

# Kasni razvojni ishodi djece sa usporenim fetalnim rastom u Klinici za pedijatriju KBC Osijek

---

**Arambašić, Lea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:921071>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-16**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lea Arambašić**

**KASNI RAZVOJNI ISHODI DJECE S**  
**USPORENIM FETALNIM RASTOM U**  
**KLINICI ZA PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lea Arambašić**

**KASNI RAZVOJNI ISHODI DJECE S**  
**USPORENIM FETALNIM RASTOM U**  
**KLINICI ZA PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je izrađen u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad sadrži: 54 lista i 22 tablice.

## ZAHVALE

„Ne boj se, jer ja sam s tobom;  
ne obaziri se plaho, jer ja sam Bog tvoj.  
Ja te krijepim i pomažem ti,  
podupirem te pobjedničkom desnicom.“ (Izaija, 41:10)

*Upućujem svoju zahvalnost profesorici Pušeljić na predloženoj temi i vođenju tijekom čitave godine i tijekom pisanja ovog rada.*

*Upućujem svoju zahvalnost i profesorici Kralik za pomoć tijekom obrade statističkih podataka.*

*Diplomski rad posvećujem svojoj obitelji.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	III
1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija .....	2
1.3.1. Uteroplacentalna insuficijencija.....	2
1.3.2. Bolesti majke .....	3
1.4. Epigenetika .....	5
1.4.1. Mehanizmi regulacije.....	5
1.4.2. Uloga signalizacijskih puteva .....	6
1.5. Klinička slika .....	7
1.5.1. Rani neonatalni ishodi.....	7
1.5.2. Metabolički i kardiovaskularni rizik.....	7
1.5.3. Neurološki razvoj.....	8
1.6. Dijagnostika.....	9
1.7. Liječenje .....	10
1.7.1. Nadzor trudnoće.....	10
1.7.2. Farmakološke mogućnosti liječenja.....	11
1.7.3. Genska terapija kao budućnost .....	11
1.8. Dugoročno praćenje.....	12
2. HIPOTEZA .....	13
3. CILJEVI RADA.....	14
4. ISPITANICI I METODE.....	15
4.1. Ustroj studije.....	15
4.2. Ispitanici .....	15
4.3. Metode .....	15
4.4. Statističke metode.....	17
5. REZULTATI.....	18
6. RASPRAVA .....	35
7. ZAKLJUČAK .....	44
8. SAŽETAK .....	45

9. SUMMARY .....	46
10. LITERATURA.....	47
11. ŽIVOTOPIS .....	54



## **POPIS KRATICA**

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FGR – usporedni fetalni rast (engl. *Fetal Growth Restriction*)

HCG – humani korionski gonadotropin (engl. *Human chorionic gonadotropin*)

Hh – signalizacijski put Hedgehog (engl. *Hedgehog*)

miRNK – mikro ribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

UZV – ultrazvuk

## 1. UVOD

Usporeni fetalni rast (engl. *Fetal Growth Restriction* – FGR) svrstava se čak na drugo mjesto vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta, čime diljem svijeta postaje zabrinjavajući javnozdravstveni problem. Najveći dio problematike ovog stanja, koje se u ranijem nazivu označavalo kao intrauterino zaostajanje u rastu, ne čine samo antenatalne i peripartalne posljedice. Danas se pouzdano zna kako postoji korelacija između usporenog fetalnog rasta i niza različitih komplikacija i u odrasloj životnoj dobi pojedinca (1). U patofiziološkim mehanizmima nastanka, područje interesa sve više postaje epigenetika. U prilog tomu ide i svakim danom sve veća količina prikupljenih dokaza i novih saznanja u smjeru ovakva razmišljanja. Dokazano je kako će epigenom novorođenčeta, koje je imalo intrauterini zastoj rasta, pokazivati promjene s predispozicijom za razvoj kroničnih zdravstvenih stanja kasnije u životu s mogućim transgeneracijskim prijenosom na potomke (2, 3).

### 1.1. Definicija

Usporeni fetalni rast definira se u odnosu na ultrazvučne mjere fetusa ispod desete centilne krivulje za gestacijsku dob. Najčešće ultrazvučne mjere podrazumijevaju biparijetalni promjer, opseg glave i duljinu femura (4). Kao još jedan od kriterija može se uzeti i abdominalni opseg (5). Također, važno je naglasiti kako fetus zbog multifaktorijalnih uzroka i nepovoljnog djelovanja intrauterinog mikrookoliša ne može dosegnuti svoj biološki potencijal rasta, koji je genetski programiran. Upravo to čini glavnu razliku između fetusa s intrauterinim zastojem rasta i fetusa koji su samo konstitucionalno mali i ne moraju nužno odražavati patološko zbiljevanje (5, 6). Procjenjuje se da su čak oko 18 % – 22 % fetusa s intrauterinim zastojem rasta krivo dijagnosticirani. Riječ je o zdravoj novorođenčadi koja je konstitucijski mala za gestacijsku dob (7).

### 1.2. Epidemiologija

Zastoj u rastu fetusa pogađa oko 3 % do 7 % svih trudnoća, a godišnje u Europi stopa incidencije iznosi 3,3 na 10 000 stanovnika, a u određenim krajevima svijeta čini 80 % svih uzroka fetalne smrti (8, 9).

### 1.3. Etiologija

Etiologija nastanka uključuje fetalne, maternalne, placentalne i genetske uzroke ili kombinaciju istih (5, 6, 10). Zanimljiva je raspodjela etioloških uzroka ovisno o geografskoj lokaciji. Sukladno tomu, uteroplacentalna insuficijencija čini vodeći uzrok intrauterinog zastoja rasta u razvijenim zapadnim zemljama, dok su bolesti majke poput pohranjenosti ili infekcije malarijom vodeći uzroci u zemljama u razvoju (6). Kromosomske anomalije najčešće su od fetalnih uzroka i to najprije aneuploidije (trisomija 13, 18 i 21) te monogeni sindromi. Majčine bolesti prije i tijekom trudnoće, kao i korištenje određene farmakološke terapije značajno doprinose uzrocima nastanka intrauterinog zastoja rasta fetusa (5, 6). U otkrivanju etiologije, posebice ukoliko je riječ o disfunkciji posteljice, od iznimne je važnosti nakon poroda učiniti patohistološku analizu posteljice. Osim značaja u mogućem otkrivanju uzroka intrauterinog zastoja rasta, patohistološki nalaz osigurava i bolje savjetovanje roditelja o budućoj trudnoći (10).

#### 1.3.1. Uteroplacentalna insuficijencija

Pojam fetalni rast podrazumijeva sazrijevanje stanica i njihovu diferencijaciju, što čini temelj za daljnji razvoj tkiva i organa. Za opisane procese nužan je primjeren transport hranjivih tvari i kisika. Posteljica predstavlja najvažniji čimbenik za pravilni rast i razvoj fetusa. U stanjima hipoperfuzije ili kronične hipoksije, ona postaje disfunkcionalna. Rezultat je toga nedovoljna doprema kisika i svih potrebnih nutritivnih tvari za ispunjenje metaboličkih potreba fetusa (6, 11 – 13). Posljedice se očituju i na molekularnoj razini u staničnim organelima. Dolazi do reprogramiranja u mitohondrijima fetusa, što predodređuje njihov poremećeni energetskei metabolizam u postnatalnom razdoblju (14). Neadekvatna perfuzija i hipoksija mogu dovesti i do ozbiljnih *in utero* komplikacija fetusa, a najozbiljniju čini intrauterina smrt (12). Patološka stanja posteljice poput taloženja fibrina, infarkta i tromboze dovode do potpune opstrukcije u krvnom optoku majke i fetusa. Uzroci poremećaja protoka mogu biti i smanjena površina posteljice ili otpor unutar pupčanih arterija. Također, različite anomalije pupkovine predstavljaju čimbenik koji remeti uteroplacentalni protok krvi. Postojanje samo jedne pupčane arterije dokazano je u trudnoćama kompliciranim s intrauterinim zastojem rasta. Veliku važnost čini i položaj u kojem će se formirati posteljica. Pronađena je čak i do četiri puta veća povezanost između intrauterinog zastoja rasta fetusa i lateralnog formiranja posteljice, nego u slučajevima prednjeg i stražnjeg formiranja posteljice

(15). Izloženost kancerogenim tvarima iz okoliša također može dovesti do poremećene funkcije u vaskularnom protoku posteljice. Primjer je nitropiren, spoj iz skupine aromatskih ugljikovodika, koji se emitira u dizelskim motornim vozilima (16).

Ipak, uz sve navedeno, disfunkcija posteljice najčešće nastaje zbog različitih kroničnih stanja majke te genetskih i epigenetskih promjena na molekularnoj razini. U sazrijevanju posteljice i uspostavi normalnog uteroplacentalnog krvotoka ključnu ulogu ima proces sincicijalizacije trofoblasta, koji je reguliran različitim signalizacijskim putevima, signalnim molekulama i staničnim proteinima (13, 17).

### 1.3.2. Bolesti majke

Osim pravilnog nadzora trudnoće, potrebno je uzeti što detaljnije anamnestičke podatke o trudnici (10). Za početak, veliku važnost imaju demografski podaci poput socioekonomskog statusa i majčine dobi. Pokazalo se da su niža razina obrazovanja i prihoda te loši uvjeti stanovanja u pozitivnoj korelaciji s većom učestalošću intrauterinog zastoja rasta ploda tijekom trudnoće. Majčina dob pokazala se jednako značajnim rizičnim čimbenikom kod majki koje su imale manje od 25 godina, kao i kod onih koje su bile starije od 35 godina (1, 10). Podaci o nedavnom febrilnom stanju, putovanju u endemske krajeve ili izloženosti domaćim životinjama sastavni su dio epidemiološke anamneze. Prikupljeni podaci značajni su zbog moguće izloženosti virusima poput citomegalovirusa ili toksoplazme (10). Povišen rizik za intrauterini zastoj rasta fetusa dokazan je jednako i u žena koje su prvorotkinje i u onih koje su višerotkinje. Jednako tako studije potvrđuju puno viši rizik u višeplođnim trudnoćama i kod trudnica koje su prethodno imale anamnezu spontanih pobačaja (1).

Kronična patološka stanja majke poput hipertenzije, anemije, kronične hiperglikemije, dislipidemije i hiperinzulinemije dovode do placentalne disfunkcije. Posljedično, dolazi do promjena u epigenomu fetusa, što rezultira poremećenom strukturom i funkcijom fetalnog organskog sustava. Osim postnatalnog rizika male porođajne težine, posljedice mogu biti dugoročne i odraziti se na djetetov daljnji rast i razvoj tijekom ostatka života (1, 18). Važnost zbivanja na molekularnoj razini potvrđuje i činjenica da je u trudnica koje su kao dodatnu komplikaciju trudnoće imale preeklampsiju, dokazana snižena razina signalnih molekula u *Notch* signalizacijskom putu. Kod trudnica s preeklampsijom pronađena je povećana koncentracija receptora endoglina, koji sudjeluje u signalizacijskom putu transformirajućeg

čimbenika rasta beta (engl. TGF  $\beta$  - *the transforming growth factor beta signaling pathway*) i negativno regulira invaziju trofoblasta (17). Osim u modeliranju signalizacijskih puteva, preeklampsija je povezivana s imunološkim, respiratornim i atopijskim poremećajima u postnatalnom razdoblju. Novorođenčad koja je tijekom intrauterinog razvoja praćena zbog znakova zastoja rasta, posebno onih trudnica koje su imale preeklampsiju, pod povećanim su rizikom od razvoja alergijskih konjunktivitisa, astme i različitih autoimunih patoloških stanja (18, 19). Sve se više raspravlja o ulozi crijevne mikrobiote, koja se smatra sve značajnijim čimbenikom u reguliranju mnogih upalnih odgovora u tkivima. Dokazano je da disfunkcija u mikrobioti crijeva čini visokorizičan čimbenik za usporenje intrauterinog razvoja ploda. Povećana propustljivost crijeva može pogodovati prijelazu mnogih bakterija u posteljicu i poremetiti njezinu strukturnu i funkcionalnu ulogu u fetalnom razvoju (21).

U današnje vrijeme, s epigenetičkog gledišta, studije kao posebno značajan rizični čimbenik izdvajaju psihička stanja majke, koja tijekom trudnoće sudjeluju u modeliranju intrauterinih epigenetskih promjena. Uočeno je da depresija majki u drugom tromjesečju utječe na hipotalamus-hipofiza osovinu. Dolazi do metilacijskih promjena promotorske regije na nekoliko gena posteljice uključujući *CRH*, *DIO3* i *HSD11 $\beta$ 2*. Kortikotropin, oslobađajući hormon, jedan je od regulatora lučenja hormona štitnjače koji utječe na porođajnu težinu fetusa. Također, i gen *DIO3* eksprimiran u posteljici, regulira prenatalni rast. Fetalna izloženost glukokortikoidima održavana je regulacijskim mehanizmom posteljice u kojem sudjeluje enzim 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza tipa 2. Sprječava se prekomjerno nakupljanje glukokortikoida jer dolazi do pretvorbe iz aktivne u neaktivnu formu. Depresija majke u drugom tromjesečju može dovesti do promjena u razinama metilacije u promotorskoj regiji gena *CRH* i *HSD11 $\beta$ 2*, dok se promjene metilacije *DIO3* kasnije mogu povezati s intrauterinim zastojem rasta ploda, odnosno studije ukazuju da depresivne epizode trudnice mogu rezultirati usporenjem rasta ploda zbog epigenetskih promjena posteljice (11).

Farmakološko liječenje depresije tijekom drugog i trećeg trimestra lijekovima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina potvrđen je čimbenik rizika za razvoj intrauterinog zastoja rasta. Jednako je potvrđeno i za antidepresive iz drugih skupina, uz još dodatnu komplikaciju kao što je prijevremeni porod (22).

## 1.4. Epigenetika

### 1.4.1. Mehanizmi regulacije

Sve veći značaj u shvaćanju patofizioloških mehanizama intrauterinog zastoja rasta čine nova saznanja o disregulacijskim promjenama koje nastaju na razini epigenoma (2). Najvažniji i najbolje proučen mehanizam regulacije epigenetskih promjena jest metilacija deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Ostali mehanizmi uključuju modifikaciju histona i regulaciju gena pomoću nekodirajućih ribonukleinskih kiselina (engl. *non coding ribonucleic acid*) kao što je mikroRNK (miRNK) (13).

DNK metilacija primarno se događa na CpG mjestima i uključuje enzim DNK metiltransferazu (2, 6, 13). Navedeni mehanizam regulira gensku transkripciju i ekspresiju iz DNK. Tkivo posteljice građeno je od različitih tipova stanica, što samim tim podrazumijeva i različitu gensku ekspresiju a sukladno tomu i DNK metilaciju. Navedeni mehanizam smatra se odgovornim za patološka stanja posteljice poput abnormalne vaskularizacije posteljice, indukcije apoptoze i upalnih odgovora (2, 6). Kasnija pojavnost metaboličkih bolesti djece, koja su imala intrauterini zastoj rasta, dokazano je ovisna o metilacijskim promjenama DNK (6). Zbog navedene ključne uloge u fetalnom razvoju i utjecaju na gensku ekspresiju, ovaj mehanizam može biti potencijalan pokazatelj intrauterinog zdravlja (2, 3).

MikroRNK također su otkrivene kao značajan čimbenik regulacijskog mehanizma za pravilno sazrijevanje posteljice i napredovanje trudnoće. Riječ je o jednolančanim nekodirajućim RNK koje ciljano inhibitorno djeluju na proces translacije miRNK, čime se zaustavlja sinteza proteina. Dokazano je da stanice trofoblasta imaju najviše miRNK koje su specifične za posteljicu. Stoga disregulacija ovog mehanizma dovodi do promjena u funkciji signalizacijskih puteva stanice koji mijenjaju ciljnu ekspresiju gena posteljice. Studije potvrđuju ukoliko je smanjena ekspresija različitih miRNK u stanicama trofoblasta posteljice, povećava se ekspresija ciljnog gena. Suprotno tomu, ukoliko je pojačana, ekspresija gena bit će smanjena (13, 17). Neke su od predloženih miRNK koje bi mogle biti biomarkeri u prvom trimestru: miR-520-h, miR-518b, miR-125b i miR-191-5p (23).

Kao treći mogući mehanizam regulacije gena posteljice važno je spomenuti histonske modifikacije. Razlog zbog kojeg se ovaj posttranslacijski mehanizam smatra važnim jest utjecaj na ekspresiju gena koji su povezani s fuzijom trofoblasta. Uz pravilnu regulaciju,

modifikacije histona predstavljaju jedan od čimbenika koji osigurava morfološki funkcionalnu posteljicu (13).

#### 1.4.2. Uloga signalizacijskih puteva

Transformacija spiralnih arterija putem invazije trofoblasta važan je proces u fiziološki zdravoj trudnoći. Upravo ovaj događaj jedan je od glavnih predisponirajućih čimbenika za pravilan embrionalni razvoj. Različiti signalizacijski putevi sudjeluju u reguliranju navedenih procesa, kao što je primjerice *Hedgehog* (Hh), signalni put neophodan za rast stanica te za procese angiogeneze i vaskulogeneze (13, 17). Važnost posttranslacijskih modifikacija poput miRNA u kontroli Hh signalizacijskog puta dokazana je kod miR-214 i miR-378 (2).

Drugi je primjer WNT signalizacijski put (engl. *Wingless integrated signaling pathway*), čija je poremećena funkcija dokazana u fetusa s intrauterinim zastojem rasta. Invazija, apoptoza i diferencijacija stanica važni su molekularni procesi koji su pod kontrolom navedenog signalnog puta. Ujedno čine i jedne od temeljnih staničnih procesa koji zahtijevaju strogu kontrolu kako ne bi došlo do disfunkcije i patoloških stanja (13). Ostali su primjeri koji utječu na invaziju trofoblasta i sudjeluju u procesima staničnog metabolizma: signalizacija mitogen aktiviranom protein kinazom, fosfoinozimid-3-kinaza/protein kinaza B stanični put i signalizacija transformirajućim čimbenikom rasta  $\beta$ . Signalni putevi *Notch* i Inzulinu sličan faktor rasta pretežno imaju ulogu u sazrijevanju posteljice (17).

Sincicijalizacija trofoblasta, koja se sastoji od dva stadija, pod utjecajem je navedenih signalizacijskih puteva te staničnih proteina i hormona. Prvi je stadij najviše reguliran humanim korionskim gonadotropinom (hCG) koji potiče staničnu diferencijaciju i sincicijalizaciju. U drugom stadiju dominantno su izraženi koneksini koji sudjeluju u međustaničnoj komunikaciji. Stanični proteini poput E-kadherina i kadherina-11 pokazali su se ključnim u regulaciji procesa sincicijalizacije (12).

## **1.5. Klinička slika**

### **1.5.1. Rani neonatalni ishodi**

Posljedično komplikacijama koje se pojavljuju odmah nakon poroda, novorođenče koje je rođeno nakon intrauterinog zastoja rasta često ima poteškoće u prilagodbi na izvanmaternične uvjete života. Ovisno o pravilnom nadzoru trudnoće i majčinih komorbiditeta tijekom trudnoće ovisit će i stupanj težine komplikacija. Metaboličke komplikacije najčešće uključuju hipoglikemiju i hiperbilirubinemiju. Novorođenačka sepsa, nekrotizirajući enterokolitis i respiratorni distress sindrom predstavljaju vrlo ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju liječenje u jedinici neonatalne intenzivne skrbi. Na ultrazvuku (UZV) je mozga vrlo često prisutno i intraventrikularno krvarenje, koje povećava rizik nastanka teških motoričkih poremećaja poput cerebralne paralize (5, 10, 24).

### **1.5.2. Metabolički i kardiovaskularni rizik**

Štetni utjecaji na fetus tijekom ranog embrionalnog razvoja posljedično dovode do kasnijeg razvoja kroničnih bolesti. Osim povećanog rizika fetalnog mortaliteta i morbiditeta, dokazane su i dugotrajne posljedice koje se odražavaju u odrasloj dobi. Moguće su komplikacije najčešće kardiovaskularne, neurološke, reproduktivne i endokrinološke etiologije. Među najzastupljenijim stanjima smatraju se hipertenzija, šećerna bolest i bubrežna disfunkcija, koja se očituje smanjenim brojem glomerula i sniženom renin angiotenzinskom aktivnosti. Dokazane su i metilacijske promjene u ekspresiji gena koje se povezuju s razvojem metaboličkih bolesti i pretilosti, što potvrđuje važnost DNK metilacije kao jednog od regulatornih mehanizama promjene epigenoma (6).

Tijekom razdoblja embriogeneze srce je prvi organ koji se razvija. Kardiomiociti u potpunosti ovise o opskrbi fetusa kisikom i hranjivim tvarima. Srčano modeliranje dokazano je kod novorođenčadi koja su imala intrauterini zastoj rasta te posljedično tomu dolazi i do povećane sklonosti razvoju različitih kardiovaskularnih patoloških stanja u odrasloj dobi. Tako nastali srčani epigenetski obrazac dalje će se generacijski prenositi (18). Reproductivni poremećaji uključuju: sindrom policističkih jajnika, preuranjeni pubertet i smanjenu fertilitet (5).



### 1.5.3. Neurološki razvoj

Normalno sazrijevanje fetalnog živčanog sustava čini temelj za pravilan postnatalni neurološki rast i razvoj. Složenija organizacija mreže neurona događa se nakon 28. tjedna trudnoće, odnosno kroz čitav treći trimestar, koji se smatra ključnim za nastanak sve složenijih neuronskih krugova. Sukladno tomu, svako ometanje navedenih događaja utječe na kasniju funkcionalnost i povezanost sustava neuronskih mreža. Trudnoće s intrauterinim zaostajanjem u rastu fetusa karakterizirane su nepovoljnim promjenama u sazrijevanju i organizaciji živčanog sustava (25). U već je provedenoj studiji pokazano kako je rani razvoj hipoksije u fetusa s intrauterinim zastojem rasta pod utjecajem miRNK-185-5p, što posljedično negativno utječe na neuroplasticitet (26). Nakon izloženosti fetalnog mozga hipoksiji, kompenzatorno dolazi do cerebralne vazodilatacije. Na taj se način pokušava maksimalno očuvati fetalni razvoj mozga (27). Smanjen je ukupni volumen mozga te sive i bijele tvari. Prediktivne čimbenike neurorazvojnog kašnjenja čine gestacijska dob i porođajna težina te boravak u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja. Dulji boravak označavao je teži stupanj kašnjenja u razvoju, kao i niska porođajna težina i mala gestacijska dob (28). Kašnjenje u razvoju očituje se značajno sniženim kognitivnim i socioemocionalnim razvojem (29). Još veću prevalenciju čini zaostajanje u motoričkom i jezičnom razvoju, koje se najviše očituje u dobi od dvije godine (24, 28 – 30).

Zbog svega navedenog, dio djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta kasnije ima poteškoće govora i učenja, a od najtežih motoričkih deficita izdvaja se cerebralna paraliza (5). Kod djeteta nerijetko su prisutni i problemi s ponašanjem posljedično smanjenoj toleranciji na frustraciju, povećanoj hiperaktivnosti te naglim promjenama raspoloženja. Niži uspjeh u školi često je posljedica problema s učenjem (24, 30 – 32). Važno je djecu što ranije uključiti u program rane intervencije koji bi bio vođen stručnjacima biomedicinskih i odgojno-obrazovnih znanosti, poput redovitih neuropedijatrijskih pregleda i logopedskih tretmana. Motoričke vještine fine i grube motorike moguće je korigirati medicinskim vježbama u sklopu fizikalne terapije (32). Dijete koje je u vrijeme fetalnog razvoja imalo intrauterini zastoj rasta, posebno ako je kod majke u trudnoći dodatno bila prisutna i preeklampsija, ima povećani rizik za razvoj poremećaja iz autističnog spektra (19).

## 1.6. Dijagnostika

Kod više od polovice novorođenčadi tek se postnatalno dijagnosticira da je niska porođajna težina posljedica intrauterinog zastoja rasta, stoga se, ovisno o trenutku kada je ultrazvučno vidljiv, razlikuju dva osnovna tipa. Ranim tipom označava se ukoliko je dijagnosticiran prije 32. tjedna gestacije, a sve poslije toga smatra se da je riječ o kasnom obliku. U kliničkoj praksi puno je češći kasni tip s prevalencijom od 5 % do 10 %. Nasuprot tomu, rani tip ima nižu prevalenciju koja iznosi od 0.5 % do 1 % i nosi puno veći rizik za razvoj fetalnih ugroza (5, 6, 10).

U dijagnostičkoj se praksi najraširenije koristi ultrazvučna Doppler metoda, kojom se procjenjuje otpor i protok pupčane arterije, maternične arterije i srednje cerebralne arterije (33). Patološki nalaz potencijalno može biti pokazatelj da se radi o nefunkcionalnoj posteljici posljedično narušenoj krvnoj opskrbi. Ipak, vrlo je lako predvidjeti i isključiti da se radi o ranom obliku jer nalazi pupčanih arterija mogu biti posve fizioloških vrijednosti bez očite patologije. Unatoč dobivenim nalazima ovom dijagnostičkom metodom, potrebno je na svakom sljedećem pregledu popratiti trudnicu posebice ukoliko postoje i predispozicijski čimbenici rizika majke za razvoj intrauterinog zastoja rasta fetusa. Ukoliko je čak i riječ o patološkom ultrazvučnom nalazu pupčanih arterija, ne smatra se patognomoničnim znakom za dijagnosticiranje intrauterinog zastoja rasta. Razlog je tomu što se različite kromosomske abnormalnosti poput triploidije očituju na jednak način (5, 10, 34). Tijekom kontrolnih pregleda trudnice, usporedba je vrijednosti ultrazvučnih Doppler indeksa itekako značajna u praćenju sazrijevanja fetusa i mogućih intrauterinih komplikacija (35). Vaskularne promjene u spiralnim arterijama također su vidljive na ultrazvučnom pregledu, a kod trudnica se najčešće javlja simptomima preeklampsije. Infarkti i tromboze posteljice vrlo se lako uočavaju na ultrazvučnom pregledu trudnice i vrlo se često pronalaze u trudnoćama kompliciranim s intrauterinim zastojem rasta fetusa (15). Neurosonografija omogućava detaljniju procjenu razvoja moždanog korteksa i *corpus callosum*, koji se najčešće uočava kratak. Magnetska rezonanca može dokazati smanjeni volumen velikog i malog mozga, što čini karakterističan nalaz u trudnoćama koje su bile komplicirane intrauterinim zastojem rasta fetusa (31). Sonografska biometrija također predstavlja jednu od važnih metoda u fetalnoj dijagnostici. Opseg glave fetusa, abdominalni opseg, duljina femura i biparijetalni promjer važni su biometrijski indeksi koji se zatim uvrštavaju u Hadlockovu jednadžbu (5, 10, 34).

Slobodno cirkulirajući biomarkeri trenutačno se smatraju nepouzdanim pokazateljima za uvođenje u dijagnostički probir za intrauterini zastoje rasta te se ne primjenjuju u kliničkoj praksi. PIGF i sFlt-1 zasad su pokazali najveću poveznicu s nepovoljnim ishodima trudnoće, ali i dalje nisu uvedeni kao standardizirani biokemijski markeri za intrauterino zaostajanje u rastu fetusa u svakodnevnoj praksi (36). Ukoliko je uzrok disfunkcija posteljice, onda su iznimno značajni serumski biomarkeri. Najbolje je proučen faktor rasta placente (5, 10). Kao značajan cirkulirajući biokemijski marker u majčinu serumu, može se izdvojiti i humani korionski gonadotropin ( $\beta$ -hCG), inače vrlo važan čimbenik u regulaciji trofoblasta. Njegove niske ili povišene koncentracije dokazane su u trudnoćama kompliciranim s intrauterinim zastojem rasta fetusa (12). Također, vrlo se visoke razine alfa fetoproteina i  $\beta$ -hCG povezuju s određenom patologijom u vaskularizaciji posteljice (15).

Umbilikalnocerebralni i cerebroplacentalni omjeri pokazali su se kao vrlo korisni parametri za praćenje fetalnog moždanog krvotoka. Potvrđeno je kako je preraspodjela protoka kroz cerebralne krvne žile povezana s neurorazvojnim zaostajanjem u dobi nakon druge godine života. Posljedično moždanoj hipoksiji, najgori je perinatalni ishod smrt fetusa (7).

U budućnosti dijagnostika će se sve više usmjeriti u pravcu epigenetičkih dijagnostičkih metoda. Primjerice, prema studijama poznato je kako su abnormalnosti u funkciji gena *PHLDA2* i *CDKN1C* u korelaciji s nastankom intrauterinog zastoja rasta fetusa. Već popriličan broj ostalih studija također ističe utjecaj promjena i disfunkcije na razini genoma i upravo to postaje ključno područje za razvoj naprednijih i boljih dijagnostičkih testova. Buduće postavljanje dijagnoze za intrauterino zaostajanje u rastu fetusa temeljilo bi se na epigenetskim promjenama specifičnim za svaki određeni gen (37).

### **1.7. Liječenje**

#### **1.7.1. Nadzor trudnoće**

Trudnoća komplicirana s intrauterinim zastojem rasta fetusa ne predstavlja apsolutnu indikaciju za carski rez. Ukoliko postoje dodatne perinatalne komplikacije koje dovedu do bezuspješnog vaginalnog poroda ili predstavljaju opasnost za život trudnice, trudnoća se odlučuje završiti operativnim putem. Najvažniji je cilj nakon otkrivanja održavanje trudnoće te sprječavanje intrauterine smrti fetusa ili mrtvorodenčeta. Majka najbolje osjeti i opaža fetalne pokrete na koje značajno utječe kronična hipoksija. Smanjeno kretanje fetusa često se

definira kao manje od deset pokreta fetusa tijekom dva sata u kojima majka fokusirano broji pokrete. U nadzoru trudnoće u tom slučaju patološki se najčešće očitavaju: kardiotokografija, volumen amnionske tekućine te Doppler UZV fetalne arterijske i venske cirkulacije (10).

### **1.7.2. Farmakološke mogućnosti liječenja**

U redovnoj kliničkoj praksi trenutno ne postoji nijedna općeprihvaćena terapija liječenja intrauterinog zastoja rasta. Ukoliko je etiološki uzrok uteroplacentalna insuficijencija, onda se stanje ne može reverzibilno popraviti (10). Ipak, neke su studije pokazale kako je u trudnica s preeklampsijom, koje su liječene aspirinom, došlo do značajnog poboljšanja intrauterinog zastoja u rastu fetusa. Unatoč takvim pozitivnim rezultatima, ne preporučuje se prepisivanje aspirina u svrhu liječenja intrauterinog zastoja rasta, jer ukoliko nema preeklampsije, ne smanjuje se fetalno zaostajanje. Nije posve razjašnjen učinak niskomolekularnog heparina. Dok određene studije ne pronalaze nikakav učinak na smanjenje intrauterinog, druge pak potvrđuju pozitivan učinak na fetalni rast. Smatra se da heparin potiče pojačan učinak proteina angiopoetin-2 i leptina, koji sudjeluju u razvoju posteljice. Različiti vitaminski pripravci i dodaci prehrani te mirovanje trudnice nisu se pokazali značajnim faktorima koji dovode do poboljšanja intrauterinog zastoja rasta fetusa (5, 38, 39). U novorođenčadi čije su majke primale magnezijev sulfat dokazano je bio manji rizik od cerebralne paralize i ostalih lakših deficita u razvoju motoričkog sustava. Smatra se da je razlog tomu sniženje unutarstanične koncentracije kalcija, poboljšanje u krvnom optoku kroz cerebralne krvne žile te inhibitorni učinak na ekscitacijske neurotransmitere poput glutamata. Osim toga, magnezijev sulfat djeluje poput antioksidansa i ima izraženo protuupalno djelovanje (10).

### **1.7.3. Genska terapija kao budućnost**

S etiološkog gledišta, već spomenuta uteroplacentalna insuficijencija čini glavni uzrok intrauterinog zastoja rasta, a samim tim i primarni cilj na koji se usmjerava razvoj genske terapije. U budućnosti planiraju se ispitati dvije mogućnosti koje su zasad u pretkliničkim ispitivanjima pokazale zadovoljavajuće rezultate. Riječ je o potencijalnim adenovirusima kao vektorima pomoću kojih bi se aplicirao vaskularni čimbenik rasta i o aplikaciji farmakološke terapije pomoću miRNK. Neka od ciljanih mjesta aplikacije genske terapije bili bi arterije i endotel maternice te trofoblasti. Očekuje se poticanje procesa angiogeneze i vazodilacija

lokalnih krvnih žila, čime bi se poboljšao i uteroplacentalni optok krvi i funkcija same posteljice. U budućnosti genska terapija otvorila bi nove mogućnosti liječenja za sve trudnoće kod kojih se ultrazvučno prati intrauterini zaostatak rasta ploda, no dostupnost i primjena genske terapije u trudnoći i dalje ostaje otvoreno poglavlje koje će tražiti dodatne studije i evaluacije (10, 34).

### **1.8. Dugoročno praćenje**

Učestalo pitanje roditelja čija su djeca rođena s intrauterinim zastojem rasta jest kolika je mogućnost ponovne komplikacije u idućoj trudnoći. Smatra se da opetovana mogućnost trudnoće gdje će plod pokazivati znakove zastoja rasta intrauterino, iznosi manje od 25 %, ali rizik je svakako prisutan. Šestput dodatno povećan rizik prisutan je ako je novorođenčad bila ispod pete percentile (10). Za svu djecu rođenu s intrauterinim zastojem rasta potrebna je prije svega procjena motoričkog, kognitivnog i psihološkog razvoja, posebice u onih koji su imali rane komplikacije poput perinatalne infekcije. Od rođenja pa svaka tri mjeseca do navršenih godinu dana života potrebne su redovite kontrole kod nadležnog pedijatra. Nakon toga preporučeno je svakih pola godine ponoviti kontrolni pregled. Najvažnije je praćenje napretka u tjelesnoj težini, visini i opsegu glave. Nakon prve godine života preporuča se dugoročno praćenje neurološkog, kardiovaskularnog i metaboličkog sustava, zbog svih ranije navedenih komplikacija koje se ne moraju očitovati u ranom postnatalnom razdoblju već u odrasloj sobi (5).

## 2. HIPOTEZA

Prenatalni i perinatalni čimbenici rizika djece s usporenim fetalnim rastom značajno utječu na kasniju pojavnost razvojnih odstupanja.

### 3. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju i etiologiju razvojnih odstupanja u djece s usporenim fetalnim rastom rodne mase (RM) ispod 2 500 grama i gestacijske dobi (GD) iznad 37. tjedna.

Specifični su ciljevi istraživanja:

1. ispitati rane perinatalne čimbenike rizika u djece s usporenim fetalnim rastom – gestacijska dob, spol, rodna masa i duljina, opseg glave, Apgar score, perinatalne fetalne ugroze, intervencije u postnatalnom razdoblju (antimikrobno liječenje, mehanička ventilacija)
2. ispitati čimbenike rizika majki i razvojnih odstupanja djece s usporenim fetalnim rastom – majčina dob, red trudnoće i način poroda, komplikacije u trudnoći, bolesti i lijekovi prije i tijekom trudnoće, infekcije tijekom trudnoće
3. usporediti čimbenike rizika djece kod kojih postoji razvojno odstupanje i onih koji imaju uredan razvoj, a rođeni su kao terminska djeca niske porođajne težine ispod 2 500 grama u dobi od tri godine.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno kohortno istraživanje.

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek te uključuje 158 ispitanika. Bila su uključena u istraživanje sva živorođena novorođenčad rođena i zbrinuta u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2020. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Kriteriji su za uključenje ispitanika u istraživanje:

1. rodna masa < 2 500 grama
2. gestacijska dob > 37 tjedana.

### 4.3. Metode

Za svakog pojedinog ispitanika prikupljeni su podaci pregledom medicinske dokumentacije bolničkog informatičkog sustava (BIS).

Prikupljali su se sljedeći podaci:

Opći demografski podaci o majci:

1. majčina dob
2. bračni status
3. razina obrazovanja.

Čimbenici rizika u trudnoći:

1. broj trudnoće po redu (prva, druga ili više)
2. postojanje prethodnih spontanih pobačaja
3. način začeća (medicinski potpomognuta oplodnja ili prirodno)



4. broj plodova u promatranoj trudnoći (jedan ili više)
5. praćenje i kontroliranje trudnoće
6. bolesti majke prije i za vrijeme trudnoće
7. upotreba i vrsta lijekova prije i tijekom trudnoće.

Perinatalna obilježja i moguće komplikacije:

1. način dovršetka poroda (prirodni, carski rez)
2. analgezija i anestezija u samom porodu
3. prezentacija ploda u porodu (glava, zadak, poprečni položaj...)
4. patologija plodne vode (količina, mekonijska plodna voda, nedostatak plodne vode...)
5. patohistološki nalaz posteljice
6. asfiksija ploda u porodu i APGAR bodovanje i pH arterijske krvi uzorkovane iz pupkovine neposredno po porodu.

Rana postnatalna obilježja i moguće komplikacije:

1. spol novorođenčeta
2. biometrijska obilježja (rodna masa, duljina i opseg glave)
3. potreba zbrinjavanja u inkubatoru i/ili oksigenoterapija
4. primjena fototerapije radi pojave novorođenačke žutice
5. rana perinatalna infekcija
6. respiratorni distress sindrom
7. prisutnost nekog oblika intrakranijskog krvarenja novorođenčeta.

Kasni razvoji ishodi:

1. kašnjenje u motoričkom razvoju i potreba razvojne rehabilitacije
2. kašnjenje u jezično-govornom i komunikacijskom razvoju uz potrebu multidisciplinarnu rehabilitaciju (logoped, edukacijski rehabilitator, radna terapija...)
3. globalno razvojno psihomotorno kašnjenje sa složenim rehabilitacijskim postupcima
4. komorbiditeti (dermatološke, kardiološke, ortopedske, pulmološke, nefrološke, hematološke, neurološke i ostale bolesti).

### 4.4. Statističke metode

Kategorički su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike su kategoričkih varijabli testirane  $\chi^2$  testom a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost je raspodjele numeričkih varijabli testirana Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirane varijable prikazane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 158 ispitanica, medijana dobi od 35 godina (interkvartilnog raspona od 31 do 39 godina), u rasponu od 20 do najviše 47 godina. Prikupljeni su podaci o sociodemografskim obilježjima te je u braku bila 121 (76,6 %) ispitanica, većina roditelja imala je završenu srednju stručnu spremu 116 (73,4 %), a analizom mjesta stanovanja, vrlo je sličan udio onih koje su živjele u urbanoj 81 (51,3 %), odnosno ruralnoj sredini 77 (48,7 %), (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna sociodemografska obilježja majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta

<b>Sociodemografska obilježja</b>	<b>Broj (%) ispitanica</b>
<b>Bračni status</b>	
Udana	121 (76,6)
Neudana	37 (23,4)
<b>Razina obrazovanja</b>	
Srednja stručna sprema	116 (73,4)
Visoka stručna sprema	42 (26,6)
<b>Mjesto stanovanja</b>	
Selo	77 (48,7)
Grad	81 (51,3)

Analizom je pariteta vidljivo da je kod 80 (50,7 %) ispitanica bila posrijedi prva trudnoća. Prethodni je spontani pobačaj prije promatrane trudnoće imalo 27 (17,1 %) ispitanica. Analiza broja plodova u promatranih ispitanica pokazuje značajan udio blizanačkih trudnoća koje su zabilježene kod 37 (23,4 %) ispitanica. Zbog nemogućnosti prirodnog začeća, 18 (11,4 %) majki začelo je putem medicinski potpomognute oplodnje (Tablica 2).

Tablica 2. Čimbenici rizika u trudnoći s obzirom na paritet, spontane pobačaje, broj plodova i način začeća

Čimbenici rizika	Broj (%) ispitanica
Trudnoća	
Prva	80 (50,7)
Druga	78 (49,3)
Broj prethodnih spontanih pobačaja	
Nijedan	131 (82,9)
Jedan i više	27 (17,1)
Broj plodova	
Jedan	121 (76,6)
Dva	37 (23,4)
Medicinski potpomognuta oplodnja	18 (11,4)
Praćenje trudnoće	
Kontrolirana	148 (93,7)
Nekontrolirana	8 (5,1)

Prije trudnoće kod 29 (18,4 %) majki bilo je prisutno uzimanje lijekova radi neke već postojeće bolesti, a najzastupljeniji su lijekovi bili iz skupine neuropsihijatrijskog terapijskog područja i to kod njih 10 (6,3 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Skupine lijekova u stalnoj terapiji majki prije trudnoće koje su rodile djecu s intrauterinim zaostajanjem rasta

Lijekovi u terapiji prije začeća	Broj (%) ispitanika
Korištenje lijekova u stalnoj terapiji prije trudnoće	29 (18,4)
Broj lijekova u stalnoj terapiji prije trudnoće	
Jedan	17 (10,7)
Dva i više	12 (7,7)
Kardiovaskularni lijekovi	2 (1,3)
Neuropsihijatrijski lijekovi	10 (6,3)
Autoimunosni lijekovi	7 (4,4)
Ostali	14 (8,9)

Analizom bolesti trudnica, koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta, najviše je onih kod kojih je bila prisutna anemija, ukupno 38 (24,1 %) trudnica, dok je bakterijska ili virusna infekcija bila prisutna kod ukupno 32 (20,3 %). Od autoimunskih bolesti najčešće su zabilježene gestacijski šećerna bolest i hipotireoza kod ukupno 44 (27,9 %). Od ostalih komorbiditeta, najvažnije je izdvojiti neuropsihijatrijske poremećaje koji su bili prisutni kod 24 (15,2 %) majke (Tablica 4).

Tablica 4. Bolesti majki tijekom trudnoće koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta

<b>Bolesti u trudnoći</b>	<b>Broj (%) ispitanica</b>
Anemija	38 (24,1)
Hipotireoza	23 (14,6)
Infekcije tijekom trudnoće	
Bakterijske infekcije	24 (15,2)
Virusne infekcije	8 (5,1)
Gestacijska šećerna bolest	21 (13,3)
Hipertenzija	19 (12,0)
Neuropsihijatrijski poremećaji	24 (15,2)
Ginekološki poremećaji	13 (8,2)
Ostalo	43 (27,3)

Tijekom razdoblja trudnoće povećao se udio trudnica koje su koristile neke skupine lijekova te je kod njih ukupno 77 (48,7 %) zabilježena terapijska intervencija. Najzastupljenija skupina bili su lijekovi za liječenje autoimunskih bolesti koji su bili primijenjeni kod 29 (18,4 %) trudnica, a kod ukupno 52 (32,9 %) trudnice bilo je potrebe za davanjem dva i/ili više lijekova u terapiji tijekom trajanja trudnoće (Tablica 5).

Tablica 5. Najčešće korištene skupine lijekova u majki tijekom trudnoće koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta

<b>Lijekovi u trudnoći</b>	<b>Broj (%) ispitanika</b>
Korištenje lijekova tijekom trudnoće	77 (48,7)
Broj lijekova tijekom trudnoće	
Jedan	25 (15,8)
Dva i više	52 (32,9)
Kardiovaskularni lijekovi	11 (7,0)
Neuropsihijatrijski lijekovi	8 (5,1)
Autoimunosni lijekovi	29 (18,4)
Ostali	56 (35,4)

Perinatalne komplikacije poput patoloških stanja plodove vode i posteljice bile su prisutne u ukupno 35 (22,2 %) trudnica. Od toga ih je 18 (11,4 %) imalo oligohidramnion/polihidramnion, a patologija posteljice u porodu u vidu abrupcije ili nepravilne insercije bila je prisutna kod 17 (10,8 %) majki. Potencijalne perinatalne fetalne ugroze poput pupkovine oko vrata ili pravog čvora pupkovine imalo je 38 (24,1 %) fetusa. (Tablica 6).

Tablica 6. Analiza patoloških stanja plodne vode, posteljice i pupkovine majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta

<b>Promjene plodne vode, posteljice i pupkovine</b>	<b>Broj (%) ispitanika</b>
Plodna voda	
Oligo/polihidramnion	18 (11,4)
Patologija odvajanja ili insercije posteljice	17 (10,8)
Perinatalne fetalne ugroze	
Pupkovina oko vrata / pravi čvor pupkovine	38 (24,1)
Mekonijska plodna voda	18 (11,4)

Majke koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta u najmanjem broju, trudnoću su dovršile uobičajenim spontanom vaginalnim porođajem koji je bio tek kod 40 (25,3 %) trudnica. Kao metoda dovršetka poroda u najvećem broju slučajeva odabran je carski rez kod 64 (40,5 %) roditelja. Epiduralnu analgeziju primilo je 18 (11,4 %) majki. Nepravilan stav zatkom u kojem se fetus nalazi u uzdužnom položaju bio je prisutan kod 19 (12,0 %) roditelja (Tablica 7).

Tablica 7. Osnovne osobitosti tijekom poroda u roditelja koje su rodile djecu s intrauterinim zaostajanjem rasta

<b>Porod i prezentacija ploda</b>	Broj (%) ispitanica
Analgezija EPA	18 (11,4)
<b>Način dovršetka poroda</b>	
Spontani vaginalni	40 (25,3)
Stimulirani/inducirani	54 (34,2)
Carski rez (elektivan/hitan)	64 (40,5)
<b>Prezentacija ploda</b>	
Glava	124 (78,5)
Zadak	19 (12,0)
Ostalo	15 (9,5)

Nakon dovršenja poroda, posteljica je upućena na patohistološku analizu koja je pokazala uredan nalaz u 66 (41,8 %) ispitanica koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta. Cijanoza / infarkt posteljice bio je utvrđen kod 41 (25,9 %) ispitanice (Tablica 8).

Tablica 8. Rezultati patohistološke analize posteljice u roditelja koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta

<b>PHD posteljice</b>	Broj (%) ispitanika
Uredan nalaz	66 (41,8)
Cijanoza / infarkt posteljice	41 (25,9)
Perivilozno nakupljanje fibrinoida / tromboza	24 (15,2)
Ostala patologija posteljice	27 (17,1)

Osnovna perinatalna obilježja djece, koja su rođena u terminu s intrauterinim zastojem rasta, pokazuju dobru kondicijsku sposobnost uz prosječni APGAR zbroj u prvoj minuti 10 s rasponom od 2 do 10, a porođajna težina iznosila je u prosjeku 2 430 grama s rasponom od 1 724 grama do 2 500 grama. Analiza pH krvi iz pupkovine, koja je uzorkovana neposredno po podvezivanju pupkovine, pokazuje prosječno kod većine sniženu vrijednost odnosno blažu acidozu od pH 7,33 (Tablica 9).

Tablica 9. Rana vitalna obilježja novorođenčadi rođenih s intrauterinim zastojem rasta

<b>Rana vitalna obilježja</b>	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon minimum - maksimum
Rodna masa (g)	2 430 (2 278 – 2 520)	1 724 – 2 500
Duljina (cm)	46 (45 – 47)	39 – 50
Opseg glave	32 (31,5 – 33)	27 – 36
Apgar u prvoj minuti	10 (10 – 10)	2 – 10
Apgar petoj minuti	10 (10 – 10)	6 – 10
pH krvi iz pupkovine	7,33 (7,289 – 7,359)	7,09 – 7,45

Postnatalno je zbrinjavanje u inkubatoru, uz potrebu za dodatnom oksigenacijom, bilo potrebno kod ukupno 56 (35,4 %) novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta. Ranu novorođenačku žuticu razvilo je ukupno 93 (58,9 %) novorođenčadi, što je zahtijevalo primjenu fototerapije, a rana je perinatalna infekcija s potrebom antimikrobnog liječenja bila prisutna kod 24 (15,2 %) novorođenčadi. Zbog intrauterinog čimbenika rizika, učinjen je dodatno i UZV mozga koji je pokazao postojanje promjena kod 37 (23,4 %) novorođenčadi (Tablica 10).



Tablica 10. Rani postnatalni čimbenici rizika novorođenčadi rođenih s intrauterinim zastojem rasta

<b>Rana postnatalni čimbenici rizika</b>	<b>Broj (%) ispitanika</b>
Boravak u inkubatoru uz oksigenaciju	56 (35,4)
Provedena fototerapija	93 (58,9)
Rana perinatalna infekcija	24 (15,2)
Respiratorni distress sindrom	7 (4,4)
Perinatalna asfiksija	4 (2,5)
Periventrikularno krvarenje u mozak (PIVK/PVE) prvi / drugi stupanj (UZV mozga)	21 (13,3)
Subependimno krvarenje (SEH) (UZV mozga)	10 (6,3)
Ostale promjene mozga zabilježene UZV pretragom	6 (3,8)

Praćenjem razvojnih ishoda djece s intrauterinim zastojem rasta, zabilježen je neki od oblika motoričkog zaostajanja kod 50 (31,6 %) djece, globalno psihomotorno zaostajanje kod 17 (10,8 %) djece te jezično-govorno zaostajanje kod njih ukupno 24 (15,2 %) (Tablica 11).

Tablica 11. Ishodi neurološkog razvoja djece rođenih s intrauterinim zastojem rasta u dobi od tri godine

<b>Neurološka odstupanja</b>	<b>Broj (%) ispitanika</b>
Motoričko zaostajanje	50 (31,6)
Globalno psihomotorno zaostajanje	17 (10,8)
Jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje	24 (15,2)

Među ostalim komorbiditetima djece rođene s intrauterinim zastojem rasta, najviše je bilo nekih od oblika dermatoloških (najčešće atopijskih) bolesti koje su bile prisutne kod 42 (26,6 %) djece u dobi oko treće godine života. Hematološke bolesti (najčešće anemija) zabilježene su kod 17 (10,8 %) djece. Ostala odstupanja iz skupine ortopedskih, kardioloških, nefroloških i drugih poremećaja zabilježena su s ukupnim udjelom 84 (69,0 %) komorbiditeta djece od kojih su neka djeca imala dva ili više komorbiditeta (Tablica 12).

Tablica 12. Ostali komorbiditeti djece s intrauterinim zastojem rasta

<b>Komorbiditeti</b>	Broj (%) ispitanika
Dermatološke bolesti	42 (26,6)
Kardiološke bolesti	13 (8,2)
Ortopedske bolesti	13 (8,2)
Pulmološke bolesti	9 (5,7)
Nefrološke bolesti	15 (9,5)
Hematološke bolesti	17 (10,8)
Neurološke bolesti	6 (3,8)
Ostalo	36 (22,8)

Zbog zaostajanja u pravilnom motoričkom razvoju, 44 (27,8 %) djece redovito je pohađalo vježbe medicinske gimnastike po Bobathu i/ili Vojti te njih 14 (8,9 %) dodatno je uz to pohađalo program senzorne integracije. Zbog odgođenog jezično-govornog razvoja, potrebu za logopedskim, edukacijsko rehabilitacijskim ili radno terapijskim postupcima dodatno je imalo 24 (15,2 %) djece (Tablica 13).

Tablica 13. Potreba za rehabilitacijskim postupcima kod djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta

<b>Rehabilitacija</b>	Broj (%) ispitanika
Medicinska gimnastika – Bobath/Vojta	44 (27,8)
Senzorna integracija	14 (8,9)
Logopedsko i edukacijsko rehabilitacijsko liječenje	24 (15,2)

Analizom čimbenika rizika u trudnoći, pariteta, načina oplodnje kao i dovršetka porođaja u odnosu na postojanje motoričkog zaostajanja djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta, nisu utvrđeni statistički značajne povezanosti (Tablica 14).

Tablica 14. Prikaz čimbenika rizika u trudnoći, pariteta, načina oplodnje kao i dovršetka porođaja u odnosu na postojanje motoričkog zaostajanja djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta

Čimbenici rizika u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema motoričkom zaostajanju			P*
	Da	Ne	Ukupno	
<b>Trudnoća</b>				
Prva	31 (62,0)	49 (46,2)	80 (51,3)	0,09 <sup>†</sup>
Druga i više	19 (38,0)	57 (53,8)	76 (48,7)	
<b>Broj prethodnih spontanih pobačaja</b>				
Nijedan	44 (88,0)	85 (80,2)	129 (82,7)	0,23
Jedan i više	6 (12,0)	21 (19,8)	27 (17,3)	
<b>Analgezija EPA</b>				
Da	6 (12,0)	12 (11,3)	18 (11,5)	0,90
Ne	44 (88,0)	94 (88,7)	138 (88,5)	
<b>Broj plodova</b>				
Jedan	38 (76,0)	81 (76,4)	119 (76,3)	0,96
Dva	12 (24,0)	25 (23,6)	37 (23,7)	
<b>Način dovršetka poroda</b>				
Spontani vaginalni	7 (14,0)	33 (31,1)	40 (25,6)	0,07
Stimulirani/inducirani	20 (40,0)	34 (32,1)	54 (34,6)	
Carski rez (elektivan/hitan)	22 (44,0)	39 (36,8)	61 (39,1)	
<b>Prezentacija ploda</b>				
Glava	38 (76,0)	84 (79,4)	122 (78,2)	0,21
Zadak	9 (18,0)	10 (9,4)	19 (12,2)	
Ostalo	3 (6,0)	12 (11,3)	15 (9,6)	
<b>Medicinski potpomognuta oplodnja</b>				
	9 (18,0)	9 (8,5)	18 (11,5)	0,11

\* $\chi^2$  test

Analizom bolesti majke u trudnoći, u odnosu na postojanje motoričkog zaostajanja djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta, nisu utvrđeni statistički značajne povezanosti (Tablica 15).

Tablica 15. Bolesti majke u trudnoći u odnosu na postojanje motoričkog zaostajanja djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta

Bolesti majke u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema motoričkom zaostajanju			P*
	Da	Ne	Ukupno	
<b>Anemija</b>				
Da	9 (18,0)	28 (26,4)	37 (23,7)	0,32
Ne	41 (82,0)	78 (73,6)	119 (76,3)	
<b>Hipotireoza</b>				
Da	7 (14,0)	16 (15,1)	23 (14,7)	> 0,99
Ne	43 (86,0)	90 (84,9)	133 (85,3)	
<b>Gestacijska šećerna bolest</b>				
Da	7 (14,0)	13 (12,3)	20 (12,8)	0,80
Ne	43 (86,0)	93 (87,7)	136 (87,2)	
<b>Hipertenzija</b>				
Da	10 (20,0)	9 (8,5)	19 (12,2)	0,06
Ne	40 (80,0)	97 (91,5)	137 (87,8)	
<b>Neuropsihijatrijski poremećaji</b>				
Da	10 (43,5)	13 (56,5)	23 (14,7)	0,23
Ne	40 (30,1)	93 (69,9)	133 (85,3)	
<b>Ginekološki poremećaji</b>				
Da	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (7,7)	0,52
Ne	45 (31,3)	99 (68,8)	144 (92,3)	
<b>Ostalo</b>				
Da	12 (32,4)	25 (67,6)	37 (23,7)	>0,99
Ne	38 (31,9)	81 (68,1)	119 (76,3)	

\*Fisherov egzaktni test

Analizom patoloških stanja plodne vode, posteljice, pupkovine i postojanja infekcije za vrijeme trudnoće u majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta i kasnijeg postojanja motoričkog zaostajanja, nisu utvrđeni statistički značajne povezanosti (Tablica 16).

Tablica 16. Patološka stanja plodne vode, posteljice, pupkovine i infekcije za vrijeme trudnoće majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta i kasnijeg postojanja motoričkog zaostajanja

<b>Patološka stanja plodne vode, posteljice, pupkovine i infekcije</b>	Broj (%) ispitanika prema motoričkom zaostajanju			<i>P</i> *
	Da	Ne	Ukupno	
<b>Plodna voda</b>				
Uredna	42 (84,0)	98 (92,5)	140 (89,7)	0,16
Oligo/polihidramnion	8 (16,0)	8 (7,5)	16 (10,3)	
<b>Nalaz posteljice</b>				
Uredan	48 (96,0)	91 (85,8)	139 (89,1)	0,06
Patološki	2 (4,0)	15 (14,2)	17 (10,9)	
<b>Preeklampsija</b>				
Da	1 (2,0)	6 (5,7)	7 (4,5)	0,43
Ne	49 (98,0)	100 (94,3)	149 (95,5)	
<b>Perinatalne fetalne ugroze</b>				
Bez	30 (60,0)	71 (67,0)	101 (64,7)	
Pupkovina oko vrata / pravi čvor pupkovine	14 (28,0)	24 (22,6)	38 (24,4)	0,69 <sup>†</sup>
Prijeteća asfiksija / mekonijaska plodna voda	6 (12,0)	11 (10,4)	17 (10,9)	
<b>Infekcije tijekom trudnoće</b>				
Bez	40 (80,0)	85 (80,2)	125 (80,1)	
Bakterijske	7 (14,0)	16 (15,1)	23 (14,7)	0,93
Virusne	3 (6,0)	5 (4,7)	8 (5,1)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Upotreba lijekova prije i za vrijeme trudnoće pokazala je da lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav imaju potencijalni utjecaj na kasnije lošije postnatalne ishode djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta u vidu motoričkog razvojnog kašnjenja (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ), (Tablica 17).

Tablica 17. Lijekovi korišteni u stalnoj terapiji majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta prije i za vrijeme trudnoće u odnosu na motoričko razvojno zaostajanje

Upotreba lijekova u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema motoričkom zaostajanju			$P^*$
	Da	Ne	Ukupno	
<b>Korištenje lijekova</b>				
Da	40 (80,0)	87 (82,1)	127 (81,4)	0,83
Ne	10 (20,0)	19 (17,9)	29 (18,6)	
<b>Broj lijekova</b>				
Jedan	5 (10,0)	12 (11,3)	17 (10,9)	
Dva i više	4 (8,0)	7 (6,6)	11 (7,1)	0,93 <sup>†</sup>
<b>Kardiovaskularni lijekovi</b>				
Da	7 (14)	7 (4)	11 (7)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
Ne	43 (86)	102 (96)	145 (93)	
<b>Neuropsihijatrijski lijekovi</b>				
Da	4 (8)	4 (4)	8 (5)	0,27 <sup>†</sup>
Ne	46 (92)	102 (96)	148 (95)	
<b>Autoimunosni lijekovi</b>				
Da	9 (18)	19 (18)	28 (18)	>0,99 <sup>†</sup>
Ne	41 (82)	87 (82)	128 (82)	
<b>Ostali lijekovi</b>				
Da	15 (30)	40 (38)	55 (35)	0,35
Ne	35 (70)	66 (62)	101 (65)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Djeca rođena s intrauterinim zastojem rasta, a čiji je porođaj bio dovršen carskim rezom, posebno u proceduri hitnog stanja, imaju češće neki od oblika psihomotornog zaostajanja u odnosu na onu djecu čiji je porođaj dovršen uobičajenim načinom ili planiranim carskim rezom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ), (Tablica 18).

Tablica 18. Način dovršenja porođaja, broj plodova i prezentacija ploda kod djece s intrauterinim zastojem rasta u odnosu na kasniju pojavu psihomotornog zaostajanja

Način dovršenja porođaja, broj plodova i prezentacija ploda	Broj (%) ispitanika prema psihomotornom zaostajanje			$P^*$
	Da	Ne	Ukupno	
Broj plodova				
Jedan	13 (76,5)	106 (76,3)	119 (76,3)	> 0,99
Dva	4 (23,5)	33 (23,7)	37 (23,7)	
Način dovršetka poroda				
Spontani vaginalni	4 (23,5)	36 (25,9)	40 (25,6)	<b>0,01</b>
Stimulirani/inducirani	3 (17,6)	51 (36,7)	54 (34,6)	
Carski rez (elektivan/hitan)	9 (52,9)	52 (37,4)	61 (39,1)	
Prezentacija ploda				
Glava	11 (64,7)	111 (79,9)	122 (78,2)	
Zadak	5 (29,4)	14 (10,1)	19 (12,2)	0,07 <sup>†</sup>
Ostalo	1 (5,9)	14 (10,1)	15 (9,6)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Bakterijska infekcija u trudnoći statistički značajno utječe na intrauterini zastoj rasta ploda i kasniju pojavnost psihomotornog zaostajanja, dok za upotrebu drugih lijekova nije pronađena statistički značajna povezanost (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ), (Tablica 19).

Tablica 19. Upotreba lijekova tijekom trudnoće s intrauterinim zastojem rasta ploda u odnosu na psihomotorno zaostajanje

Lijekovi u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema psihomotornom zaostajanju			$P^*$
	Da	Ne	Ukupno	
Da	5 (29,4)	71 (51,1)	76 (48,7)	0,12
Ne	12 (7,6)	68 (48,9)	80 (51,3)	
Broj lijekova tijekom trudnoće				
Jedan	1 (5,9)	28 (20,1)	29 (18,6)	0,13*
Dva i više	4 (23,5)	47 (33,8)	51 (32,7)	
Infekcije/antibiotici				
Bakterijske	6 (35,3)	17 (12,2)	23 (14,7)	<b>0,03<sup>†</sup></b>
Virusne	0 (0,0)	8 (5,8)	8 (5,1)	
Kardiovaskularni lijekovi				
Da	1 (5,9)	10 (7,2)	11 (7,1)	>0,99
Ne	16 (94,1)	129 (92,8)	145 (92,9)	
Neuropsihijatrijski lijekovi				
Da	2 (11,8)	6 (4,3)	8 (5,1)	0,21
Ne	15 (88,2)	133 (95,7)	148 (94,9)	
Autoimuni lijekovi				
Da	1 (5,9)	27 (19,4)	28 (17,9)	0,31
Ne	16 (94,1)	112 (80,6)	128 (82,1)	
Ostali lijekovi				
Da	5 (29,4)	50 (36,0)	55 (35,3)	0,79
Ne	12 (70,6)	89 (64,0)	101 (64,7)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test



Djeca rođena s intrauterinim zastojem rasta, a čiji je porođaj bio dovršen carskim rezom, posebno u proceduri hitnog stanja, imaju češće neki od oblika jezično-govornog zaostajanja u odnosu na onu djecu čiji je porođaj dovršen uobičajenim načinom ili planiranim carskim rezom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ), (Tablica 20).

Tablica 20. Način dovršenja porođaja, broj plodova i prezentacija ploda kod djece s intrauterinim zastojem rasta u odnosu na kasniju pojavu jezično-govornog i komunikacijskog zaostajanja

Način dovršenja porođaja, broj plodova i prezentacija ploda	Broj (%) ispitanika prema jezično-govornom i komunikacijskom zaostajanju			$P^*$
	Da	Ne	Ukupno	
Broj plodova				
Jedan	18 (75,0)	100 (76,3)	118 (76,1)	>0,99
Dva	6 (25,0)	31 (23,7)	37 (23,9)	
Način dovršetka poroda				
Spontani vaginalni	5 (20,8)	35 (26,7)	40 (25,8)	
Stimulirani/inducirani	5 (20,8)	49 (37,4)	54 (34,8)	<b>0,03</b>
Carski rez (elektivan/hitan)	13 (54,2)	47 (35,9)	60 (38,7)	
Prezentacija ploda				
Glava	17 (70,8)	104 (79,4)	121 (78,1)	0,09
Zadak	6 (25,0)	13 (9,9)	19 (12,3)	
Ostalo	1 (4,2)	14 (10,7)	15 (9,7)	

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzaktni test

Djeca čije su majke prije ili za vrijeme trudnoće imale hipotireozu, značajno više imaju kasnije jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje u odnosu na one koje nisu imale hipotireozu tijekom trudnoće (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ), (Tablica 21).

Tablica 21. Bolesti majke u trudnoći koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta u odnosu na jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje djece

Bolesti majke u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema jezično-govornom i komunikacijskom zaostajanju			$P^*$
	Da	Ne	Ukupno	
Anemija				
Da	8 (33,3)	28 (21,4)	36 (23,2)	0,20
Ne	16 (66,7)	103 (78,6)	119 (76,8)	
Hipotireoza				
Da	0	23 (17,6)	23 (14,8)	<b>0,03</b>
Ne	24 (100,0)	108 (82,4)	132 (85,2)	
Gestacijska šećerna bolest				
Da	3 (12,5)	17 (13,0)	20 (12,9)	>0,99
Ne	21 (87,5)	114 (87,0)	135 (87,1)	
Hipertenzija				
Da	2 (8,3)	17 (13,0)	19 (12,3)	0,74
Ne	22 (91,7)	114 (87,0)	136 (87,7)	
Neuropsihijatrijski poremećaji				
Da	6 (26,1)	17 (73,9)	23 (14,8)	0,21
Ne	18 (13,6)	114 (86,4)	132 (85,2)	
Ostalo				
Da	7 (18,9)	30 (81,1)	37 (23,9)	0,60
Ne	17 (14,4)	101 (85,6)	118 (76,1)	

\*Fisherov egzakti test

Analizom upotrebe lijekova prije i za vrijeme trudnoće nije pronađen statistički značajan utjecaj na kasnije jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje (Tablica 22).

Tablica 22. Lijekovi korišteni u stalnoj terapiji majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta prije i za vrijeme trudnoće u odnosu na jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje u razvoju

Lijekovi u trudnoći	Broj (%) ispitanika prema jezično-govornom i komunikacijskom zaostajanju			P*
	Da	Ne	Ukupno	
Korištenje lijekova tijekom trudnoće				
Da	8 (33,3)	68 (51,9)	76 (49,0)	0,12
Ne	16 (66,7)	63 (48,1)	79 (51,0)	
Broj lijekova tijekom trudnoće				
Bez	16 (66,7)	59 (45,0)	75 (48,4)	0,13 <sup>†</sup>
Jedan	2 (8,3)	27 (20,6)	29 (18,7)	
Dva i više	6 (25,0)	45 (34,4)	51 (32,9)	
Kardiovaskularni lijekovi				
Da	1 (4,2)	10 (7,6)	11 (7,1)	>0,99
Ne	23 (95,8)	121 (92,4)	144 (92,9)	
Neuropsihijatrijski lijekovi				
Da	2 (8,3)	6 (4,6)	8 (5,2)	0,36
Ne	22 (91,7)	125 (95,4)	147 (94,8)	
Autoimuni lijekovi				
Da	1 (4,2)	27 (20,6)	28 (18,1)	0,08
Ne	23 (95,8)	104 (79,4)	127 (81,9)	
Ostali lijekovi				
Da	7 (29,2)	48 (36,6)	55 (35,5)	0,64
Ne	17 (70,8)	83 (63,4)	100 (64,5)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

## 6. RASPRAVA

Provedeno povijesno kohortno istraživanje u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek uključivalo je svu živorođenu novorođenčad rođenu i zbrinutu u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2020. godine.

Dva su kriterija za uključivanje ispitanika u studiju bila: porođajna težina manja od 2 500 grama i gestacijska dob veća od 37 tjedana. U vremenskom razdoblju promatranom u ovoj studiji, rođeno je 158 djece koja su zadovoljavala navedene kriterije. Prema podacima Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2020. godine rođeno je ukupno 3876 novorođenčadi u KBC-u Osijek, što čini incidenciju od 4,08 % novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta. Intrauterini zastoj rasta ploda u većini studija javlja se u oko 3 % do 7 % trudnoća te su ovi rezultati u skladu s dosad poznatom incidencijom (40).

Literatura navodi da se intrauterini zastoj rasta češće dijagnosticira u djevojčica, nego u dječaka (41, 42), tako pokazuju i rezultati ove studije, gdje je intrauterini zastoj rasta bio prisutan kod 89 (56,3 %) djevojčica i 69 (43,7 %) dječaka. Za sada postoje samo teorije o razlozima veće učestalosti intrauterinog zastoja rasta u ženskih fetusa, a sve potvrđuju kako je riječ o kombinaciji hormonalnih, genetskih i okolišnih čimbenika (42).

Niža razina obrazovanja i ruralno područje stanovanja kao demografsko obilježje pojavljuje se češće kod žena koje su rodile djecu niske porođajne težine, no ova je studija našla gotovo podjednak udio trudnica iz ruralne i urbane sredine, a gotovo 80 % ispitanica imalo je barem srednjoškolsku razinu obrazovanja. Ovakvi podaci nisu nužno u skladu s ostalim studijama koje pokazuju povezanost između navedenih demografskih obilježja i intrauterinog zastoja rasta (1, 11). Ovdje je bitno navesti da je KBC Osijek ustanova tercijarne razine u kojoj se zbrinjava populacija cijele regije, ukupno pet županija, radi čega je i određena selektivnost u populaciji.

Provedena studija u KBC-u Osijek pokazuje da su 80 (50,7 %) roditelja bile prvorotkinje, odnosno niska porođajna težina bila je u jednakom omjeru zastupljena kod prvorotkinja i višerotkinja, a studije pokazuju ili jednaku zastupljenost omjera (1) ili diskretno češću pojavu

intrauterinog zastoja rasta ploda u majki koje do tada nisu rađale, stoga su i ovi rezultati u skladu s drugim studijama koje su analizirale ovu problematiku (5).

Žene koje su prethodno imale spontane pobačaje, imaju veći rizik u idućoj trudnoći za komplikacije poput prijevremenog porođaja, hitnog poroda carskim rezom te razvojem intrauterinog zastoja rasta ploda (1, 43). Ovo istraživanje pokazuje da je 27 majki (17,1 %) prethodno imalo spontani pobačaj, nakon kojeg je rođeno dijete s intrauterinim zastojem rasta. Anamnestički podatak o prethodnom spontanom pobačaju ukazuje na pozitivnu povezanost između poremećaja neurološkog razvoja djeteta, poput hiperaktivnosti ili cerebralne paralize (44). U ovom istraživanju nije dokazana statistički značajna povezanost između broja prethodnih spontanih pobačaja majke i kašnjenja u motoričkom, psihomotornom, jezično-govornom i komunikacijskom razvoju djeteta uz napomenu da je isto moguće i zbog uzorka koji je ispod 200 ispitanika.

Blizanačkih trudnoća bilo je ukupno 37 (23,4 %), a prema podacima opisanim u literaturi upravo višeploidne trudnoće predstavljaju značajan povišen čimbenik rizika za razvoj intrauterinog zastoja rasta (1). Osim toga, kod višeploidnih trudnoća značajno je veća učestalost poremećaja u razvoju motorike, govora te kognitivnog i psihološkog sazrijevanja (45). Unatoč takvim podacima u literaturi, nije dokazana statistički značajna povezanost između broja plodova majke i kašnjenja u motoričkom, psihomotornom, jezično-govornom i komunikacijskom razvoju. Dodatnom analizom vidljivo je i da su višeploidne trudnoće bile pod značajno povećanom opstetričkim praćenjem te samim time i bolje regulirane.

Veći broj studija navodi kako intrauterini zastoj rasta može biti indikacija za elektivni ili hitan carski rez, to posebice vrijedi u slučajevima kada je trudnoća dodatno pod povećanim rizikom uz pridružene komplikacije poput preeklampsije, ugroze fetusa pupkovinom oko vrata ili pravim čvorom pupkovine (10, 46, 47). U ovoj studiji 64 (40,5 %) novorođenčadi rođeno je carskim rezom, od čega je 37 (23,4 %) rođeno hitnim carskim rezom radi potencijalne ugroze ploda u porođaju. Spontanom vaginalnim porodom rođeno je svega 40 (25,3 %) novorođenčadi. Prema dosadašnjim spoznajama, poznato je da se carski rez, a posebno izveden u hitnoj proceduri radi bilo kojeg oblika ugroze fetusa, pokazuje s kasnijim povećanim rizikom za razvoj nekih od oblika neuroloških odstupanja u djeteta. Provedena je velika kohortna japanska studija koja ukazuje na pozitivnu povezanost između carskog reza i motoričkih kašnjenja te intelektualnih poteškoća u odnosu na spontani vaginalni porođaj (48). Ovdje je potrebno naglasiti da način dovršenja porođaja nije izolirani čimbenik rizika, nego

sam uzrok radi kojeg je potrebno trudnoću dovršiti u hitnoj proceduri. Ova studija ne nalazi povezanost između carskog reza i motoričkog zaostajanja, ali je takav način dovršetka poroda potvrdila kao značajan čimbenik za kasnije zaostajanje u psihomotornom, jezično-govornom i komunikacijskom razvoju. Smatra se kako bi se uz veći broj ispitanika potvrdilo i kašnjenje u motoričkom razvoju, pošto je spomenuta studija provedena u Japanu uključivala znatno veći broj djece. Poznato je da asfiktični događaji, koji prethode carskom rezu, uvode dijete u stanje hipoksije, koje što duže traje, ima veći utjecaj na kasnije pojave intrakranijskih krvarenja.

Danas je u sve većem broju parova neplodnost otvorene etiologije razlog uporabe neke od metoda medicinski potpomognute oplodnje (MPO) te je prema istraživanjima to čimbenik rizika za intrauterini zastoj rasta fetusa. U studiji je ukupno 18 (11,4 %) novorođenčadi rođeno pomoću medicinski potpomognute oplodnje. Danske i švedske studije pokazale su značajnija odstupanja u neurološkom i kognitivnom razvoju djece koja su začeta nekom od metoda potpomognute oplodnje u odnosu na djecu rođenu nakon prirodnog začeća (49 – 52). Rezultati provedene studije nisu pokazali značajniju pojavu odstupanja u motoričkom, psihomotornom, jezično-govornom i komunikacijskom razvoju kod djece koja su rođena nekom od MPO tehnika, vjerojatno radi manjeg broj ispitanica koje su začele i rodile pomoću medicinski potpomognute oplodnje.

Iako se etiološki intrauterini zastoj rasta fetusa smatra stanjem koje je uzrokovano multifaktorijalnim čimbenicima rizika, nedvojbeno se može istaknuti važnost majčina zdravstvenog stanja prije i tijekom trudnoće. Analizom komorbiditeta koje su imale majke čija su djeca imala intrauterino zaostajanje u rastu, značajan je udio trudnica s anemijom (24,1 %), što se posljedično može povezati i sa smanjenom fetalnom opskrbom kisikom, što je kao čimbenik rizika navedeno i u drugim istraživanjima (53).

Od autoimunskih poremećaja, vodeća je bolest hipotireoza koja je bila prisutna kod 23 (14,6 %) ispitanice, a riječ je o stanju koje tijekom trudnoće može prouzročiti oštećenja u razvoju živčanog sustava djeteta. Majčini hormoni štitnjače ključni su u razvoju struktura i aktivaciji živčanih stanica (54). Ova studija ukazuje da hipotireoza ima utjecaj na neurokognitivni razvoj djeteta.

Ostale se bolesti majke nisu pokazale značajnim prediktorima za motorički, psihomotorni, jezično-govorni i komunikacijski razvoj novorođenčadi s intrauterinim zaostajanjem u rastu. Istraživanja pokazuju da postoji poveznica između gestacijske šećerne bolesti i hipertenzije i

kasnijeg lošijeg neurokognitivnog razvoja djeteta, no rezultati ove studije nisu pokazali značajnu povezanost, što je moguće radi manjeg broja ispitanika, ali i dobro reguliranog gestacijskog dijabetesa i hipertenzije, čime se smanjuje rizik nastanka određenih razvojnih odstupanja u kasnijoj životnoj dobi (55, 56).

Dugo se vremena smatralo da kardiovaskularne bolesti nastaju kao kombinacija genetskih čimbenika tijekom rasta i razvoja, no sve je više dokaza kako se tijekom intrauterinog razvoja događaju promjene na fetusu koje mogu zaostajati i u postnatalnom razdoblju te imaju značajan utjecaj na kasniji razvoj arterijske hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije. Koncept „fetalnog programiranja” razvijao se i sukladno novim spoznajama, a označava mehanizam remodeliranja organa fetusa kao adaptivnog odgovora na nepovoljne intrauterine uvjete, što za posljedicu ima trajne promjene fizioloških i metaboličkih procesa kod fetusa. Stanje dugotrajne intrauterine hipoksije i malnutricije fetusa rezultiraju povećanom rezistencijom krvnih žila same posteljice, što kasnije ima za posljedicu tlačno i volumno opterećenje fetalnog srca, što dovodi i do srčanog remodeliranja koje zaostaje tijekom ostatka života (57).

Perinatalne fetalne ugroze bile su prisutne u nešto više od trećine svih novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta (35,5 %). Prijeteća asfiksija s ili bez sekundarne pojave mekonijske plodne vode bila je prisutna u oko 11,4 % novorođenčadi, patologija pupkovine (pupkovina oko vrata ili pravi čvor pupkovine) bila je prisutna u 24,1 % novorođenčadi. Posrijedi su vrlo ozbiljna stanja u kojima dolazi do opstrukcije u fetalnom krvnom optoku, što rezultira hipoksijom ploda uz razvoj intrauterinog zastoja rasta, prijevremenog poroda ili potrebe za dovršenjem poroda hitnim carskim rezom. Prema novijim studijama, iako nije čest slučaj, perinatalne fetalne ugroze mogu zbog utjecaja na fetalni srčani ritam i nedostatka kisika fetusa dovesti do kasnijih razvojnih komplikacija u kognitivnom razvoju, uključujući poteškoće pamćenja i učenja, intelektualne poteškoće te u najgorem slučaju dovesti do cerebralne paralize (58, 59). U ovom istraživanju statistički nema značajnosti između motoričkog, psihomotornog, jezično-govornog i komunikacijskog zaostajanja u razvoju i anamnestičkog podatka o potencijalnim perinatalnim čimbenicima rizika. Razlog je tomu vjerojatno pravilna i odgovarajuća pružena medicinska skrb trudnicama i redovite ginekološke kontrole te pravilno održavan i nadziran porod.

Poznato je da su infekcije u trudnoći ozbiljan perinatalni čimbenik rizika kako za pojavu intrauterinog zastoja rasta tako i za druge patološke ishode trudnoće (prijevremeni porođaj, oštećenje organa ploda, mrtvorodenje...). U ovom istraživanju bakterijske infekcije u trudnoći

dokazano su imale 24 (15,2 %) majke. Virusne su infekcije bile prisutne u 8 (5,1 %) trudnica. U studiji koja je ispitala povezanost infekcija majki tijekom trudnoće i kognitivnih ishoda, jasno je naznačena značajna povezanost te su prikazani sniženi kvocijent inteligencije i niža razina verbalne inteligencije (60). Takvi su rezultati u skladu i s dobivenim rezultatima u ovoj studiji, a koji pokazuju značajno više novorođenčadi s psihomotornim zaostajanjem u razvoju u majki koje su imale bakterijske infekcije tijekom trudnoće, no iste nisu pokazale značajan utjecaj na kasniji motorički i govorni razvoj.

Zadnjih nekoliko desetljeća došlo se do jasnih spoznaja da je kasniji psihomotorni rast i razvoj djeteta determiniran genetskim potencijalom te događanjima u perinatalnom razdoblju (61 – 63).

Značajan broj kliničkih studija ukazuje na povezanost intrauterine infekcije i perinatalnog oštećenja mozga, koji dovode do niza trajnih oštećenja u psihomotornom razvoju kao što su kognitivna odstupanja, problemi čitanja, pisanja, računanja, poremećaj pažnje s ili bez hiperaktivnosti djeteta kao i niz ostalih problema ponašanja u kasnijem životu uključujući i cerebralnu paralizu. Leviton je 1993. godine opisao da intrauterina infekcija može aktivirati mrežu citokina, što u konačnici može dovesti do oštećenja bijele moždane tvari, prijevremenog porođaja i posljedično do razvoja kliničke slike cerebralne paralize (64 – 66).

Povišene vrijednosti proupalnih citokina u amnionskoj tekućini ili medijatora upale u perifernoj krvi novorođenčadi, rođene blizu termina porođaja, pokazuju pozitivan odnos s kasnijim razvojem periventrikularne leukomalacije i cerebralne paralize. Intrauterina infekcija potiče kaskadu događanja koja dovodi do povišenih vrijednosti proupalnih citokina jer bakterijski su endotoksini jaki aktivatori mreže citokina, povećane propusnosti krvno-moždane barijere, što dovodi do oštećenja mozga (62).

Tijekom intrauterinog razdoblja vrlo važan anamnestički podatak o trudnoći predstavlja izloženost trudnoće određenim teratogenim tvarima iz okoline ili infekcijama. Upravo su to dva najčešća razloga koja dovode do stečenih i negenetičkih oštećenja na razini ploda. Određeni se fiziološki procesi poput srčanog minutnog volumena i glomerularne filtracije tijekom razdoblja trudnoće povećavaju, a sukladno tomu mijenjaju se i farmakokinetička svojstva lijekova. Osim farmakokinetička, mijenjaju se i farmakodinamska svojstva zbog brzog razvoja ploda. Važno je napomenuti i prolazak lijekova kroz posteljicu, što ovisi o fizikalnim svojstvima lijeka. Primjerice, lijekovi koji su liposolubilni, odnosno topivi u mastima, bolje će



i lakše prolaziti kroz posteljicu, dok povećanjem svojstva kao što je stupanj ionizacije, bit će usporen ili čak onemogućen prolazak uslijed prevelike molekularne težine. Tijekom vremena mijenjaju se saznanja o sigurnosti primjene lijekova u trudnica. Smatra se da postoji dovoljno provedenih kliničkih istraživanja koja bi pokazala primjenu sigurne i optimalne doze u trudnica bez toksičnosti za majku i fetus (67, 68).

U provedenom je istraživanju 29 (18,4 %) majki imalo stalnu terapiju koju su uzimale prije trudnoće, od čega su najzastupljeniji bili neuropsihijatrijski lijekovi (6,3 %). Dokazano je kako korištenje neuropsihijatrijskih lijekova poput antidepresiva i antipsihotika prije trudnoće značajno povećava rizik od nastanka intrauterinog zastoja rasta. Lijekovi koji se primjenjuju za liječenje bolesti središnjeg živčanog sustava kao što su antiepileptici ili antidepresivi spadaju u lijekove s najvećim teratogenim potencijalom. Antiepileptični lijekovi, koji se koriste za sprečavanje napadaja, ali i za neuropatsku bol, migrenu i psihijatrijske poremećaje, i u malim dozama mogu uzrokovati kognitivne poremećaje djeteta, a u većim dozama mogu i strukturne razvojne malformacije (69, 70).

Analizirajući sveukupnu primjenu lijekova tijekom trudnoće, u ovom je istraživanju 77 (48,7 %) majki trošilo određenu terapiju tijekom razdoblja trudnoće. Najzastupljeniji su bili lijekovi koji se koriste za liječenje autoimunskih poremećaja (18,4 %). Lijekovi koji se koriste za liječenje skupine kardiovaskularnih poremećaja prije i tijekom trudnoće pokazali su značajnu povezanost na kasniju pojavu kašnjenja u motoričkom razvoju djeteta. Ostale ispitivane skupine lijekova poput neuropsihijatrijskih, autoimunskih i ostalih skupina nisu pokazali značajnu povezanost u odnosu na psihomotorno, jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje u razvoju. Druge studije također opisuju korištenje farmakološke terapije u svrhu zbrinjavanja gestacijske šećerne bolesti i preeklampsije kao značajan faktor u kasnijem zaostajanju u motoričkom razvoju, iako su i same kardiovaskularne bolesti majki naglašene kao značajan faktor rizika (19, 71).

Disfunkcija posteljice i dalje se smatra vodećim uzrokom intrauterinog zastoja rasta, a uvid u moguću patologiju najbolje pruža patohistološki nalaz posteljice. Analiza posteljice osigurava detaljnije informacije i o budućim trudnoćama i mogućim sličnim komplikacijama i ishodima te pospješuje buduću terapijski pristup i praćenje trudnica (10, 13, 17). Prema ovoj studiji, 92 (58,2 %) majke imale su patološki nalaz posteljice od kojih je 25,9 % kao opisanu dijagnozu imalo cijanozu / infarkt posteljice, 15,2 % perivilozno nakupljanje fibrinoida / trombozu te 9,5 % majki imalo je ostala navedena patološka stanja posteljice.

Intrauterini zastoj rasta dovodi do ranih postnatalnih komplikacija novorođenčeta koje se očituju neposredno nakon rođenja, ali i do kasnijih odstupanja u razvoju djeteta u vidu neuroloških odstupanja ili kroničnih bolesti (1).

U provedenoj je studiji 56 (35,4 %) novorođenčadi zahtijevalo boravak u inkubatoru uz oksigenaciju, kod njih 93 (58,9 %) provedena je kontinuirana fototerapija zbog prisutnosti neonatalne žutice te je u 24 (15,2 %) novorođenčadi otkrivena perinatalna infekcija i liječena je antimikrobnom terapijom. Studija Dall'Asta i suradnika potvrđuje korelaciju između intrauterinog zastoja rasta i povećanog rizika za komplikacije, poput boravka u neonatalnoj jedinici za intenzivnu njegu, prisutnost perinatalnih infekcija i različitih metaboličkih poremećaja (72). Povišena razina bilirubina u novorođenčadi može dovesti do vrlo ozbiljnih posljedica poput kernikterusa te biti uzrok oštećenja živčanog sustava i pojave kasnijih neurokognitivnih poteškoća. Dodatnu komplikaciju i još veći rizik od nastanka kasnijih razvojnih oštećenja čini perinatalna infekcija u sklopu neonatalne žutice, koja različitim upalnim medijatorima posreduje razvoju intrakranijskog krvarenja (73).

Nerijetko se nakon rođenja kao rezultat fetalne hipoksije otkriju i patološki ultrazvučni nalazi mozga. Ukupno 37 (23,4 %) novorođenčadi imalo je patološki nalaz, a to je kao posljedica potvrđeno i u ostalim studijama, gdje su prikupljeni podaci o ultrazvučnim nalazima mozga novorođenčeta. Intraventrikularno krvarenje predstavlja najčešći patološki nalaz i nosi vrlo visok rizik za nastanak cerebralne paralize, ozbiljnog motoričkog poremećaja koji se sprječava pravilnim nadzorom trudnoće i liječenjem perinatalnih infekcija te ostalih čimbenika rizika kao već spomenuto intrakranijsko krvarenje (5, 10, 24, 32).

Poznato je da intrauterini zastoj rasta ima snažan utjecaj na razvoj i funkciju fetalnog mozga, a poremećaji su, koji se mogu javljati nakon intrauterinog zastoja rasta kod djece tijekom rasta i razvoja, vrlo heterogeni, te se kreće od cerebralne paralize i epilepsije pa sve do problema s učenjem i pažnjom. Kod fetusa koji intrauterino zaostaju u rastu, opaža se manji volumen sive kortikalne tvari, izmijenjena girifikacija korteksa, manji volumen hipokampusa i malog mozga. Ovi čimbenici dovode do neuroloških razvojnih odstupanja od kojih su neka vidljiva vrlo rano u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, a neka kasnije tijekom rasta kao što su razni oblici kognitivnih odstupanja (74, 75).

U dobi od tri godine kod 50 (31,6 %) djece bio je prisutan neki oblik motoričkog zaostajanja, od čega ih je 44 (27,8 %) pohađalo i provodilo vježbe medicinske gimnastike po Bobathu ili

Vojti i uz to se dodatno mogla uključivati senzorna integracija. Povezanost između motoričkog zaostajanja i prethodnog intrauterinog zastoja rasta potvrđena je i opisana u literaturi kao i uspješnost liječenja oblicima medicinske gimnastike te što ranije poticanje motoričkih vještina u djeteta. Potrebno je naglasiti važnost multidisciplinarnog pristupa koji bi trebao uključivati praćenje po neuropedijatru, fizijatru i fizioterapeutu sve dok terapija ne bude u potpunosti provedena i uspješno odrađena (32, 76).

Psihologijskom procjenom razvoja neurokognitivno razvojno zaostajanje prisutno je kod 17 (10,8 %) ispitanika, a poznato je da su djeca koja su intrauterino zaostajala u rastu i razvoju pod većim rizikom sniženog kognitivnog i psihičkog zaostajanja i razvoja intelektualnih poteškoća (77). Najveći razlog tomu smatra se intrauterina izloženost fetusa hipoksiji, što posljedično dovodi do nepravilnog razvoja svih živčanih struktura i funkcija stanica tijekom organizacije i sazrijevanja fetalnog neurološkog sustava (25).

Ukupno kod 24 (15,2 %) djece potvrđeno je govorno-jezično i komunikacijsko zaostajanje te su svi pohađali logopedске tretmane s ciljem što ranijeg poticanja govornih i komunikacijskih vještina.

Tijekom kasnijeg života, djeca koja su intrauterino zaostala u rastu i razvoju podložnija su razvoju različitih kroničnih zdravstvenih stanja, a prema provedenoj studiji najzastupljenije su bile dermatološke bolesti (26,6 %) najčešće atopijskog tipa, od ostale patologije s oko 10 % zastupljenosti bile su prisutne hematološke i nefrološke bolesti. Prethodni intrauterini zastoj rasta ima važnu ulogu u kasnijoj pojavi kroničnih bolesti, kao što je i opisano u dosadašnjoj dostupnoj literaturi (1, 10).

Ovo istraživanje ukazuje na povezanost različitih rizičnih čimbenika kod trudnica čija su djeca rođena sa slikom intrauterinog zastoja rasta, te utjecajem istoga na kasnije razvojne ishode tijekom rasta i razvoja. Poznato je da oni fetusi koji su se razvijali u nepovoljnim intrauterinim uvjetima, koji mogu nastati kao posljedica ranije ili u trudnoći stečene bolesti majke, najprije autoimunskih poremećaja, gestacijske šećerne bolesti te infekcije trudnice, imaju značajno veće rizike da razviju kronične bolesti kasnije u životu, nego oni koji nisu bili izloženi takvim nepovoljnim uvjetima. Na ovo ukazuju i rezultati provedenog istraživanja. Intrauterini zastoj rasta ploda ostaje jedan od značajnijih problema modernog porodništva, a pravovremena dijagnoza, dobro praćenje trudnoće i donošenje odluke o vremenu i načinu dovršenja trudnoće mogu značajno poboljšati perinatalne ishode djece. Postoje i teškoće koje

se odnose na određivanje graničnih patoloških vrijednosti tjelesne težine za gestacijsku dob za one fetuse koji pokazuju zastoj u rastu, ali i na upotrebu različitih naziva za istu problematiku, te bi bilo dobro u budućnosti usmjeriti se usklađivanju nazivlja za isti problem kao i dijagnostičkih parametara koji određuju zastoj rasta ploda. Sada je već jasno kako u svjetlu boljeg spoznavanja patofizioloških promjena tako i s novim epigenetskim spoznajama, da su takva djeca tijekom života u povećanom riziku razvoja komorbiditeta te ih je potrebno od rane dobi pratiti i rano prepoznavati odstupanja, a kako bi se moglo pravovremeno reagirati.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i prikupljenih podataka može se zaključiti:

1. Incidencija novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta čini udio od 4,08 %.
2. Najčešći je komorbiditet majki koje su rodile djecu s intrauterinim zastojem rasta anemija koja je bila prisutna u 1/4 svih trudnoća.
3. Farmakološku terapiju tijekom trudnoće imala je 1/2 ispitanica, od čega su najzastupljeniji bili autoimunosni lijekovi.
4. Motoričko razvojno zaostajanje prisutno je kod 1/3 djece s intrauterinim zastojem rasta, a uporaba kardiovaskularnih lijekova prije i tijekom trudnoće imala je utjecaj na pojavu motoričkog kašnjenja djece.
5. Kašnjenje u jezično-govornom i komunikacijskom razvoju bilo je prisutno kod nešto više od 15 % djece, a značajno je češće prisutno kod djece čije su majke imale hipotireozu prije ili za vrijeme trudnoće.
6. Bakterijske infekcije majke značajno utječu na pojavu intrauterinog zastoja rasta kao i kasnijeg razvojnog zaostajanja.

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi incidenciju i etiologiju kasnijih razvojnih odstupanja u djece s usporenim fetalnim rastom u dobi od tri godine.

**NACRT STUDIJE:** povijesno kohortno istraživanje.

**ISPITANICI I METODE:** Studija je provedena u Klinici za pedijatriju u KBC Osijek, kod sve novorođenčadi rođene od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2020. godine. Kriteriji za uključivanje bili su  $RM < 2500$  g i  $GD > 37$  tjedana. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolničkog informatičkog sustava. Analizirali su se osnovni demografski podaci o majci, trudnoći i djetetu te podaci o akutnim i kroničnim bolestima djeteta te o motoričkom, govorno, senzornom i kognitivnom razvoju.

**REZULTATI:** Rođeno je 168 djece s intrauterinim zastojem rasta u promatranom vremenskom razdoblju. Djeca čije su majke prije ili za vrijeme trudnoće imale hipotireozu, značajnije više imaju kasnije jezično-govorno i komunikacijsko zaostajanje ( $P = 0,03$ ). Način dovršenja porođaja kod djece s intrauterinim zastojem rasta, pokazuje da je carski rez u hitnoj proceduri statistički značajno povezan s kasnijom pojavom jezično-govornog i komunikacijskog zaostajanja ( $P = 0,03$ ). Upotreba lijekova prije i za vrijeme trudnoće pokazala je da lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav imaju utjecaj na kasnije lošije ishode djece koja su rođena s intrauterinim zastojem rasta u vidu motoričkog razvojnog kašnjenja ( $P = 0,04$ ). Bakterijska infekcija u trudnoći značajno utječe na intrauterini zastoje rasta ploda i kasniju pojavnost psihomotornog zaostajanja ( $P = 0,03$ ).

**ZAKLJUČAK:** Kasniji razvojni ishodi djece s intrauterinim zastojem rasta ovise o majčinoj bolesti prije i za vrijeme trudnoće, načinu dovršetka poroda i bakterijskim infekcijama tijekom trudnoće.

**KLJUČNE RIJEČI:** čimbenici rizika, FGR, ishodi, komplikacije

## 9. SUMMARY

### **LATE DEVELOPMENTAL OUTCOMES OF CHILDREN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION IN PEDIATRIC DEPARTMENT OF KBC OSIJEK**

**OBJECTIVES:** To determine the incidence and etiology of subsequent developmental deviations in children with fetal growth restriction at the age of three years.

**STUDY DESIGN:** The study is structured as a historical cohort study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study was conducted at the Department of Pediatrics, University Hospital Center Osijek, on all newborns delivered between January 1, 2019, and December 31, 2020. Inclusion criteria were birth weight (BW) < 2500 g and gestational age (GA) > 37 weeks. Data were collected from the medical documentation of the hospital's information system. Basic demographic data on the mother, pregnancy, and child, as well as data on the acute and chronic illnesses of the child, and on motor, speech, sensory, and cognitive development, were analyzed.

**RESULTS:** A total of 168 children with intrauterine growth restriction were born during the observed period. Children whose mothers had hypothyroidism before or during pregnancy showed significantly greater language and communication delays later ( $P = 0.03$ ). The mode of delivery for children with intrauterine growth restriction indicates that an emergency cesarean section is statistically significantly associated with later language and communication delays ( $P = 0.03$ ). The use of medications before and during pregnancy showed that drugs affecting the cardiovascular system are linked to poorer motor development outcomes in children born with intrauterine growth restriction ( $P = 0.04$ ). Bacterial infections during pregnancy significantly impact intrauterine growth restriction and are associated with later psychomotor delays ( $P = 0.03$ ).

**CONCLUSION:** Long term developmental outcomes of children with intrauterine growth restriction are influenced by maternal health conditions prior to and during pregnancy, the method of delivery, and the presence of bacterial infections during gestation.

**KEY WORDS:** complications, FGR, outcomes, risk factors

**10. LITERATURA**

1. Dapkekar P, Bhalerao A, Kawathalkar A, Vijay N. Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study. *Cureus*. lipanj 2023.;15(6):e40178.
2. Norton C, Clarke D, Holmstrom J, Stirland I, Reynolds PR, Jenkins TG, i ostali. Altered Epigenetic Profiles in the Placenta of Preeclamptic and Intrauterine Growth Restriction Patients. *Cells*. 11. travanj 2023.;12(8):1130.
3. Doan TNA, Akison LK, Bianco-Miotto T. Epigenetic Mechanisms Responsible for the Transgenerational Inheritance of Intrauterine Growth Restriction Phenotypes. *Front Endocrinol*. 2022.;13:838737.
4. Mardešić D., i suradnici. Rast i razvoj. U: *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 330–2.
5. Westby A, Miller L. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *Am Fam Physician*. 01. studeni 2021.;104(5):486–92.
6. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci*. 21. prosinac 2021.;23(1):36.
7. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, i ostali. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. ožujak 2022.;226(3):366–78.
8. Yong HEJ, Maksym K, Yusoff MAB, Salazar-Petres E, Nazarenko T, Zaikin A, i ostali. Integrated Placental Modelling of Histology with Gene Expression to Identify Functional Impact on Fetal Growth. *Cells*. 06. travanj 2023.;12(7):1093.
9. Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, Herraiz I, Galindo A. Prediction of perinatal survival in early-onset fetal growth restriction: role of placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. veljača 2023.;61(2):181–90.
10. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, i ostali. 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 Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. ožujak 2021.;152 Suppl 1(Suppl 1):3–57.



11. Yang J, Xu A, Zhang Y, Deng J, Lin X, Xie L, i ostali. Promoter methylation changes in the placenta involved in the relationship between prenatal depression and small for gestational age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 02. listopad 2022.;22(1):741.
12. Zhou H, Zhao C, Wang P, Yang W, Zhu H, Zhang S. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction. *Front Endocrinol*. 2023.;14:1107182.
13. Sola IM, Karin-Kujundzic V, Paic F, Lijovic L, Glibo M, Serman N, i ostali. WNT5A,  $\beta$ -catenin and SUFU expression patterns, and the significance of microRNA deregulation in placentas with intrauterine growth restriction. *Mol Med Rep*. veljača 2023.;27(2):28.
14. Uittenbogaard M, Gropman AL, Whitehead MT, Brantner CA, Gropman E, Chiaramello A. Dysfunctional Postnatal Mitochondrial Energy Metabolism in a Patient with Neurodevelopmental Defects Caused by Intrauterine Growth Restriction Due to Idiopathic Placental Insufficiency. *Int J Mol Sci*. 23. siječanj 2024.;25(3):1386.
15. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. veljača 2018.;218(2S):S745–61.
16. Yu S, Mu Y, Wang K, Wang L, Wang C, Yang Z, i ostali. Gestational exposure to 1-NP induces ferroptosis in placental trophoblasts via CYP1B1/ERK signaling pathway leading to fetal growth restriction. *Chem Biol Interact*. 05. siječanj 2024.;387:110812.
17. Hu XQ, Zhang L. MicroRNAs in Uteroplacental Vascular Dysfunction. *Cells*. 29. listopad 2019.;8(11):1344.
18. Langmia IM, Kräker K, Weiss SE, Haase N, Schütte T, Herse F, i ostali. Cardiovascular Programming During and After Diabetic Pregnancy: Role of Placental Dysfunction and IUGR. *Front Endocrinol*. 2019.;10:215.
19. Vakil P, Henry A, Craig ME, Gow ML. A review of infant growth and psychomotor developmental outcomes after intrauterine exposure to preeclampsia. *BMC Pediatr*. 30. kolovoz 2022.;22(1):513.
20. Hua Q, Li Z, Zhou Y, Wang Y, Yu Y, Sun L, i ostali. Single-cell RNA sequencing reveals association of aberrant placental trophoblasts and FN1 reduction in late-onset fetal growth restriction. *Placenta*. veljača 2024.;146:30–41.
21. Tao Z, Chen Y, He F, Tang J, Zhan L, Hu H, i ostali. Alterations in the Gut Microbiome and Metabolisms in Pregnancies with Fetal Growth Restriction. *Microbiol Spectr*. 15. lipanj 2023.;11(3):e0007623.

22. Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernández-Díaz S. Antidepressant use during pregnancy and the risk of preterm delivery and fetal growth restriction. *J Clin Psychopharmacol.* prosinac 2009.;29(6):555–60.
23. Subramanian A, Weiss D, Nyhan K, Dewan A, Jukic AMZ. Circulating miRNAs in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review. *Epigenetics.* prosinac 2023.;18(1):2152615.
24. Wu BA, Chand KK, Bell A, Miller SL, Colditz PB, Malhotra A, i ostali. Effects of fetal growth restriction on the perinatal neurovascular unit and possible treatment targets. *Pediatr Res.* siječanj 2024.;95(1):59–69.
25. Dudink I, Hüppi PS, Sizonenko SV, Castillo-Melendez M, Sutherland AE, Allison BJ, i ostali. Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction. *Exp Neurol.* siječanj 2022.;347:113885.
26. Morales-Roselló J, Loscalzo G, García-Lopez EM, Ibañez Cabellos JS, García-Gimenez JL, Cañada Martínez AJ, i ostali. MicroRNA-185-5p: a marker of brain-sparing in foetuses with late-onset growth restriction. *Epigenetics.* studeni 2022.;17(11):1345–56.
27. Richter AE, Bekkering-Bauer I, Verkaik-Schakel RN, Leeuwerke M, Tanis JC, Bilardo CM, i ostali. Altered neurodevelopmental DNA methylation status after fetal growth restriction with brain-sparing. *J Dev Orig Health Dis.* lipanj 2022.;13(3):378–89.
28. Benítez Marín MJ, Blanco Elena JA, Marín Clavijo J, Jiménez López J, Lubián López DM, González Mesa E. Neurodevelopment Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at Six Years of Age: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 03. rujan 2022.;19(17):11043.
29. 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.* 01. kolovoz 2020.;174(8):772–81.
30. Fernandez A, Liauw J, Mayer C, Albert A, Hutcheon JA. Predictive ability of fetal growth charts in identifying kindergarten-age developmental challenges: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* siječanj 2024.;6(1):101220.
31. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 08. lipanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
32. Khan I, Leventhal BL. Developmental Delay. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 08. lipanj 2024.].

33. Orzeł A, Unrug-Bielawska K, Filipecka-Tyczka D, Berbeka K, Zeber-Lubecka N, Zielińska M, i ostali. Molecular Pathways of Altered Brain Development in Fetuses Exposed to Hypoxia. *Int J Mol Sci.* 20. lipanj 2023.;24(12):10401.
34. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* lipanj 2021.;48(2):371–85.
35. Choi ES, Lee H, Lee SJ, Jung YM, Kim HY, Lee SM, i ostali. Ultrasonographic assessment of abnormal fetal growth related to uteroplacental-fetal biometrics and Doppler (U-AID) indices: Protocol for multicenter retrospective cohort study trial. *PloS One.* 2024.;19(2):e0298060.
36. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 26. travanj 2023.;137(8):579–95.
37. Caniçais C, Vasconcelos S, Ramalho C, Marques CJ, Dória S. Dereglulation of imprinted genes expression and epigenetic regulators in placental tissue from intrauterine growth restriction. *J Assist Reprod Genet.* travanj 2021.;38(4):791–801.
38. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 09. lipanj 2024.].
39. Stubert J, Hinz B, Berger R. The Role of Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Pre-Eclampsia, Fetal Growth Restriction, and Preterm Birth. *Dtsch Arzteblatt Int.* 15. rujanj 2023.;120(37):617–26.
40. Kuvačić I., Škrablin-Kučić S., i suradnici. *Perinatologija danas. Odabrana poglavlja iz perinatologije. Posebno izdanje.* Zagreb: Nakladni zavod Matice Hrvatske; 2003.
41. Genowska A, Strukcinskiene B, Bochenko-Łuczyńska J, Motkowski R, Jamiolkowski J, Abramowicz P, i ostali. Reference Values for Birth Weight in Relation to Gestational Age in Poland and Comparison with the Global Percentile Standards. *J Clin Med.* 03. rujanj 2023.;12(17):5736.
42. Broere-Brown ZA, Baan E, Schalekamp-Timmermans S, Verburg BO, Jaddoe VWV, Steegers EAP. Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: a prospective population-based cohort study. *Biol Sex Differ.* 2016.;7:65.
43. Sun H, Mao J, Su X, Du Q. Impact of spontaneous abortion history and induced abortion history on perinatal outcomes of singleton pregnancies. *BMC Public Health.* 29. studeni 2023.;23(1):2360.

44. Jenabi E, Ayubi E, Bashirian S, Seyedi M, Rezaei M. Association between previous abortion history and risk of autism spectrum disorders among offspring: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* veljača 2023.;66(2):70–5.
45. Jiang Y, Du Y, Su R, Zhou X, Wei L, Zhang J, i ostali. Long-term outcomes of offspring from multiple gestations: a two-sample Mendelian randomization study on multi-system diseases using UK Biobank and FinnGen databases. *J Transl Med.* 08. rujan 2023.;21(1):608.
46. Esposito G, Pini N, Tagliaferri S, Campanile M, Zullo F, Magenes G, i ostali. An integrated approach based on advanced CTG parameters and Doppler measurements for late growth restriction management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 16. studeni 2021.;21(1):775.
47. Romero R, Kingdom J, Deter R, Lee W, Vintzileos A. Fetal Growth: Evaluation and Management. *Am J Obstet Gynecol.* veljača 2018.;218(2S):S608.
48. Yoshida T, Matsumura K, Hatakeyama T, Inadera H, Japan Environment, Children's Study Group. Association between Cesarean section and neurodevelopmental disorders in a Japanese birth cohort: the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pediatr.* 19. lipanj 2023.;23(1):306.
49. Karavani G, Chill HH, Dick A, Bergman M, Imbar T, Grisaru-Granovsky S, i ostali. Obstetric outcomes of young women following in-vitro fertilization: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 28. veljača 2022.;22(1):164.
50. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 13. prosinac 2020.;12(1):33.
51. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep.* 07. travanj 2017.;7:46207.
52. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S, Farhadi Nasab A, Maleki A. The Association between Assisted Reproductive Technology and the Risk of Autism Spectrum Disorders among Offspring: A Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev.* 2022.;19(1):83–9.
53. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* svibanj 2019.;32(10):1728–34.
54. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Arch Endocrinol Metab.* veljača 2020.;64(1):89–95.

55. Palatnik A, Mele L, Casey BM, Varner MW, Sorokin Y, Reddy UM, i ostali. Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring. *Am J Perinatol.* srpanj 2022.;39(9):921–9.
56. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol.* 2023.;14:1125628.
57. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev.* studeni 2018.;126:23–7.
58. Stabile G, Carlucci S, De Bonis L, Sorrentino F, Nappi L, Ricci G. Umbilical Cord Knots: Is the Number Related to Fetal Risk? *Med Kaunas Lith.* 25. svibanj 2022.;58(6):703.
59. Młodawska M, Młodawski J, Świercz G, Zieliński R. The Relationship between Nuchal Cord and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes: Retrospective Cohort Study. *Pediatr Rep.* 24. siječanj 2022.;14(1):40–7.
60. Kwok J, Hall HA, Murray AL, Lombardo MV, Auyeung B. Maternal infections during pregnancy and child cognitive outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 17. studeni 2022.;22(1):848.
61. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neurosci Lett.* 06. svibanj 2004.;361(1–3):111–4.
62. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, i ostali. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* listopad 1997.;177(4):825–30.
63. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, i ostali. Amniotic fluid concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* siječanj 1999.;106(1):72–7.
64. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res.* srpanj 1997.;42(1):1–8.
65. Elvedji-Gasparovic V, Peter B, Klepac-Pulanic T. Perinatal risk factors for early onset neonatal infection. *Crit Care.* 2005.;9(Suppl 1):P11.
66. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol.* lipanj 1993.;35(6):553–8.

67. Cassina M, Cagnoli GA, Zuccarello D, Di Gianantonio E, Clementi M. Human teratogens and genetic phenocopies. Understanding pathogenesis through human genes mutation. *Eur J Med Genet.* siječanj 2017.;60(1):22–31.
68. Tabarki B, AlHashem A, Tlili-Graïess K. Embryopathy Associated With a Vitamin Therapy. *Pediatr Neurol.* prosinac 2018.;89:73–4.
69. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord.* ožujak 2016.;9(2):118–29.
70. Südekum L, Redlich A, Radusch A, Seeger S, Kropf S, Zhou L, i ostali. The impact of neuropsychiatric disease on fetal growth: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* prosinac 2019.;300(6):1591–600.
71. Arabiat D, Jabery MA, Kemp V, Jenkins M, Whitehead LC, Adams G. Motor Developmental Outcomes in Children Exposed to Maternal Diabetes during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 10. veljača 2021.;18(4):1699.
72. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017.;3:2.
73. Yu Y, Choi J, Lee MH, Kim K, Ryu HM, Han HW. Maternal disease factors associated with neonatal jaundice: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 24. ožujak 2022.;22(1):247.
74. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018.;14(4):212–8.
75. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 15. veljača 2016.;594(4):807–23.
76. Baumgartel K, Jensen L, White SW, Wong K, Straker L, Leonard H, i ostali. The contributions of fetal growth restriction and gestational age to developmental outcomes at 12 months of age: A cohort study. *Early Hum Dev.* ožujak 2020.;142:104951.
77. Chen X, Liu H, Li Y, Zhang W, Zhou A, Xia W, i ostali. First-trimester fetal size, accelerated growth in utero, and child neurodevelopment in a cohort study. *BMC Med.* 29. travanj 2024.;22(1):181.

## 11. ŽIVOTOPIS

Lea Arambašić	13. siječnja 1999., Osijek
Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku	Šetalište kardinala Franje Šepera 8d
Medicinski fakultet	31 000, Osijek
Studij medicine	091 7857 304
Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek	e-mail: lea.arambasic@gmail.com
Tel. 031 512 800	<a href="mailto:learambasic@mefos.hr">larambasic@mefos.hr</a>

### OBRAZOVANJE:

2006. – 2014.: Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

2014. – 2018.: Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2018. – 2024.: Medicinski fakultet Osijek, studij medicine

### NAGRADE:

2022. - Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti

### ČLANSTVA U UDRUGAMA:

2022. – 2023.: Studentska sekcija za pedijatriju

- Predsjednica studentske sekcije za pedijatriju

2021. – 2022.: Katedra za farmakologiju

- Demonstratorica u nastavi za studente

2021. – 2023.: Studentski zbor Medicinskog fakulteta Osijek

- Predstavnica u Sveučilišnom studentskom zboru

2019. – 2023.: Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatska (CroMSIC)

- Asistentica lokalnog dužnosnika za medicinsku edukaciju, asistentica tajnice podružnice, tajnica podružnice, predsjednica podružnice u Osijeku

### STRUČNE AKTIVNOSTI:

ZIMS – Zagreb international medical summit (Zagreb 2019. i 2021.)

OSCON – Osijek student congress (Osijek 2021., 2022. i 2023.)