoj arterijske hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije. Tako se s vremenom razvio koncept "fetalnog programiranja" koji označava remodeliranje organa fetusa kao adaptivnog odgovora na nepovoljne uvjete u kojima se fetus nalazi, a pri tome nastaju trajne promjene fiziologije i metabolizma fetusa. Stanje kronične intrauterine hipoksije i malnutricije, zajedno s povećanom rezistencijom posteljičnih krvnih žila, rezultira tlačnim i volumnim opterećenjem fetalnog srca na koje ono reagira srčanim remodeliranjem koje perzistira i kasnije u životu (31).

IUZR značajno utječe na razvoj i funkciju fetalnog mozga. Spektar abnormalnosti koji se povezuje s IUZR-om je heterogen, a kreće se od cerebralne paralize i epilepsije pa sve do problema s učenjem i pažnjom. U fetusa sa zastojem u rastu opaža se smanjen

volumen sive kortikalne tvari i promjenjen proces girifikacije korteksa, a sve to dovodi do neuroloških oštećenja koji se mogu zapaziti odmah po rođenju, ali i kasnije u školskoj dobi (30). Brojne studiju ukazuju na povezanost IUZR-a sa smanjenim volumenom hipokampusa i malog mozga, što dodatno pridonosi teoriji da su ove strukture osjetljive na kroničnu hipoksiju za vrijeme ubrzanog rasta fetusa (32).



## 8. ZAKLJUČAK

Intrauterini zastoj rasta ploda ostaje jedan od vodećih problema modernog porodništva. Rana preventivna strategija, pravovremena dijagnoza, ispravno vođenje trudnoće i donošenje odluke o vremenu porođaja mogu značajno poboljšati perinatalni ishod trudnoća koje su komplicirane IUZR-om. Bitno je usmjeriti pažnju ne samo na one fetuse čija je porođajna težina manja od 10. centile već i na one čija je porođajna težina veća od 10. centile jer su oni također pod rizikom za nepovoljan perinatalni ishod. S obzirom na teškoće koje se javljaju pri određivanju graničnih patoloških vrijednosti tjelesne težine za gestacijsku dob za fetuse sa zastojem u rastu i zbog korištenja različitih nazivlja za istu problematiku, potrebno je u budućnosti usmjeriti se k pronalaženju novih dijagnostičkih parametara i terapijskih modaliteta. Kako brojna istraživanja pokazuju povezanost IUZR-a s dugoročnim komplikacijama na zdravlje djeteta, potrebno je već in utero prepoznati one fetuse koji bi mogli biti pod takvim povećanim rizikom.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Sandri Stasenko na usmjeravanju, strpljenju i pruženoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Kuvačić I, Škrablin-Kučić S. i sur. Perinatologija danas: odabrana poglavlja iz perinatologije. Posebno izdanje. Zagreb: Nakladni zavod Matice Hrvatske;2003.
2. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):267-279.
3. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
4. Gruenwald P. Fetal Growth as an Indicator of Socioeconomic Change. *Public health reports.* 1968;83(10):867.
5. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast U: Kurjak A i sur.(ur): Ginekologija i perinatologija. Tonimir. Varaždinske toplice. 2003. str. 259-78.
6. Medić N, Roje D, Jerić M, Low A, Meštrović Z, Vulić M. Porođaji hipotrofične novorođenčadi u splitskom rodilištu. *Gyneacol Perinatol.* 2012;21(2):45-49.
7. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, i sur. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
8. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, i sur. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312.
9. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. 2023 Mar 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32965939.
10. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):36.
11. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:201-206.

12. Bahrami R, Schwartz DA, Karimi-Zarchi M, Javaheri A, Dastgheib SA, Ferdosian F, i sur. Meta-analysis of the frequency of intrauterine growth restriction and preterm premature rupture of the membranes in pregnant women with COVID-19. *Turk J Obstet Gynecol*. 2021 Sep 27;18(3):236-244.
13. Dai FF, Hu M, Zhang YW, Zhu RH, Chen LP, Li ZD, Huang YJ, Hu W, Cheng YX. TNF- $\alpha$ /anti-TNF- $\alpha$  drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2022 Jun 10;24:e26.
14. Osuchukwu OO, Reed DJ. Small for Gestational Age. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33085394.
15. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S745-S761.
16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, i sur. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):715-723.
17. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013 Dec 1;67(12):999-1005.
18. Marchand C, Köppe J, Köster HA, Oelmeier K, Schmitz R, Steinhard J, i sur. Fetal Growth Restriction: Comparison of Biometric Parameters. *J Pers Med*. 2022 Jul 11;12(7):1125.
19. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, i sur. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):333-9.
20. Kouskouti C, Regner K, Knabl J, Kainer F. Cardiotocography and the evolution into computerised cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Apr;295(4):811-816.
21. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, i sur. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2162-72.

22. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, i sur. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):750-6.
23. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, i sur. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2017 Apr;34(5):451-457.
24. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):371-385.
25. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, Ganzevoort W, Schoonmade LJ, Bax CJ, i sur. Authors' reply re: Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG.* 2020 Oct;127(11):1439-1440.
26. Schlembach D. Fetal Growth Restriction - Diagnostic Work-up, Management and Delivery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020 Oct;80(10):1016-1025.
27. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, i sur. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8.
28. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S829-S840.
29. Meštrović Z. Izračun optimalnog prirasta tjelesne mase tijekom trudnoće u odnosu na visinu žene [disertacija na internetu]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 21.5.2023.]. Dostupno na: <https://repositorij.mefst.unist.hr/islandora/object/mefst:1731/datastream/PDF/view>
30. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):212-218.

31. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev.* 2018 Nov;126:23-27.
32. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016 Feb 15;594(4):807-23.

## 11. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Karla Rogić. Rođena sam 7.11.1997. u Zadru gdje sam završila osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine. U akademskoj godini 2022./2023. bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju. Članica sam Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju. Pohađala sam 9. StEPP Trauma edukaciju u Zagrebu 2023. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno talijanskim i francuskim jezikom.