

# Intrauterini zastoj rasta - kratkoročne i dugoročne posljedice

---

**Mahović, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:737805>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Dora Mahović  
INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA – KRATKOROČNE I DUGOROČNE POSLJEDICE  
Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Dora Mahović  
INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA – KRATKOROČNE I DUGOROČNE POSLJEDICE  
Diplomski rad

Rijeka, 2024.

**Mentor rada:** izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med

Komentor rada: dr. sc. Ivona Butorac - Ahel, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana 21.06.2024. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med (predsjednik Povjerenstva)
2. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med
3. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med

Rad sadrži 37 stranica, 2 slike, 2 tablice, 44 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Bilić Čače i komentorici dr. sc. Ivoni Butorac - Ahel na ukazanom povjerenju, uloženom trudu i pomoći te svim stručnim savjetima koji su me vodili kroz pisanje ovog diplomskog rada!*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene na ovom putu i pružili mi neizmjernu podršku i razumijevanje!*

*Hvala Petri i Lei za svaki razgovor ohrabrenja i što ste vjerovala u mene čak i onda kada ja nisam vjerovala u sebe!*

*Hvala mom Marijanu za svaku toplu riječ i vjeru u mene. Hvala Ti na beskrajnoj podršci, strpljenju i ljubavi!*

*Posebno i najveće hvala mojoj obitelji, na bezuvjetnoj ljubavi i ohrabrenju tijekom cijelog mog obrazovanja. Hvala vam što ste uvijek bili najveća podrška i niste mi dali da posustanem. Vaša vjera u mene i vaša neprestana pomoć bili su neizmjerni izvor snage i motivacije. Bez vas bi ovo bilo nemoguće!*

*Ovaj diplomski rad posvećujem upravo vama koji ste dio mog života i bez kojih bi ovaj put bio puno teži!*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA</b> .....	<b>3</b>
3.1. DEFINICIJA.....	3
3.2. VRSTE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA .....	3
3.2.1. SIMETRIČNI OBLIK INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA.....	4
3.2.2. ASIMETRIČNI OBLIK INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA .....	4
3.3. ETIOLOGIJA.....	5
3.4. DIJAGNOSTIKA .....	5
3.5. PROBIR.....	6
<b>4. NOVOROĐENČE S FETALNIM ZASTOJEM RASTA</b> .....	<b>8</b>
4.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	8
4.2. KLINIČKE OSOBITOSTI NOVOROĐENČETA S INTRAUTERINIM ZASTOJEM RASTA	9
<b>5. KRATKOROČNE KOMPLIKACIJE NOVOROĐENČADI SA INTRAUTERINIM ZASTOJEM RASTA</b> .....	<b>12</b>
5.1. PERINATALNA ASFIKSIJA .....	12
5.2. POREMEĆAJ TERMOREGULACIJE .....	14
5.3. HIPOGLIKEMIJA .....	14
5.4. HIPOKALCEMIJA.....	15
5.5. POLICITEMIJA I HIPERVISKOZNOST.....	16
5.6. OSLABLJENA IMUNOLOŠKA FUNKCIJA.....	17
5.7. SINDROM ASPRIRACIJE MEKONIJA .....	17
5.9. POTEŠKOĆE HRANJENA.....	19
<b>6. DUGOROČNE KOMPLIKACIJE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA</b> .....	<b>20</b>
6.1. BARKEROVA HIPOTEZA.....	20
6.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI I METABOLIČKI SINDROM .....	20
6.3. NEUROLOŠKI RAZVOJ .....	22
6.4. BOLESTI BUBREGA .....	23
<b>7. MORTALITET</b> .....	<b>24</b>
<b>8. RASPRAVA</b> .....	<b>25</b>
<b>9. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>27</b>
<b>10. SAŽETAK</b> .....	<b>28</b>
<b>12. LITERATURA</b> .....	<b>30</b>
<b>13. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>37</b>

## Popis skraćenica i akronima

AGA (*engl. Appropriate for gestational age*) - normalan za gestacijsku dob

BMI (*engl. Body mass indeks*) – indeks tjelesne mase

CMV – citomegalovirus

FGR (*engl. Fetal growth restriction*) – fetalni zastoj rasta

FOAD (*engl. fetal origin of adult disease*) – hipoteza fetalnog programiranja kroničnih bolesti

GA (*engl. Gestation age*) – gestacijska dob

HCT – hematokrit

HIE – hipoksično-ishemijska encefalopatija

IGF-1 (*engl. insulin like growth factor 1*) – inzulinu sličan faktor rasta 1

IUGR (*engl. Intrauterine growth restriction*) – intrauterini zastoj rasta

MAS (*engl. Meconium aspiration syndrome*) – sindrom aspiracije mekonija

NEC – nekrotizirajući enterokolitis

NST – (*engl. Non-stress test*) – test bez opterećenja oksitocinom

OA – opseg abdomena

PI – ponderalni indeks

PTM – procijenjena tjelesna masa

RAS – renin-angiotenzinski sustav

RM – rodna masa

SGA (*engl. Small for gestational age*) – „malen za gestacijsku dob“

SIDS – sindrom iznenadne dojenačke smrti

TORCH (*engl. (T)oxoplasmosis, (O)ther, (R)ubella, (C)ytomegalovirus, and (H)erpesSimplex*) – toksoplazmoza, ostali (uzročnici), rubeola, citomegalovirus, herpesvirus

VZV – varicella zoster virus



## 1. UVOD

Fetalni rast određen je genetskim potencijalom rasta i pod utjecajem je različitih čimbenika, uključujući placentarnu insuficijenciju, fetalne infekcije, genetske anomalije te materinske faktore (1). Intrauterini zastoj rasta ploda (*engl. Intrauterine growth restriction, IUGR*) je klinički entitet koji se koristi za opis fetusa kojemu je procijenjena masa ili opseg abdomena < 10. percentile za gestacijsku dob (2). Javlja se u 10-15 % trudnoća te predstavlja veliki izazov u antenatalnoj skrbi, a događa se kada intrinzični potencijal rasta nije dostignut zbog abnormalnosti majčinih, fetalnih i/ili placentarnih čimbenika. Fetalni zastoj rasta dovodi do perinatalnih komplikacija (prijevremenog poroda, perinatalne asfiksije), kao i ranih ugrožavajućih neonatalnih komplikacija poput poremećene termoregulacije, hipoglikemije, hiperbilirubinemije, policitemije, nekrotizirajućeg enterokolitisa (*NEC*) (2). IUGR se u literaturi često poistovjećuje s izrazom „malen za gestacijsku dob“ (*engl. Small for gestational age, SGA*). Klinički nam je bitno ta dva pojma razlikovati. SGA opisuje novorođenčad koja je ispod 10. percentile očekivane porođajne mase za svoju gestacijsku dob, pri čemu uključuje novorođenčad s fetalnim zastojem rasta kao i onu koja je konstitucijski mala, ali inače zdrava. (2) Adekvatan intrauterini razvoj je ključan preduvjet za dugoročno zdravlje. Zbog kombinacije intrauterino usporenog rasta i postnatalno ubrzanog rasta, IUGR novorođenčad podložnija je razvoju kroničnih metaboličkih, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti tijekom daljnjeg života (3).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog preglednog rada je prikazati presjek dostupne znanstvene i stručne literature o fetalnom zastoju rasta s naglaskom na komplikacije u ranom novorođenačkom razdoblju te moguće kronične komplikacije tijekom života djeteta.

### **3. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA**

#### **3.1. DEFINICIJA**

Intrauterini zastoj rasta definiran je kao zastoj rasta fetusa uslijed kojeg fetus ne postiže puni potencijal rasta određen prema dobi i spolu (4). Fetalni zastoj rasta (*engl. Fetal growth restriction, FGR*) antenatalno se definira kao procijenjena masa ili opseg abdomena fetusa <10. percentile za gestacijsku dob (*engl. Gestation age, GA*) (2). SGA je srodni izraz, često korišten u literaturi, koji opisuje novorođenčad koja je ispod 10. percentile očekivane porođajne mase za njihovu gestacijsku dob. No, postoje neke razlike između ta dva pojma. SGA se temelji na prenatalnoj ili postnatalnoj procjeni, a uključuje novorođenčad čija je porođajna masa manja od 10. percentile za određenu gestacijsku dob (5). U obzir se uzima samo porođajna masa bez ikakvog razmatranja unutarmaterničnog rasta i fizičkih karakteristika pri rođenju. Ako imamo novorođenče s kliničkim obilježjima pothranjenosti te zastojem rasta u maternici, bez obzira na percentilu porođajne mase govorimo o IUGR (5). SGA uključuje novorođenčad s FGR-om, kao i zdravu, konstitucijski malu novorođenčad (2). Isto tako novorođenče s rodnom masom (*RM*) iznad 10. percentile, ako ima znakove pothranjenosti, bit će tretirano kao IUGR.

#### **3.2. VRSTE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA**

Novorođenčad s IUGR dijelimo na one sa simetričnim oblikom te one s asimetričnim.

Asimetrični oblik IUGR se javlja češće, a sama patologija javlja se kasnije u trudnoći, tj. u drugom ili trećem tromjesečju.

### 3.2.1. SIMETRIČNI OBLIK INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA

Simetrični zastoj fetalnog rasta počinje u ranoj gestacijskoj dobi i najčešće je uzrokovan intrinzičnim čimbenicima poput kongenitalnih infekcija ili kromosomskih abnormalnosti. Smanjena opskrba hranjivim tvarima u ranoj fazi razvoja može dovesti do ograničenog rasta svih organa. Stoga, kod novorođenčadi sa simetričnim oblikom IUGR proporcionalno su pogođeni tijelo, glava te duljina. Incidencija mu je oko 20 do 30 posto slučajeva IUGR (2).

### 3.2.2. ASIMETRIČNI OBLIK INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA

Novorođenčad s asimetričnim oblikom čini 70 do 80 posto IUGR-a. Patološka zbivanja tijekom trudnoće obično započinju u kasnom drugom ili trećem tromjesečju. Abnormalan rast rezultat je smanjenja fetalnih hranjivih tvari koje ograničavaju pohranu glikogena i masti, ali omogućuje nastavak rasta mozga. Asimetrični je IUGR karakteriziran neproporcionalnim zastojem rasta u kojem je opseg glave očuvan, duljina je donekle očuvana, a RM je najviše ugrožena (2). Kod novorođenčeta s asimetričnim IUGR-om indeks proporcionalnosti tijela, ponderalni indeks (*PI*) koji se računa po formuli  $PI = \frac{\text{masa (u g)} \times 100}{[\text{duljina (u cm)}]^3}$  iznosi manje od 2, jer smanjeni rast mišića i masnog tkiva dovodi do niske tjelesne mase s relativno očuvanom dužinom, što rezultira niskim *PI* i niskim indeksom tjelesne mase (*engl. Body mass indeks, BMI*). *BMI* također svrstavamo u indekse proporcionalnosti tijela, a računamo prema formuli  $BMI = \frac{\text{masa (u kg)}}{[\text{duljina (u m)}]^2}$  (4). S obzirom na to da nekada sama tjelesna masa nije dovoljna za otkrivanje FGR, *PI* ili *BMI* mogu bolje odražavati FGR, osobito kod novorođenčadi s asimetričnim oblikom IUGR-a.

### **3.3. ETIOLOGIJA**

Embrionalni i fetalni rast je proces ovisan o međudjelovanju genetskih i okolišnih čimbenika. Ukupni potencijal rasta fetusa genetski je predodređen, ali neće biti dosegnut dođe li do IUGR-a. Zastoj tijekom procesa rasta uzrokuje djelovanje majčinih, placentarnih i/ili fetalnih čimbenika. Majčini faktori uključuju kronične bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes i autoimune bolesti te životne navike poput pušenja, zloupotrebe alkohola i droga. Nedovoljna prehrana trudnice, konzumacija određenih lijekova poput antiepileptika, kemoterapeutika te Varfarina tijekom trudnoće također mogu doprinijeti razvoju IUGR-a (5). Placentarni uzroci posljedica su abnormalnosti u funkciji placente, uključujući preeklampsiju, abrupciju placente i placentarnu insuficijenciju, koja se smatra najčešćim uzrokom FGR-a. Ovi faktori zajedno mogu dovesti do smanjenog dotoka kisika i hranjivih tvari do fetusa, što rezultira usporavanjem fetalnog rasta. Za nastanak IUGR-a u većem su riziku fetusi s kromosomskim abnormalnostima, urođenim greškama metabolizma i kongenitalnim anomalijama (6). Fetalne infekcije malarijom, citomegalovirusom (CMV), sifilisom, rubeolom, Varicella zoster virusom (VZV) i toksoplazmozom odgovorne su za oko 5 do 10 % slučajeva FGR-a (5).

### **3.4. DIJAGNOSTIKA**

Redovito antenatalno praćenje trudnice osigurava pravovremenu detekciju IUGR-a, što je ključno za planiranje adekvatne prenatalne i neonatalne skrbi s ciljem poboljšanja ishoda. Osnova dijagnostike FGR-a temelji se na određivanju točne gestacijske dobi ili

termina poroda, prema datumu zadnje menstruacije, ali i ultrazvučnom nalazu duljine tjeme-zadak tijekom prvog tromjesečja (7). FGR je vrlo vjerojatan u fetusa s procijenjenom tjelesnom masom (*PTM*) ili opsegom abdomena (*OA*) < 3. percentila za gestacijsku dob (5). Smanjen *OA* s obzirom na gestacijsku dob ima specifičnost te negativnu prediktivnu vrijednost blizu 90% za dijagnosticiranje IUGR-a (4). Kako bi ultrazvučni nalaz bio pouzdan za IUGR, moraju se obaviti serijski pregledi u razmaku od najmanje tri tjedna. Osim mjerenja mase fetusa pomoću biometrijskih mjera (*OA*, biparijetalni promjer, duljina femura), ultrazvučnim pregledom provjerava se protok krvi iz posteljice kroz pupkovinu ili kroz krvne žile (Doppler protok) (4). Abnormalan nalaz Dopplera uterinih arterija, kod kojih se protok povećava počevši od prvog tromjesečja te fetalnih žila, ukazuje na smanjenu perfuziju vaskularnih resica posteljice, što je visoko suspektno za placentarnu insuficijenciju kao jednog od glavnih uzroka IUGR-a. *PTM* ili *AO* između 3. i 10. percentila, uz prisutne abnormalne Doppler parametre i silaznu putanju rasta *TM* ili *AO* fetusa, upućuju na dijagnozu patološkog FGR-a temeljenog na placentarnom uzroku i smanjuju vjerojatnost konstitucijski malog fetusa (5).

### **3.5. PROBIR**

Trudnoće s visokim rizikom za nastanak IUGR-a prate se češćim ultrazvučnim pregledima radi procjene mase fetusa. Ultrazvučno se između 18. i 22. tjedna gestacije određuje *PTM* fetusa mjereći određene proporcije fetusa kako bi se utvrdio normalan rast. Mjere se promjer glavice, opseg glavice, opseg abdomena te duljina bedrene kosti. Opseg abdomena koristi se za procjenu fetalne mase te je rani pokazatelj fetalnog zastoja u

rastu. Procjenjuje se i količina amnionske tekućine jer oligohidramion također može ukazivati na IUGR (5). Kod trudnoća niskog rizika na IUGR najčešće se sumnja kada je visina fundusa u centimetrima za 4 ili više centimetara manja od gestacijske dobi u tjednima (8). Visinu fundusa mjerimo počevši od 24. tjedna gestacije. Ako postoji sumnja na IUGR zbog visine fundusa neusklađene s gestacijskom dobi u niskorizičnih trudnoća, potrebno je napraviti ultrazvučna mjerenja (PTM, procjenu amnionske tekućine, procjenu posteljice). Pojava abnormalnosti ultrazvučnog nalaza zahtjeva redovitije praćenje, ali i dodatne metode kao što su Doppler umbilikalne arterije te provedbu testa bez opterećenja oksitocinom (*engl. Non-stress test, NST*). Termin porođaja fetusa s FGR-om temelji se na kombinaciji čimbenika, uključujući gestacijsku dob, nalaz Dopplera umbilikalne arterije te rezultat NST-a (5). Cilj je maksimizirati fetalnu zrelost i rast uz smanjenje rizika fetalne ili neonatalne smrtnosti te kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta.

## 4. NOVOROĐENČE S FETALNIM ZASTOJEM RASTA

### 4.1. EPIDEMIOLOGIJA

Fetalni zastoj rasta javlja se u do 10 % trudnoća i jedan je od čimbenika perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. U razvijenim zemljama, procjenjuje se da je učestalost intrauterinog zastoja rasta između 3% i 9%, dok ta stopa raste na oko 25% u trudnoćama u zemljama s niskim socioekonomskim statusom (9). Neredoviti pregledi tijekom trudnoća u nerazvijenim zemljama otežavaju postavljanje dijagnoze IUGR-a jer se gestacijska dob djeteta ne može pravilno procijeniti te se na temelju RM djeteta, koju dijelimo u nekoliko kategorija (Tablica 1.), ne može odrediti je li došlo do zastoja u rastu ili nije neposredno nakon rođenja. Posljedično SGA, koji se javlja u 10 % trudnoća se često izjednačava s IUGR-om (4). Ipak, važno je napomenuti da je postnatalnim pregledom od strane neonatologa moguće odrediti stupanj zrelosti (gestacijsku dob) novorođenčeta i time učiniti eventualnu korekciju postavljene dijagnoze. U Republici Hrvatskoj se 5,063% novorođenčadi rađa s tjelesnom masom manjom od 2500 grama (10).

Tablica 1. Kategorizacija rodne mase. Rodna masa je masa novorođenčeta izmjerena unutar prvog sata nakon rođenja (10).

<b><i>mala rodna masa</i></b>	< 2500 grama
<b><i>vrlo mala rodna masa</i></b>	< 1500 grama
<b><i>izrazito mala rodna masa</i></b>	< 1000 grama



## 4.2. KLINIČKE OSOBITOSTI NOVOROĐENČETA S INTRAUTERINIM ZASTOJEM RASTA

Zastoj rasta u većine je novorođenčadi zahvaljujući kvalitetnoj perinatalnoj skrbi dijagnosticiran antenatalno. Neposredno nakon rođenja, u svakom se slučaju, novorođenče podvrgne kliničkom pregledu te antropometrijskim mjerenjima. Iz kliničkog pregleda, u slučaju novorođenčeta sa FGR, možemo vidjeti odstupanja od učeštalog izgleda novorođenčeta. Zbog insuficijencije posteljice i nedovoljnog transplacentarnog prijenosa hranjivih tvari i kisika, kao najčešćih uzroka asimetričnog oblika IUGR-a, novorođenčad se prezentira u vidu znakova pothranjenosti. Takvo novorođenče mršavog je izgleda sa smanjenom masom skeletnih mišića i potkožnog masnog tkiva, ali normalne tjelesne duljine i opsega glave (4). Na površini tijela prisutna je opuštena, suha koža koja se ljušti te dugi nokti na prstićima. Glava se čini relativno velikom u usporedbi s veličinom trupa i ekstremiteta. Kranijalni šavovi su prošireni s velikom prednjom fontanelom. Nedostatak masnog tkiva prezentira se i u bukalnom području, pa lice novorođenčeta često ima smežuran izgled, poput starca (slika 1) (2). Abdomen IUGR novorođenčeta je malen, pupčana vrpca je tanka. Šake i stopala su proporcionalno veća od ostatka tijela. Kod asimetričnog IUGR-a novorođenčad ima više od tri nabora kože u specifičnim regijama kao što su područje vrata, pazuha, interskapularno i glutealno područje. Uočava se slabije razvijena mamila te kod ženskog novorođenčeta slabije razvijeni vanjski spolni organi (slika 2.) (4). Ako se radi o simetričnom obliku IUGR-a novorođenče će imati podjednako smanjenu tjelesnu masu, duljinu i opseg glave (11). Novorođenčad sa simetričnim oblikom mogu imati druge značajke kao što je dismorfni izgled lica, kongenitalne anomalije, značajke poput mikrocefalije, petehija, ljubičastih kožnih lezija

koje nastaju kao rezultat dermalne eritropoeze, a uzrokovane su kongenitalnim virusnim infekcijama, posebno iz TORCH skupine, tijekom ranog fetalnog razvoja (12).



Slika 1. Tipičan izgled novorođenčeta s asimetričnim IUGR-om zbog nedostatka masnog tkiva u bukalnom području. Lice ima smežuran ili „smrknut“ izgled, poput starca (2).



Slika 2. Kliničke osobine muškog novorođenčeta s asimetričnim IUGR, rođenog u 36. tjednu gestacije s porodnom masom 1600 grama. Vidljiv je manjak masnog tkiva po cijelom tijelu, više od 3 kožna nabora u specifičnim regijama, naglašena rebra te disproporcionalno velike šake, stopala i glava u usporedbi s ostatkom tijela (4).

## **5. KRATKOROČNE KOMPLIKACIJE NOVOROĐENČADI SA INTRAUTERINIM ZASTOJEM RASTA**

Fetalni zastoj rasta često uzrokuje prijevremeni porođaj. Prematurno je novorođenče sklono razvoju kratkoročnih i dugoročnih komplikacija uvjetovanih nezrelošću cjelokupnog organizma. U slučaju rođenja prematurusa uz popratni IUGR, povećava se vjerojatnost razvoja niza morbiditeta povezanog s prijevremenim rođenjem, ali i mortaliteta u ranoj fazi života u usporedbi s nedonoščadi s odgovarajućom porođajnom masom za gestacijsku dob. Kod ovih bolesnika najčešće se pojavljuju neonatalne komplikacije poput perinatalne asfiksije, poremećaja termoregulacije, hipoglikemije, hipokalcemije, policitemije, poteškoća s hranjenjem i NEC-a (4).

### **5.1. PERINATALNA ASFIKSIJA**

Perinatalna asfiksija je poremećaj izmjene respiracijskih plinova kroz placentu tijekom poroda ili u plućima novorođenčeta neposredno nakon rođenja, s posljedičnom hipoksijom i acidozom (13). U novorođenčadi nedostatak kisika dovodi do zatajenja više organa sa zahvaćanjem mozga kao glavnog organa, uzrokujući hipoksično-ishemijsku encefalopatiju (*HIE*). Neonatalna encefalopatija je klinički sindrom karakteriziran poremećenom neurološkom funkcijom u najranijim danima života, što se očituje smanjenom razinom svijesti ili napadajima, često popraćenim poteškoćama u pokretanju i održavanju disanja te depresijom tonusa i refleksa (14). Osim kliničkih znakova depresije živčanog sustava, perinatalna se asfiksija neposredno po rođenju očituje teškoćama prilikom prilagodbe na izvanmaternične uvjete života- posebic disanja

i cirkulacije. U laboratorijskim nalazima umbilikalne arterijske krvi dominira acidemija. U većini slučajeva HIE postoji popratna hipoksično-ishemijska ozljeda drugih organskih sustava, čija se patofiziologija temelji na skretanju krvotoka s kože, mišićja i parenhimatoznih organa (bubreg, jetra, crijevo, čak i pluća) prema mozgu i srcu (15). Dugoročne su komplikacije uglavnom vezane uz trajna ireverzibilna oštećenja centralnog živčanog sustava, što predstavlja doživotan zdravstveni problem preživjelima. Američka pedijatrijska akademija i Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju dali su jasne kriterije perinatalne asfiksije (Tablica 2.) (13). U novorođenčadi s IUGR-om češće se očekuje perinatalna asfiksija, pogotovo kod one koja su izložena kroničnoj hipoksiji tijekom trudnoće zbog insuficijencije placente te dodatno akutnoj hipoksiji nastaloj tijekom poroda. Dodatnoj hipoksiji ploda pridonosi niz komplikacija tijekom trudnoće povezanih s IUGR-om kao što su abrupcija posteljice, ruptura ili prolaps pupkovine i preeklampsija (12).

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu perinatalne asfiksije. (13)

1.	<i>Duboka acidemija (<math>pH &lt; 7</math>) u arterijskoj umbilikalnoj krvi i višak baza (BE) <math>\leq -16</math> mmol/L.</i>
2.	<i>Apgarin zbroj od 0 do 3 poslije 5 minuta.</i>
3.	<i>Neurološki simptomi u prvim satima života.</i>
4.	<i>Znakovi višestrukog zatajenja organa prvih dana poslije rođenja.</i>

## 5.2. POREMEĆAJ TERMOREGULACIJE

Novorođenčad s FGR-om izložena je većem riziku od hipotermije nego novorođenčad s odgovarajućom porođajnom masom za gestacijsku dob (*engl. Appropriate for gestational age, AGA*) (2). Hipotermija je multifaktorijalna u ove novorođenčadi i rezultat je nedovoljno razvijenih termoregulacijskih mehanizama. FGR novorođenčad imaju relativno veću tjelesnu površinu u odnosu na tjelesnu masu, što rezultira povećanim gubitkom topline. Osim toga, njihova sposobnost proizvodnje topline je smanjena zbog smanjenog potkožnog masnog tkiva i slabih rezervi hranjivih tvari i kateholamina kao rezultata intrauterinog stresa (2). Kada očekujemo novorođenče s FGR-om bitno je prostor zagrijati na temperaturu od 26 do 28 °C te stvoriti termoneutralnu okolinu. Dijete je poželjno zbrinuti na grijanom stoliću i provesti sve mjere prevencije pothlađivanja, poput stavljanja kape te potom dijete staviti majci na prsa radi kontakta kože na kožu. U slučaju nedonošenosti treba smjestiti novorođenče u polietilensku vrećicu te transport vršiti u zatvorenom inkubatoru (16).

## 5.3. HIPOGLIKEMIJA

Jedna od posljedica zastoja fetalnog rasta je hipoglikemija, koja je čimbenik rizika za razvoj neurološkog oštećenja. Rizik od hipoglikemije raste sa stupnjem težine IUGR-a. Obično se javlja unutar prvih nekoliko sati nakon rođenja (17). Otežana prilagodba novorođenčadi s IUGR-om na izvanmaternični život može uzrokovati ubrzano trošenje već smanjenih zaliha glikogena. Nedostatne zalihe glikogena mogu dovesti do smanjene

opskrbe glukozom i povećane sklonosti za razvoj hipoglikemije. Nakon poroda, loše koordiniran odgovor proturegulacijskih hormona i periferna neosjetljivost na te hormone mogu pridonijeti hipoglikemiji (18). Stoga, neonatalna hipoglikemija posljedica je nedovoljno razvijenih enzimskih sustava koji su zaduženi za regulaciju glukoneogeneze, glikogenolize i ketogeneze. Također, nedostatak masnog tkiva može ograničiti rezerve energije (19). Koncentracija glukoze u krvi treba se mjeriti kod novorođenčadi koja pokazuju znakove koji odgovaraju hipoglikemiji i u onih kod kojih postoji veći rizik od hipoglikemije, kao što su nedonoščad, SGA novorođenčad, te novorođenčad majki s dijabetesom, kod kojih se probir na hipoglikemiju radi i u odsutnosti simptoma (18). Liječenje asimptomatske hipoglikemije novorođenčadi s IUGR-om uključuje češće peroralno hranjenje mlijekom i ponovljena mjerenja glukoze. Ukoliko hipoglikemija potraje unatoč čestim hranjenjima mlijekom, primjenjuje se kontinuirana intravenska infuzija glukoze. Hitna intravenska primjena glukoze indicirana je kod novorođenčadi s teškom simptomatskom hipoglikemijom (letargija, koma i konvuzije) (20).

#### **5.4. HIPOKALCEMIJA**

Novorođenčad s FGR-om koja su prijevremeno rođena ili imaju asfiksiju pri porodu izložena su riziku od rane hipokalcemije tj. one koja se javlja unutar prva dva do tri dana nakon rođenja. Rizik od neonatalne hipokalcemije povećava se s težinom IUGR-a (21). Hipokalcemija se definira kao ukupni serumski kalcij  $< 2\text{mmol/L}$  za donošenu djecu ili nedonoščad tjelesne mase  $>1500\text{ g}$  pri rođenju i ukupni serumski kalcij  $<1.75\text{ mmol/L}$  za novorođenčad vrlo niske porođajne mase  $<1500\text{g}$  (22). Do pojave hipokalcemije dolazi

zbog nezrelosti paratireoidnih žlijezda, sekundarne hipofosfatemije inducirane kroničnom hipoksijom te smanjenog prijenosa kalcija u maternici (4). Većina novorođenčadi s ranom hipokalcijemijom je asimptomatska i identificira se probirom, stoga je probir na hipokalcemiju 24 i 48 sati nakon rođenja opravdan za dojenčad s visokim rizikom od razvoja hipokalcemije. Simptomatska se novorođenčad prezentira neuromuskularnom razdražljivošću. Takva novorođenčad je ekscitabilna i često imaju trzanje mišića izazvano bukom iz okoline ili drugim podražajima. Pri koncentracijama serumskog kalcija  $<1.75$  mmol/L javljaju se generalizirani ili žarišni klonički napadaji. Simptomatska novorođenčad rjeđe se prezentira inspiratornim stridorom zbog laringospazma, zviždanjem (*engl. wheezing*) uzrokovanim bronhospazmom te povraćanjem koje je vjerojatno posljedica pilorospazma. Za asimptomatsku novorođenčad preporučuje se elementarna nadoknada kalcija od 40 do 80 mg/kg/dan (21). Liječenje simptomatske novorođenčadi uključuje intravensku primjenu 10%-tne otopine kalcijeva glukonata u dozi od 2,5 mmol/kg ili 1 mL/kg tijekom 10 minuta (22).

## **5.5. POLICITEMIJA I HIPERVISKOZNOST**

Neonatalnu policitemiju karakterizira venski hematokrit (*HCT*) koji znatno premašuje normalne vrijednosti za gestacijsku i postnatalnu dob. Policitemija novorođenčadi definirana je kao vrijednost *HCT* iz perifernog venskog uzorka  $\geq 65$  % (10). Ovo stanje pogađa otprilike 1 do 5 % novorođenčadi i najčešće je asimptomatsko (23). Povećana intrauterina eritropoeza obično je posljedica insuficijencije placente i kronične intrauterine hipoksije što posljedično dovodi do fetalne policitemije. Nakon rođenja,



važno je nadzirati hematokrit i hidrataciju djeteta. Djeca s hiperviskoznim sindromom, osim nadoknade tekućine, zahtijevaju i parcijalnu eksangvinotransfuziju (4). Novorođenački sindrom hiperviskozne krvi posljedica je policitemije, a očituje se poremećajem funkcije vitalnih organa zbog smanjenog protoka hiperviskozne krvi (13). Sindrom se očituje kardiopulmonalnim simptomima kao što su cijanoza, tahipneja, kardiomegalija i zadržavanje fetalnog obrasca krvnog optoka. Kao posljedica smanjenog protoka krvi kroz mozak javljaju se moždani simptomi kao što su slabo sisanje, promjene tonusa mišića, letargija, apneja i konvulzije (10).

## **5.6. OSLABLJENA IMUNOLOŠKA FUNKCIJA**

Kronična *in-utero* i postnatalna pothranjenost te kongenitalne infekcije doprinose oslabljenom staničnom imunitetu u novorođenčadi s FGR-om (4). Zbog nedovoljno zrelog imunološkog sustava i smanjenog broja T i B limfocita ta novorođenčad podložnija su razvoju infekcija (24). Kod imunodeficijentne novorođenčadi bitno je poticati dojenje jer majčino mlijeko ima zaštitnu imunološku funkciju.

## **5.7. SINDROM ASPIRACIJE MEKONIJA**

Sindrom aspiracije mekonija (*engl. Meconium aspiration syndrome, MAS*) posljedica je aspiracije plodne vode u koju je fetus prethodno ispustio mekonij tijekom perinatalne asfiksije (13). IUGR često rezultira kroničnom fetalnom hipoksijom i fetalnim stresom koji

onda potiču fetalnu peristaltiku i opuštanje analnog sfinktera, potičući prerano izlučivanje mekonija u amnionsku tekućinu. Također, rezerva kisika kod fetusa s IUGR-om može biti smanjena zbog insuficijencije posteljice kao jednog od čestih uzroka IUGR-a. Ova smanjena rezerva može povećati rizik od akutne hipoksije tijekom poroda, što povećava šanse za aspiraciju mekonija (25). Aspiracija mekonija uzrokuje djelomično ili potpuno zatvaranje dišnog puta. Budući da je promjer dišnog puta pri udisaju veći, u slučaju djelomične opstrukcije zrak može proći do pluća. Međutim, pri izdisaju dišni put se sužava te aspirirani mekonij zatvara lumen u potpunosti. To dovodi do zadržavanja zraka u plućima i hiperinflacije pluća te posljedično do razvoja pneumotoraksa. Mekonij izravno oštećuje pluća što rezultira razvojem eksudativnog i upalnog pneumonitisa te inaktivacije surfaktanta (25). Novorođenčad koja razviju MAS manifestiraju se različitim stupnjevima težine od blagog respiratornog distresa do respiratornog zatajenja opasnog po život unatoč liječenju odmah nakon rođenja. Uobičajeno se prezentiraju respiratornim distresom s izraženom tahipnejom i cijanozom neposredno nakon rođenja (26). Stoga, fetusi s IUGR-om zbog povećane incidencije hipoksije i fetalnog stresa imaju povećan rizik od aspiracije mekonija i kasnijeg razvoja MAS-a.

## **5.8. NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITIS**

Nekrotizirajući enterokolitis teška je, akutna, potencijalno smrtonosna bolest koja je obilježena brzim razvojem nekroze stijenke crijeva s perforacijom i sekundarnim peritonitisom (13). Uzrokovan je smanjenom intestinalnom perfuzijom kao posljedicom redistribucije krvi u vitalne organe (mozak i srce) kao odgovor na kroničnu hipoksiju,

fokalnom intestinalnom ishemijom te slabom pokretljivošću crijeva (4). Nedonoščad s IUGR-om rođena nakon 32. tjedna gestacije u najvećem su riziku za razvoj NEC-a. (27)

Mehanizmi za nastanak NEC-a u nedonoščadi s IUGR-om nedovoljno su poznati, ali se pretpostavlja da IUGR negativno utječe na razvoj vrčastih i Panethovih stanica, ugrožavajući tako urođeni imunitet i zaštitnu funkciju epitela (27). Američke studije pokazale su smanjenje duljine ileuma te smanjenje broja Panethovih stanica u ileumu novorođenčeta s IUGR-om (27). IUGR narušava pravilan razvoj ileuma, osobito utječući na sastav i sekretorne produkte epitelne površine crijeva, dovodeći do smanjene zaštitne funkcije i poremećenog imunološkog odgovora unutar crijeva. Crijevna barijera postaje osjetljivija na patogene i upalne procese, što može biti predisponirajući faktor za razvoj NEC-a u novorođenčadi s IUGR-om (28).

## **5.9. POTEŠKOĆE HRANJENA**

Poteškoće s oralnim hranjenjem česte su u novorođenčadi s FGR-om zbog loše koordinacije sisanja i gutanja (2). IUGR negativno utječe na razvoj mozga uzrokujući probleme s koordinacijom i tonusom mišića potrebnih za hranjenje. Neuromuskularna nezrelost uzrokuje oslabljen refleks sisanja i gutanja, otežavajući hranjenje. Zbog smanjenih energetske rezerve, djeca s IUGR-om mogu imati poteškoća s održavanjem energije potrebne za učinkovito sisanje i gutanje. Također, nezrelost gastrointestinalnog sustava rezultira problemima s motilitetom crijeva, slabijom apsorpcijom hranjivih tvari i povećanom osjetljivošću na enteralnu prehranu. Sinergističko djelovanje ovih faktora doprinosi povećanom riziku od poteškoća s hranjenjem kod djece s IUGR-om (29).

## **6. DUGOROČNE KOMPLIKACIJE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA**

Dojenčad s IUGR-om u većem su riziku za slabiji rast i neurorazvoj. Izložena su povećanom riziku od dugotrajnog neurorazvojnog oštećenja, uključujući kognitivno oštećenje, kašnjenje u govoru, poteškoće u učenju, poremećaje ponašanja, cerebralnu paralizu, druge motoričke poteškoće i oštećenja sluha i/ili vida (2). FGR može biti čimbenik koji pridonosi nekim kroničnim zdravstvenim stanjima u odrasloj dobi, uključujući hipertenziju, aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest i kroničnu bubrežnu bolest.

### **6.1. BARKEROVA HIPOTEZA**

Hipoteza fetalnog programiranja kroničnih bolesti (*engl. Fetal origin of adult disease, FOAD*) zasniva se na tome da događaji tijekom ranog fetalnog razvoja imaju utjecaj na rizik za razvoj bolesti u odrasloj dobi. Pretpostavka je da kardiovaskularne, endokrinološke i metaboličke bolesti nastaju kao posljedica prilagodbi fetusa na pothranjenost tijekom intrauterinog razvoja. Ova hipoteza izvorno je proizašla iz promatranja dr. Davida Barkera i njegovih kolega te se zbog toga još naziva i Barkerova hipoteza (30).

### **6.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI I METABOLIČKI SINDROM**

Nakon što je postavljena Barkerova hipoteza, početkom 1990.-ih studije u Europi i Americi potvrdile su povezanost između male porođajne mase i hipertenzije, koronarne bolesti te

moždanog udara (31). Pretpostavka je da prekomjerno hranjenje tijekom prvih nekoliko tjedana nakon rođenja utječe na razvoj pretilosti, inzulinske rezistencije i disfunkcije endotela krvnih žila s posljedičnim nastankom dijabetesa, hipertenzije i koronare bolesti (32). Tijekom rasta i razvoja fetusa sa zastojem u rastu tonus simpatikusa je povišen, uz povišenu koncentraciju lipida te smanjenu koncentraciju IGF-1 (*engl. Insulin like growth factor 1- inzulinu sličan faktor rasta 1*). Sinergistički učinak navedenih faktora doprinosi zadebljanju endotela krvnih žila. Vaskularni tonus, koagulacija te upalni odgovori pod kontrolom su endotelnog sloja žila. Rane aterosklerotske promjene uzrokovane su rano nastalom endotelnom disfunkcijom. Strukturalne promjene u stijenci žila najčešće se javljaju prvenstveno u abdominalnoj aorti već u ranoj dječjoj dobi (30). Prenatalni razvoj masnog tkiva u novorođenčadi sa zastojem u rastu također je poremećen te imaju veću vjerojatnost da budu pretili kasnije u životu, što pogoduje razvoju metaboličkog sindroma. Nekoliko je mehanizama odgovorno za pretilost povezanu s IUGR-om kao što su hipertrofija adipocita, smanjena inzulinska osjetljivost te upalne reakcije s makrocitnom infiltracijom (33). Spomenuta hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest te pretilost centralnog tipa zajedno čine metabolički sindrom, čija je učestalost veća u populaciji onih koji su rođeni s IUGR-om. Na obolijevanje populacije svakako utječu epigenetičke promjene u fetalnom rastu i razvoju, ali i postanatalni faktori (prekomjerna prehrana, sjedilački način života), stoga su epigenetičke promjene u velikoj mjeri odgovorne za pretilost, a tako i rizik od razvoja metaboličkog sindroma te kardiovaskularnih bolesti u djetinjstvu i odrasloj dobi (4). Od iznimne je važnosti sustavno praćenje te djece, kasnije i odraslih, radi pravovremenog zbrinjavanja nastalih posljedica.

### 6.3. NEUROLOŠKI RAZVOJ

Novorođenčad s IUGR-om sklonija su neurorazvojnim oštećenjima, kognitivnim abnormalnostima te razvoju cerebralne paralize. Rizik od cerebralne paralize povećan je 4-6 puta u djece s IUGR-om rođene s 32 i više tjedana gestacije. Djeca sa IUGR-om imaju povećani neurokognitivni i neuropsihijatrijski morbiditet (34). Biološki mehanizmi koji utječu na promjene u neuralnom razvoju nisu potpuno razjašnjeni, ali se pretpostavlja da su hipoksija i pothranjenost ključni faktori koji dovode do strukturnih i funkcionalnih promjena u fetalnom mozgu pokrećući složene stanične i biokemijske procese koji rezultiraju apoptozom neurona i glijskih stanica (35). Veće neurološko oštećenje bit će prisutno ukoliko do apoptoze dođe prije 26. tjedna gestacije jer se organogeneza i veliki dio razvoja mozga događa upravo početkom trudnoće. Stoga, su teža neurorazvojna oštećenja prisutna kod novorođenčadi sa ranim simetričnim IUGR-om, koji se događa u prvim mjesecima trudnoće. Tijekom kronične prenatalne hipoksije fetalni krvotok se selektivno preusmjerava u mozak kako bi se maksimizirala opskrba mozga kisikom i hranjivim tvarima (36). U slučaju preraspodjele protoka krvi, poboljšana moždana perfuzija nije ravnomjerna, nego je prvenstveno usmjerena u korist bazalnih ganglija. Ostala područja mozga, uključujući frontalni režanj, zbog posljedica hipoperfuzije mogu biti promijenjena, što dovodi do neurobihevioralne invalidnosti (37). Ozljeda mozga kod djece s IUGR-om posljedica je kombinacije oštećenja sive i bijele tvari. Volumen kortikalne sive tvari u novorođenčadi s IUGR-om smanjen je za 28% u usporedbi s ekvivalentnom zdravom dojenčadi (37). Klinička slika uvelike može varirati, a potencijalno se prezentira poteškoćama učenja te vizualno-motornim i jezičnim poteškoćama (30). Nerijetko, djeca s IUGR-om kasnije imaju problem sa praćenjem nastave povezan uz

slabije kognitivne sposobnosti te hiperaktivnost i smanjen radni kapacitet (39). Gubitak neurona u hipokampusu uzrokuje poteškoće učenja i pamćenja (40).

#### **6.4. BOLESTI BUBREGA**

Posljedica intrauterinog usporenog rasta (IUGR) na bubrege je smanjen broj nefrona. To dovodi do urođeno smanjene površine glomerularne filtracije, dok se bubrežni protok krvi povećava u pokušaju održavanja normalne ukupne brzine glomerularne filtracije. Kompenzacijska posljedica insuficijencije nefrona jest hiperfiltracija koja rezultira glomerularnom hipertenzijom i hipertrofijom (31). Sekundarni odgovor na manjak nefrona i smanjeno izlučivanje natrija, jest aktivacija renin-angiotenzinskog sustava (RAS). Aktivacijom RAS-a poboljšava se glomerularna filtracija, ali istovremeno podiže sistemski krvni tlak (41). Abnormalnosti u strukturi i funkciji bubrega uzrokovane IUGR-om u odrasloj dobi mogu dovesti do razvoja kronične bubrežne bolesti.

## 7. MORTALITET

Stope neonatalnog mortaliteta i mortaliteta dojenčadi više su u SGA dojenčadi u usporedbi s AGA dojenčadi. To vrijedi i za terminsku novorođenčad i za nedonošćad (42). Rani neonatalni mortalitet za novorođenčad RM ispod 2500 grama prema podacima iz 2011. godine u Hrvatskoj iznosi 39,5 promila. Rizik smrtnosti raste s povećanjem težine FGR-a. Stope smrtnosti za dojenčad s teškim FGR-om (tj. tjelesna masa < 3. percentile) su dva do četiri puta veće nego za AGA dojenčad (43,44). Vodeći uzroci smrti SGA dojenčadi uključuju neonatalne respiratorne poremećaje, infekcije i sindrom iznenadne smrti dojenčadi (*SIDS*)(44).



## 8. RASPRAVA

IUGR predstavlja problem u perinatalnoj medicini s višestrukim implikacijama na zdravlje djeteta kako u kratkoročnom, tako i u dugoročnom razdoblju. Nastanak zastoja u rastu je multifaktorijalan, a kao najbitniji čimbenik ističe se insuficijencija posteljice. Placentarna insuficijencija rezultira hipoksijom i nedostatnom nutritivnom opskrbom fetusa. Nepovoljni uvjeti tijekom trudnoće uzrokuju promjene u razvoju fetalnih organskih sustava. Ove adaptacijske epigenetske promjene, nastale kao odgovor na te uvjete, mogu dovesti do ranijih i kasnijih komplikacija IUGR-a. Kratkoročne posljedice IUGR-a uključuju niz neonatalnih komplikacija. Djeca rođena s IUGR-om često se suočavaju s problemima kao što su niska porođajna masa, hipoglikemija, hipotermija i respiratorni problemi. Studije su pokazale da novorođenčad s IUGR-om ima povećan rizik od perinatalne smrtnosti i morbiditeta, uključujući povećanu učestalost prijema u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja. Jedna od značajnih komplikacija je i perinatalna asfiksija, koja može rezultirati trajnim neurološkim oštećenjima. Zbog nezrelog imunološkog sustava povećan je rizik od infekcija. Nadalje, IUGR može dovesti do problema s hranjenjem i rastom u prvim mjesecima života, zahtijevajući češće praćenje i intervencije. Dugoročno IUGR obuhvaća širok spektar zdravstvenih problema od rođenja do odrasle dobi. Epidemiološke studije ukazuju na povezanost između IUGR-a i povećanog rizika za razvoj kroničnih bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti i metabolički sindrom. Ovaj fenomen poznat je kao hipoteza fetalnog programiranja ili Barkerova hipoteza. Pretpostavka je da nepovoljni uvjeti u maternici mogu trajno utjecati na razvoj organa i organskih sustava, što povećava osjetljivost na bolesti kasnije u životu. Neurokognitivni razvoj također može biti pogođen. Djeca s IUGR-om imaju povećan rizik

od poremećaja u učenju, smanjenog kvocijenta inteligencije te poremećaja pažnje i hiperaktivnosti. Dugoročna istraživanja su pokazala da IUGR može utjecati na strukturalni razvoj mozga, što može dovesti do trajnih kognitivnih i bihevioralnih problema. Stoga je ključno rano prepoznavanje, prevencija i adekvatno zbrinjavanje fetusa i djece s IUGR-om kako bi se smanjile njegove štetne posljedice. Pravovremena dijagnostika i intervencije mogu značajno poboljšati neonatalne ishode, dok kontinuirano praćenje i podrška tijekom djetinjstva i adolescencije mogu doprinijeti smanjenju rizika od razvoja kroničnih bolesti u odrasloj dobi.

## 9. ZAKLJUČAK

Fetalni zastoj rasta predstavlja ozbiljan javnozdravstveni i klinički problem s posljedicama po zdravlje djeteta. Hipoglikemija, respiratorni problemi, povećan rizik od infekcija i problemi s hranjenjem smatraju se ranim neonatalnim komplikacijama IUGR-a koje mogu ugroziti novorođenče. Ove komplikacije zahtijevaju intenzivno neonatalno praćenje i brzu medicinsku intervenciju kako bi se smanjili rizici i poboljšali ishodi za novorođenčad. Dugoročne posljedice IUGR-a nose povećani rizik od razvoja kroničnih bolesti u odrasloj dobi. Osim toga, neurokognitivni razvoj djece rođene s IUGR-om može biti značajno pogođen, što dovodi do problema u učenju, nižeg koeficijenta inteligencije i povećane incidencije neurokognitivnih poremećaja. Kombinacija kratkoročnih i dugoročnih zdravstvenih problema zahtijeva integrirani pristup koji uključuje rano otkrivanje i praćenje trudnica s rizikom za IUGR te pružanje adekvatne prenatalne i postnatalne skrbi. Dugoročno i multidisciplinarno praćenje djece rođene s IUGR-om ključno je za rano otkrivanje i liječenje kroničnih stanja, kao i za pružanje podrške tijekom razvoja i obrazovanja.

## 10. SAŽETAK

Intrauterini zastoj rasta fetusa (*engl. Intrauterine growth restriction, IUGR*) javlja se u do 10 % trudnoća te je uzrok perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Definiran je kao fetalna masa ispod 10. percentila za odgovarajuću gestacijsku dob. Etiologija IUGR-a je multifaktorijalna i uključuje genetske faktore, placentarnu insuficijenciju, majčine bolesti te infekcije. Najčešća se etiologija ipak veže uz smanjen uteroplacentarni prijenos hranjivih tvari i kisika. Nepovoljnim se intrauterinim uvjetima fetus prilagođava promjenama u kardiovaskularnom, metaboličkom i endokrinom sustavu. Fetalni zastoj rasta često uzrokuje prijevremeni porođaj, stoga za posljedicu imamo prematurno novorođenče koje je većoj opasnosti za razvoj ranih neonatalnih komplikacija poput perinatalne asfiksije, hipotermije, hipoglikemije, hipokalcemije, policitemije, žutice, poteškoća s hranjenjem te nekrotizirajućeg enterokolitisa. IUGR i nedonošenost sinergistički djeluju na težinu ranog kliničkog tijeka, ali i daljnjeg rasta i razvoja, posebice kada je riječ o psihomotornom i kognitivnom razvoju. Epigenetske promjene nastale prenatalno, prema Barkerovoj hipotezi fetalnog programiranja čine podlogu za razvoj kroničnih bolesti poput kardiovaskularnih, metaboličkih, bubrežnih te neuroloških bolesti tijekom života. IUGR predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem koji podrazumijeva nedovoljni rast fetusa u maternici s komplikacijama koje ne završavaju s tijekom neonatalnog razdoblja, nego se nastavljaju tijekom djetinjstva u odraslu dob te mogu imati trajni utjecaj na zdravlje djeteta i odrasle osobe.

**KLJUČNE RIJEČI:** intrauterini zastoj rasta (IUGR), nedonošenost, rane neonatalne komplikacije, Barkerova hipoteza

## 11. SUMMARY

Intrauterine growth restriction (IUGR) occurs in up to 10 percent of pregnancies and is the cause of perinatal morbidity and mortality. IUGR is defined as fetal mass below the 10th percentile for the appropriate gestational age. The etiology of IUGR is multifactorial and includes genetic factors, placental insufficiency, maternal diseases, and infections. However, the most common etiology is related to reduced uteroplacental transfer of nutrients and oxygen. Under unfavorable intrauterine conditions, the fetus adapts to changes in the cardiovascular, metabolic, and endocrine systems. Fetal growth arrest often causes premature birth, so the result is a premature newborn. Prematurity is a risky condition in itself, and such newborns are at greater risk of developing early neonatal complications such as perinatal asphyxia, hypothermia, hypoglycemia, hypocalcemia, polycythemia, jaundice, feeding difficulties and necrotizing enterocolitis. IUGR and prematurity act synergistically on the severity of the early clinical course, but also on further growth and development, especially when it comes to psychomotor and cognitive development. According to Barker's hypothesis of fetal programming, epigenetic changes created prenatally form the basis for the development of chronic diseases, such as cardiovascular, metabolic, renal and neurological diseases during life. IUGR represents a serious public health problem that implies insufficient growth of the fetus in the mother, with complications that do not end during the neonatal period, but continue during childhood and adulthood, and can have a lasting impact on the health of the child and adult.

**KEY WORDS:** intrauterine growth retardation (IUGR), prematurity, early neonatal complications, Barker's hypothesis

## 12. LITERATURA

1. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Maternal-Fetal Medicine* [Internet]. 2022. [citirano 4.3.2024.]; 2022; 4(3): 186-196. Dostupno na: <https://journals.lww.com/mfm/toc/2022/07000>
2. Mandy GT, Abrams SA, Tehrani N. Fetal growth restriction (FGR) and small for gestational age (SGA) newborns. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 4.3.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-fgr-and-small-for-gestational-age-sga-newborns>
3. Saleem T, Sajjad N, Fatima S, Habib N, Ali SR, Qadir M. Intrauterine growth retardation-small events, big consequences. *Ital J Pediatr*. 2011 Sep 7;37:41.
4. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14;10:67-83.
5. Miller J, Simpson LL, Barss VA. Fetal growth restriction: Screening and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 15.4.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-screening-and-diagnosis>
6. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*. 2005 Sep-Oct;20(3):301-22.
7. My.clevelandclinic.org [Internet] Cleveland: Intrauterine Growth Restriction. 2022. [ažurirano:18.08.2022.; citirano: 17.01. 2024.] Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24017-intrauterine-growth-restriction>

8. Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13;11
9. 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.
10. Dumić M, Mardešić D. Rast i razvoj. In : Mardešić D. i suradnici. *PEDIJARIJA*. 8. izd. Zagreb: ŠKOLSKA KNJIGA; 2013.
11. Dražančić, A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. *Gynaecologia et perinatologia* [Internet] 1.3.2009. [citirano 18.02.2024.]; 18 (1), 1-12. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/65706>
12. Tasker R, Acerini C. *OXFORD HANDBOOK OF PAEDIATRICS*. 3.izd. United Kingdom: Oxford University Press; 2021.
13. Mardešić D., Benjak V. Novorođenče. In: Mardešić D. i suradnici. *PEDIJARIJA*. 8. izd. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: ŠKOLSKA KNJIGA; 2016.
14. Wu Y, Nordli DR, Martin R, Dashe JF. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 24.4.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>
15. Groenendaal F, van Bel F, Martin R, Tehrani N. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 24.4.2024.]

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants>

16. Mandy GT, Martin R, Tehrani N. Overview of short-term complications in preterm infants. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 25.4.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-short-term-complications-in-preterm-infants>

17. Wang LY, Wang LY, Wang YL, Ho CH. Early neonatal hypoglycemia in term and late preterm small for gestational age newborns. *Pediatr Neonatol.* 2023 Sep;64(5):538-546.

18. Rozance PJ, Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JI, Tehrani N. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 30.4.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia>

19. Fafoula O, Alkhayat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Nov;91(6):F467.

20. Rozance PJ, Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JI, Tehrani N. Management and outcome of neonatal hypoglycemia. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 30.4.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-neonatal-hypoglycemia>

21. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr.* 2019 Jun 19;2019:4318075.



22. Abrams SA, Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JI, Tehrani N. Neonatal hypocalcemia. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia>
23. Garcia-Prats JA, O'Brien S, Tehrani N. Neonatal polycythemia. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 3.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-polycythemia>
24. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. Early Hum Dev. 2014 Mar;90.
25. Garcia-Prats JA, Martin R, Tehrani N. Meconium aspiration syndrome: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 11.6.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/meconium-aspiration-syndrome-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
26. Garcia-Prats JA, Martin R, Tehrani N. Meconium aspiration syndrome: Management and outcome. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 3.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/meconium-aspiration-syndrome-management-and-outcome>
27. Fung CM, White JR, Brown AS, Gong H, Weitkamp JH, Frey MR et al. Intrauterine Growth Restriction Alters Mouse Intestinal Architecture during Development. PLoS One. 2016 Jan 8;11(1):e0146542.

28. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol.* 2015 Jan;185(1):4-16.
29. Westby A, Miller L. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *Am Fam Physician.* 2021 Nov 1;104(5):486-492.
30. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy.* 2011;2011:364381.
31. Armengaud JB, Zydorczyk 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.
32. Elliott WJ, Bakris GL, Forman JP. Possible role of low birth weight in the pathogenesis of primary (essential) hypertension. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 10.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/possible-role-of-low-birth-weight-in-the-pathogenesis-of-primary-essential-hypertension>
33. Landrigan PJ, Lioy PJ, Thurston G, Berkowitz G, Chen LC, Chillrud SN et al. NIEHS World Trade Center Working Group. Health and environmental consequences of the world trade center disaster. *Environ Health Perspect.* 2004 May;112(6):731-9.
34. Jarvis S., Glinianaia S.V., Torrioli M-G., et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet.* 2003;362(9390):1106–1111.
35. 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 1;174(8):772-781.

36. Rees S., Harding R., Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011;29(6):551–563.

37. Hernandez-Andrade E., Figueroa-Diesel H., Jansson T., Rangel-Nava H., Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008;32(1):71–76.

38. Tolsa C.B., Zimine S., Warfield S.K., et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr. Res.* 2004;56(1):132–138.

39. 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.

40. Isaacs E.B., Lucas A., Chong W.K., et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Pediatr. Res.* 2000;47(6):713–720

41. 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-Feb;7(1):17-25.

42. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzle W et al. MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):733-9.e1.

43. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6):e20171881.

44. Altman M, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Cnattingius S. Cause-specific infant mortality in a population-based Swedish study of term and post-term births: the contribution of gestational age and birth weight. *BMJ Open*. 2012 Jul 4;2(4):e001152.

### **13. ŽIVOTOPIS**

Dora Mahović rođena je 11. siječnja 1999. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Matije Gupca u Zagrebu, koju završava 2013. godine. Iste godine upisuje XV. gimnaziju u Zagrebu. Nakon završene gimnazije, 2017. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od 2017. godine član je studentske udruge CroMSIC, u čiji se rad aktivno uključila, sudjelujući na brojnim radionicama i volontiranjima. Tijekom fakultetskog obrazovanja, aktivno je sudjelovala na studentskim kongresima na kojima je predstavljala radove pripremljene tijekom studija. Radila je kao demonstratorica na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku. Na završnoj godini studija, zajedno s kolegicama, osnovala je Studentsku sekciju za pedijatriju, u čijem radu i aktivnostima aktivno sudjeluje, pokazujući svoj interes prema pedijatriji. Aktivno se služi engleskim jezikom.