INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA (IUZR) KAO KLINIČKI PROBLEM

Čuljak, Margarita

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:823047

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

PODRUŽNICA

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Margarita Čuljak

INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA KAO KLINIČKI PROBLEM

Završni rad

Split, rujan 2014.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

PODRUŽNICA

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Margarita Čuljak

INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA KAO KLINIČKI PROBLEM

Završni rad

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Damir Roje

Split, rujan 2014.

Najtoplije zahvaljujem prof. prim. dr. sc. Damiru Roji na ukazanom povjerenju, pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Svim članovima komisije, u čijim sam predavanjima tijekom studiranja istinski uživala, prof. prim. dr. sc. Damiru Roji, doc. dr. Marku Vuliću i doc. dr. Marku Mimici, veliko hvala za vrijeme i trud uložen u nastojanje da mi prenesu djelić svog znanja.

Zahvaljujem voditeljici studija Primaljstva, Deani Švaljug, prof. i svim mentorima na razumijevanju i pomoći u savladavanju prepreka.

Najveću zahvalnost dugujem suprugu Zvonki. Bez njegove ljubavi i podrške ne bih uspjela.

„I ja Vam kažem da je život mrak, osim kad postoji žar,
A svaki je žar slijep, osim kad postoji znanje,
A svako je znanje uzaludno, osim kad postoji rad,
A svaki je rad prazan ako nema ljubavi;
A kad s ljubavlju radite, sa sobom se spajate, i s drugim, i s Bogom.“

Kahlil Gibran „Prorok“

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. INTERES ZA FETALNI RAST KROZ POVIJEST 1
1.2. FIZIOLOGIJA FETALNOG RASTA 2
1.2.1. Faze fetalnog rasta 2
1.2.2. Čimbenici fetalnog rasta 3
1.3. OCJENA FETALNOG RASTA 4
1.3.1. Ocjena fetalnog rasta prema porodnoj masi 4
1.3.2. Ocjena fetalnog rasta u odnosu na dob trudnoće, spol i paritet 4
1.3.3. Ocjena prema ponderalnom indeksu 6
1.4. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA 6
1.4.1. Podjela 7
1.4.1.1. Simetrični zastoj rasta 7
1.4.1.2. Asimetrični zastoj rasta 8
1.4.1.3. Prijelazni tip zastoja rasta 8
1.4.2. Etiologija IUZR 8
1.4.2.1. Primarno fetalni čimbenici IUZR 9
1.4.2.2. Primarno majčini čimbenici IUZR 9
1.4.2.3. Kombinirani fetalni i majčini čimbenici IUZR 10
1.4.2.4. Uteroplacentarni čimbenici IUZR 10
1.5. PATOFIZIOLOGIJA IUZR 11
1.5.1. Patofiziologija posteljične insuficijencije 11
1.6. PRAĆENJE FETALNOG RASTA 13
1.6.1. Palpacija uterusa 14
1.1.1. Mjerenje udaljenosti fundus/simfiza 14
1.1.2. Ultrazvučna biometrija 15
1.1.2.1. Biometrija prvog tromjesečja 15
1.1.2.2. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja 15
1.7. NADZOR UGROŽENOG FETUSA 17
1.1.3. Nadzor fetalne oksigenacije 17
1.1.3.1. Kardiotokografija 17
1.1.3.2. Biofizikalni profil 18
1.1.3.3. Dopler 19
1.1.4. Nadzor fetalne maturacije 20
1.1.4.1. Amnioskopija 20
1.1.4.2. Amniocenteza 21
1.1.5. Nadzor acidobaznog statusa 21
1.1.5.1. Kordocenteza 21
1.1.5.2. pH-metrija 21
1.8. TERAPIJA IUZR 22
1.9. FETALNO PROGRAMIRANJE 23
1.10. IZBOR VREMENA I NAČINA DOVRŠENJA PORODA 24
1.11. NOVOROĐENČE SA IUZR 25

2. CILJ RADA 27

3. RASPRAVA 28

4. ZAKLJUČCI 38
5. SAŽETAK 40
6. SUMMARY 41
7. LITERATURA 42
8. ŽIVOTOPIS 46

1. UVOD

Visok perinatalni morbiditet i mortalitet kod intrauterinog zastoja rasta (IUZR) jedan je od vodećih problema suvremene perinatologije. Neonatalna hipoksija, hipotermija, hipoglikemija i respiratorni distres sindrom uzrokuju probleme u adaptacijskom periodu i povećavaju probleme daljnjeg psihomotornog razvoja djeteta. Smatra se da nepovoljna zbivanja tijekom trudnoće, porođaja i razdoblja neposredno nakon porođaja trajno obilježavaju zdravstveno stanje pojedinca tijekom djetinjstva, ali i u odrasloj dobi. Dugoročna neželjena morfološka, neurološka i metabolička zbivanja utječu na razvoj kroničnih nezaraznih bolesti povećavajući ukupni morbiditet i mortalitet populacije. Tako IUZR postaje i ozbiljan javnozdravstveni problem od šireg društvenog interesa (1, 2, 3).

1.1. INTERES ZA FETALNI RAST KROZ POVIJEST

Do sredine prošlog stoljeća vjerovalo se da fetus ima kontinuiran rast i razvoj, pa kao takav nije budio veliki interes znanstvenika. Manju novorođenčad smatrali su ranije rođenom. Ballantine je 1902. godine prvi uočio da je porođajna masa prenešenog djeteta manja od očekivane, a Buden kako se porođajna masa ne podudara s dobi trudnoće. Početkom pedesetih godina prošlog stoljeća MacBournej je svojim radom utjecao na promjenu mišljenja o tome kako su sva mala djeca prijevremeno rođena. Desetak godina kasnije usvojena je koncepcija intrauterine pothranjenosti. Međutim, tek su se zadnjih desetljeća porodničari i pedijatri usuglasili u tome kako fetus raste promjenjivom brzinom i da je veličina novorođenčeta povezana sa utjecajem mnogih čimbenika, ali i s brojnim problemima, koji se javljaju u kasnijem životu (4,5).

Prve krivulje fetalnog rasta izradili su Lubchenko i suradnici 1963. i Gruenwald 1966., dok je Thompsonova iz 1968. najraširenija. Autori prve od četiri hrvatske krivulje rasta su Dražančić i suradnici 1982., a za populaciju Dalmacije krivulju su izradili Roje i suradnici obuhvaćajući period od 2001.-2003. godine (Slika 1.) (6, 7, 8).

1.2. FIZIOLOGIJA FETALNOG RASTA

Rast i razvoj ljudskog bića počinje oplodnjom jajne stanice, koja se 24-36 sati nakon fertilizacije započne dijeliti. Rapidan rast embrija, a zatim i fetusa koji uslijedi, dovodi do povećanja mase ploda za 6 milijardi puta, pri čemu porast nije ujednačen. Prosječno iznosi 12,5 i maksimalno 30 g dnevno. Najintenzivniji je između 28. i 38. tjedna kada, dobivajući 200-230 g tjedno, fetus raste linearno i ostvari dvije trećine svog ukupnog rasta (6).

Idući prema kraju trudnoće posteljicu, koja je rasla istovremeno s fetusom, zahvaćaju regresivne promjene. Do sredine trudnoće sedam puta veća od ploda, tada usporava proliferaciju, pa se do konca trudnoće omjer veličina mijenja na 7:1 u korist fetusa.

Rast u duljinu je relativno brži u početku trudnoće. Počevši od sedmog tjedna fetus raste brzinom od oko 1 mm na dan i krajem drugog lunarnog mjeseca doseže duljinu od oko 2 cm (9). Do petog mjeseca rast u duljinu izračunava se postavljanjem broja mjeseci na drugu potenciju, a nakon petog mjeseca trudnoće za izračunavanje duljine fetusa broj mjeseci trudnoće množi se sa pet (4).

1.2.1. Faze fetalnog rasta

Iako Mardešić smatra da „rast nije samo jednostavan kvantitativan proces povećanja dimenzija tijela“, intrauterinim rastom ploda dominiraju upravo procesi stanične multiplikacije i povećanja njihove veličine (6, 10). Zahvaljujući tim procesima i različitom vremenu u kojem se javljaju, u intrauterinom rastu i razvoju uočavaju se tri faze (11).

Prva faza fetalnog rasta je obilježena intenzivnom mitotičkom diobom neposredno nakon oplodnje, što vodi brzom povećanju broja stanica ili hiperplaziji. Traje do 16. tjedna trudnoće, a praćena je ravnomjernim povećanjem količine deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i bjelančevina. Sredinom trudnoće smanjuje se intenzitet multiplikacije uz istovremeno povećavanje veličine stanica. To je faza fetalnog rasta u kojoj hiperplazija usporava i teče usporedno sa hipertrofijom. Daljnjim

povećanjem mase ribonukleinske kiseline (RNK) i citoplazme povećava se i masa stanica, a hipertrofija postaje obilježje treće faze rasta (11).

1.2.2. Čimbenici fetalnog rasta

Fetalni rast je rezultat međudjelovanja raznih čimbenika. Neki od njih su fiziološki (rasa, spol, majčina visina i masa), dok se drugi, nefiziološki, susreću samo iznimno (radijacija, infekcije, hiperglikemija). Jedni su unutarnji i djeluju iz samog fetusa, dok drugi na fetalni rast utječu izvana (6).

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

Rasa, odnosno etnicitet majke, utječe na porođajnu masu novorođenčeta putem genetske formule stečene tijekom evolucije i sadržane u kromosomima (4). Veću porođajnu duljinu i masu imaju djeca krupnijih roditelja pri čemu je znatno veći majčin utjecaj. Višerotke rađaju za oko 200 g krupniju djecu nego prvorotke, što se više pripisuje majčinoj povećanoj masi prije trudnoće nego redoslijedu koje dijete ima u porodima svoje majke (4, 7).

Spol fetusa je drugi važan genetski čimbenik. Do 30. tjedna trudnoće spol nema bitnog utjecaja na rast fetusa da bi, do tada ujednačen, rast postao brži u muških plodova (4). Stoga se oni rađaju oko 150 g teži i oko 0,9 cm dulji od ženskih, što neki pripisuju genetskom utjecaju Y kromosoma, djelovanju regulatora majke, i jače izraženom antigenom djelovanju između fetusa i majke, a drugi jačoj sekreciji androgenih hormona (6, 12).

Dok je za embrionalni rast neupitna važnost humanog korionskog gonadotropina (HCG), u endokrinoj regulaciji fetalnog rasta najvažniju ulogu ima fetalni inzulin (6). Nakon 26-og tjedna trudnoće inzulin se počinje lučiti u aktivnoj formi te potiče lipogenezu i ugradnju aminokiselina, nakupljanje glikogena i masnog tkiva fetusa (13). Konstantno je u drugoj polovici trudnoće povišen i somatomedin, što govori o pozitivnoj koleraciji između intrauterinog rasta i ovih hormona (6). Za razliku od njih, sekrecija tiroidnog hormona i hormona rasta je zanemariva u odnosu na postnatalni

period. Staničnu proliferaciju, diferencijaciju i sintezu DNA induciraju IGF (*engl.* insulin-like growth factor) hormoni. Njihovi receptori, kao i receptori za hormon rasta, su posebno tijekom djetinjstva i mladosti gusto raspoređeni u mozgu (13).

Kako bi genetski potencijal fetusa došao do potpunog izražaja neophodna je i odgovarajuća potpora za rast. Ona ovisi o transplacentarnom prijenosu kisika i hranjivih tvari koji su pod utjecajem raznih okolišnih čimbenika (12). Tako povećana nadmorska visina i smanjen parcijalni tlak kisika negativno djeluju na fetalni rast (4, 6).

Koliko je važan dotok hranjivih tvari i kisika najbolje je vidljivo tijekom fiziološkog usporenja rasta nakon 38. tjedna trudnoće. Prijenos glukoze i aminokiselina, kao glavnih nutritivnih tvari od majke fetusu, usko je povezan s nutritivnim navikama majke i osobinama hemokorionske membrane koja ih razgraničava (12). Da bi fetalni rast bio optimalan, majci je tijekom trudnoće potrebna dodatna energija za stvaranje novih tkiva. Iako je hranjiva i građevna uloga bjelančevina veoma važna, trudnica najviše kalorija treba unositi u obliku ugljikohidrata, koji će fetusu osigurati energiju potrebnu za rast i razvoj (14).

1.3. OCJENA FETALNOG RASTA

1.3.1. Ocjena fetalnog rasta prema porođajnoj masi

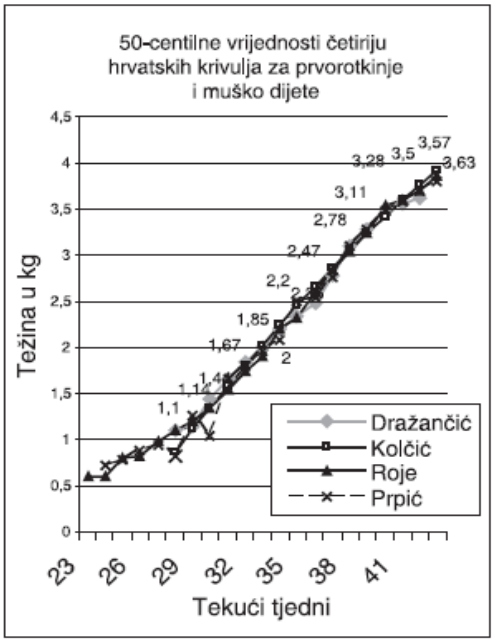
Porođajna masa je prva masa novorođenčeta izmjerena neposredno po porodu, unutar prvog sata ekstrauterinog života, a prije nastupanja postnatalnog gubitka mase. Uredna porodna masa kreće se od 2500-3999 g. Ekstremno, ili izrazito niska porodna masa je ona od 500-999 g, vrlo niska od 1000-1499 g, a niska porodna masa od 1500-2499 g. Porodna masa od 4000-4500 g i više smatra se makrosomijom (4, 15).

1.3.2. Ocjena fetalnog rasta u odnosu na dob trudnoće, spol i paritet

Najobjektivnija ocjena fetalnog rasta dobiva se usporedbom porođajne mase s percentilnim krivuljam, a koje se izrađuju za svaku populaciju posebno poštujući etničke i rasne raznolikosti. Proučavajući različite krivulje fetalnog rasta, došlo se do

saznanja kako su najteža novorođenčad američkih Indijanaca, a najlakša polinezijska novorođenčad (7).

Iako stavovi o izradi krivulja nisu u potpunosti usklađeni, autori krivulja dogovorno isključuju ekstreme (malformirane, djecu iz višeplodovih trudnoća, mrtvorođene), ali djecu sa zastojem rasta i djecu dijabetičarki ne, smatrajući ih varijacijama unutar populacije. Krivulje uvijek uzimaju u obzir varijable kao što su paritet, spol i dob trudnoce, pa se dobivaju četiri skupine podataka; za prvorotke, višerotke, mušku i žensku djecu (6, 7, 8).



Slika 1. Vrijednosti 50. centile porođajnih masa četiriju hrvatskih krivulja za prvorotke i mušku djecu (7)

Normalnim rastom ili eutrofijom smatra se porodna masa između 10. i 90. centile. Krivulje fetalnog rasta zbog malog uzorka nisu pouzdane za fetuse ispod 22 tjedna. Novorođenčad lakša od 10. centile dogovorno se smatraju hipotrofičnom, a ona iznad 90. hipertrofičnom (6, 8).

1.3.3. Ocjena prema ponderalnom indeksu

Kako bi se izbjegla netočna klasifikacija posve normalne, ali tanke i duge djece čija porodna masa odstupa od očekivane, prikladno je izračunavanje ponderalnog indeksa (PI). On dobro korelira s pokazateljima fetalne intrauterine ugroženosti (5) i predstavlja ekvivalent indeksa tjelesne mase odraslih (3). Izračunava se iz porodne mase i duljine prema formuli:

PI= porodna težina (g) x 100/treća potencija porodne duljine (cm) (4, 8).

PI se između 24. i 38. tjedna fiziološke trudnoće povećava sa 2,16 na 2,71 da bi do kraja trudnoće stagnirao. Uvažavajući fetalnu duljinu i težinu PI definira rast kao simetričan i asimetričan, te dijeli novorođenčad na normalno uhranjenu (10. do 90. centila), pretilu (iznad 90. centile) i mršavu (ispod 10 centile) (8).

1.4. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA

IUZR ili fetalna hipotrofija (*engl.* intrauterine growth restriction, intrauterine growth retardation-IUGR) je usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog (4). Izmjereni se rast pri tome uspoređuje sa standardima fetalnog rasta za dotičnu populaciju. Obuhvaća fetuse čiji rast negativno odstupa od normale bilo da su konstitucijski manji ili je malen rast rezultat djelovanja štetnih čimbenika (3). Iako nazivi nisu istoznačnice, u literaturi se susreće mnogo naziva koji opisuju navedeni fenomen: pseudoprematurni, dismaturni, fetalni zastoj u rastu ploda, malen za ročni porod, malen za dob, fetalna intrauterina pothranjenost, malen za dob trudnoće, placentna insuficijencija te nedostašče (4, 9). U anglosaksonskoj literaturi najkorišteniji je pojam malen za dob trudnoće (*engl.* small for gestational age-SGA) što se uz IUZR čini najprihvatljivijim, jer nije vezan za zrelost ili mogući uzrok (4). U ukupnoj perinatalnoj populaciji takve novorođenčadi lakše od 10 centila je oko 7% (4).

Prema Belzianu, Calvertu i suradnicima posumnjati ćemo na IUZR kada su, na osnovu kliničkih metoda, dobivene vrijednosti udaljenosti fundus-simfiza 4 cm manje od odgovarajuće dobi trudnoće, ili ako je porast visine fundusa tijekom 4 tjedna manji od 2 cm, osobito ukoliko mjerenje obavlja isti porodničar (9). Činjenica da trudnica

potiče iz neke od rizičnih skupina čini potrebu za daljnjom i preciznijom dijagnostikom svrhovitijom, jer je poznato da dvije trećine IUZR potiče od trudnica s jednim ili više čimbenika rizika.

Serijska, rano započeta ultrazvučna biometrija ploda je najpreciznija metoda određivanja dobi trudnoće što je preduvjet za prepoznavanje IUZR bilo da je on rani, simetrični, ili kasni asimetrični (16).

1.4.1. Podjela

Najčešća podjela IUZR je na simetrični i asimetrični zastoj rasta. Carrera je 1976. predložio nadopunu podjele IUZR uzevši u razmatranje sve uzročne čimbenike, vrijeme javljanja, morfološke karakteristike i tjelesnu masu novorođenčeta. Dobio je tri bazična tipa zastoja rasta, pri čemu se tip I podudara sa simetričnim, a tip II sa asimetričnim zastojem (4, 16, 17).

1.4.1.1. Simetrični zastoj rasta

Simetrični, unutarnji, harmonični ili rani tip zastoja rasta je posljedica smanjenog genetskog potencijala ili posljedica ranog djelovanja štetnih noksi na trudnoću u vrijeme hiperplastičnog rasta. Pri tome je oštećena nasljedna osnova ili jedan broj stanica iz kojeg se fetus dalje razvija (4, 11). Počinje rano, a traje do porođaja. Biometrijski čimbenici rasta jednakomjerno su smanjeni, plod je malen i proporcionalan pa djeluje eutrofično. Ultrazvučno se može detektirati već i prije 24. tjedna (13).

Kod ovog tipa najčešće se susrećemo s kromosomopatijama, kongenitalnim anomalijama i sistemskim bolestima (aneuploidijama). Zastoji ovog tipa čine 20-30 % svih zastoja (4, 11, 17), a kod fetusa nema znakova hipoksemije ni hipoglikemije. Fetusi sa simetričnim IUZR, a bez kongenitalnih anomalija, mogu se normalno postnatalno razvijati (13).

1.4.1.2. Asimetrični zastoj rasta

Asimetrični, neproporcionalni ili kasni tip zastoja rasta najčešće je povezan sa smanjenom potporom za rast, odnosno kroničnom uteroplacentalnom insuficijencijom, koja zahvaća drugu polovicu trudnoće i period hipertrofičnog rasta (17). Javlja se između 26. i 32. tjedna trudnoće, kako navodi Dražančić (17).

Kod ovog tipa zastoja smanjiti će se fetalna masa i opseg abdomena uz vrlo malu reperkusiju na opseg fetalne glavice. Djeca će imati razmjerno veću glavicu u odnosu na pothranjeno, mršavo tijelo bez masnog tkiva (14, 16). Stanje ploda može biti komplicirano fetalnom hipoksijom u svezi sa nutritivnom, a zatim i respiratornom insuficijencijom posteljice. Ovakvih je zastoja rasta oko 70 % (4, 11, 17).

1.4.1.3. Prijelazni tip zastoja rasta

Prijelazni ili intermedijalni tip zastoja rasta nastaje kombinacijom vanjskih i unutarnjih uzročnih čimbenika, ili ranijim djelovanjem egzogenih faktora. Zastoj zahvaća i raniju hiperplastičnu, kao i kasniju hipertrofičnu fazu rasta. Dijete je manje porođajne mase i duljine, semiharmoničnog izgleda, istovremeno pothranjeno i hipotrofično (4, 14).

1.4.2. Etiologija IUZR

Obzirom da je fetalni rast rezultat međudjelovanja genetskog potencijala i potpore koju fetus dobiva od majke i posteljice, svi čimbenici koji na njega utječu mogu rast poremetiti i dovesti do zastoja. Uzroci mogu biti unutarnji fetalni, ili vanjski i djelovati u smislu smanjene nutritivne potpore. Dok uteroplacentarna vaskularna insuficijencija uzrokovana hipertenzijom i nešto rjeđe diskoagulacijom (15) majke predstavlja najčešći uzrok IUZR u razvijenom svijetu, u nerazvijenom svijetu dominira deficitarna prehrana (18, 13). Otprilike trećina svih uzroka ostaje neprepoznata (17).

Etiološki, sve čimbenike IUZR-a Kurjak je razvrstao na primarno fetalne, primarno majčine, kombinirane feto-majčine te uteroplacentalne. Međusobno se isprepliću pa ih je u praksi teško razdvojiti (6).

1.4.2.1. Primarno fetalni čimbenici IUZR

Različite kromosomske abnormalnosti remete nasljednu osnovu smanjujući potencijal za rast fetusa, pa će usprkos dobroj nutritivnoj potpori fetusi zaostajati u rastu (6). Izrazitiju hipotrofiju će izazvati kromosomske abnormalnosti: trisomija broja 13, 16, 18 i 21 te Turnerov sindrom (9). Genopatije poput osteogenesis imperfecta, ahondroplazije ili Rusell-Sylverov sindrom znatno pojačavaju incidenciju IUZR-a. Toksoplazmoza, sifilis, hepatitis B, vodene kozice, infekcije citomegalovirusom (CMV), rubeola i herpes, kao i razne druge infekcije mogu oštetiti plod i/ili endotel posteljičnih kapilara, izazvati vilitis i u oko 10 % slučajeva biti uzrokom usporenog rasta. Najčešći infektivni uzrok IUZR je CMV, dok uzročnici toksoplazmoze i rubeole izazivaju zastoj rasta rjeđe nego što se ranije mislilo, i to samo u okviru primarne infekcije (4).

Osjetni utjecaj na fetalni rast imaju lijekovi sa teratogenim djelovanjem kao propanolol, antikonvulzivi i antagonisti beta andreno-receptora (4, 18). Citostatici imaju poguban utjecaj na stanice koje se intenzivno dijele, stoga su izrazito opasni u trudnoći, napose u fazi organogeneze (18).

1.4.2.2. Primarno majčini čimbenici IUZR

Majčini čimbenici koji mogu dovesti do IUZR su brojni. Dob majke ima bitan utjecaj samo kada je majka jako mlada, adolescentica, ili je starija od 35 godina (3). Višerotke rađaju 150 g težu djecu od prvorotki, što se više pripisuje majčinoj povećanoj startnoj težini nego redoslijedu djeteta u porodima majke. One koje su već rodile djecu male porođajne mase imaju trostruko veći izgled za porođaj djeteta sa zastojem rasta (4).

Sve bolesti majke koje smanjuju količinu hranjivih sastojaka i kisika negativno se odražavaju na fetalni rast i kod inače kvalitetnog potencijala. Pankreatitis prati

gubitak nutrijenata proljevom i povraćanjem. Zbog oštećene funkcije crijevnih resica ulcerozni kolitis karakterizira poremećena resorpcija hranjivih tvari (4,11). Poremećena glomerularna filtracija i tubularna reapsorpcija, kao i poremećen rad renin–angiotenzinskog sustava u sklopu bubrežnih bolesti imaju za posljedicu hipertenziju i/ili gubitak proteina potrebnih za rast fetusa. U sklopu većeg broja tih bolesti odebljavanje kapilarnog endotela smanjuje uteroplacentarni protok (4, 11).

Restriktivne plućne bolesti majke otežavaju vezanje i prijenos kisika u majčinoj krvi (plućni emfizem, bronhalna astma, tuberkuloza, sarkoidoza), a tako i ponudu kisika fetusu, jednako kao i anemije. Hipoksija majke sa cijanotičnim srčanim greškama obilježene miješanjem arterijske i venske, kisikom siromašne krvi, smanjuju ponudu kisika fetusu, što se neminovno odražava na njegov rast i razvoj (11).

1.4.2.3. Kombinirani fetalni i majčini čimbenici IUZR

Jaka pothranjenost, osobito manjak proteina potreban za anaboličke procese tijekom trudnoće, povezuje se s rađanjem djece zaostale u rastu. Pretpostavlja se da je osim same neuhranjenosti majke važan i stupanj kao i trajanje pothranjenosti (11).

Djelovanje pušenja i alkohola povezano je s dozama i trajanjem. Nikotin izaziva hemodinamske promjene, povećava razinu karboksihemoglobina u krvi i smanjuje srčani udarni volumen. Posljedično reducira uteroplacentarnu perfuziju i smanjuje oksigenaciju fetusa (19, 20). Nastala fetalna hipoksija reducira porođajnu masu za oko 250 g i podiže rizik rađanja nedonoščadi i nedostaščadi (2).

Konzumacija alkohola, osim što uzrokuje simetričan zastoj rasta, remeti postnatalni psihomotorni razvoj i često je povezana s mentalnim deficitom (11). Upotreba heroina, amfetamina i kokaina neće samo uzrokovati IUZR, već vjerojatno i ovisničku krizu (20). Kasnije se može očitovati kao neurokognitivni poremećaj, deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj (ADHD) i minimalna cerebralna disfunkcija (MCD) (1).

1.4.2.4. Uteroplacentarni čimbenici IUZR

Uteroplacentarni čimbenici su najčešći uzrok IUZR (21). Minutni protok krvi uteroplacnetarnog bazena tijekom trudnoće se poveća sa 50 na 700 ml. To znači da

prosječno 500 ml krvi odlazi svake minute u intervilozni prostor oplahujući placentne resice odnosno hemokorijalnu membranu koja ih oblaže. Membrana je u terminu optimalne površine 11-14 m^2. Sredinom trudnoće mjeri 20 mikrometara i prema koncu trudnoće se smanjuje redukcijom pojedinih sastavnica. Čini je redom, od interviloznog prostora prema sredini resice: sinciciotrofoblast, citotrofoblast, bazalna membrana trofoblasta, stroma resice i endotel fetalne kapilare. Selektivno je propusna za različite tvari, a transport preko nje se odvija: difuzijom (kisik, ugljik II oksid), olakšanom difuzijom (glukoza), ultrafiltracijom (voda s elektrolitima), aktivnim transportom (aminokiseline, vitamini topivi u vodi), pinocitozom (velike bjelančevine kao IgG). Transport preko membrane ovisi o načinu prijenosa tvari. U većini slučajeva značajan je koncentracijski gradijent, površina, debljina i odlike membrane, broj receptora i/ili transportera, uteroplacentarni protok krvi i volumen interviloznog prostora (12).

Neka stanja koja prati promjena uteroplacentarnih čimbenika su: višeplodove trudnoće, abrupcija posteljice, placenta previja, placentna tromboza i infarkti, infekcije placente, malena posteljica, starenje posteljice te anomalije maternice (11).

1.5. PATOFIZIOLOGIJA IUZR

1.5.1. Patofiziologija posteljične insuficijencije

Intrauterini rast fetusa je u uskoj vezi s građom posteljice i učinkovitom uteroplacentarnom i fetoplacentarnom cirkulacijom. Patofiziološka osnova IUZR su strukturne i funkcionalne promjene krvnih žila posteljice koje dovode do placentne insuficijencije. Nepovoljno intrauterino okruženje iziskuje razvojnu prilagodbu fetusa, koja može trajno poremetiti strukturu i funkciju pojedinih organa, organskih sustava i fetalni metabolizam (22).

Insuficijencija posteljice može biti fiziološka i patološka. Fiziološka se insuficijencija javlja krajem trudnoće. Intraviloznim taloženjem fibrina i obliteracijom krvnih žila posteljica stari, što se očituje usporavanjem fetalnog rasta nakon 38. tjedna trudnoće (23).

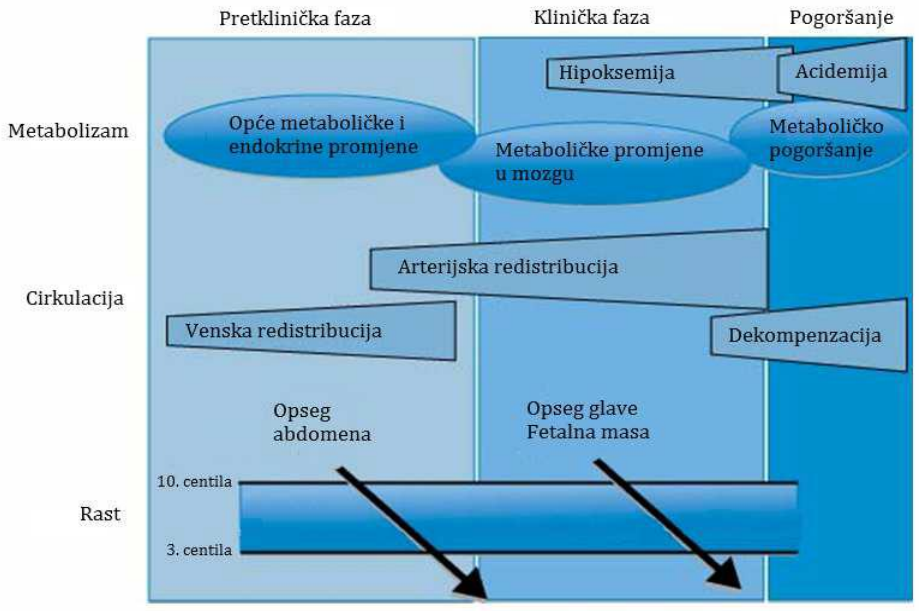
Patološka se insuficijencija obično događa postepeno. Korijene nalazimo u početku trudnoće, u poremećaju invazije ekstraviloznog trofoblasta. Posljedica je

neadekvatna (fiziološka) pretvorba spiralnih arterija u široke uteroplacentalne arterije destruiranog mišićnog sloja stjenke koje bi trebale biti neosjetljive na kateholamine. Izostanak primjerene invazije trofoblasta u distalnu trećinu radijalnih arterija za daljnju posljedicu ima dodatno smanjenje volumena intraviloznog prostora koji s vremenom ne može odgovoriti naraslim potrebama fetusa (24).

Iako je svaka insuficijencija posteljice u biti globalna, prehrambena komponenta s posljedičnim asimetričnim IUZR se najčešće razvija prije ostalih formi. Respiracijska komponenta se nastavlja s određenim odmakom vremena koje se mjeri u tjednima, rjeđe u danima. U međuvremenu plod koristi fiziološke kompenzacijske mehanizme. Smanjuje se broj i kvaliteta pokreta, a dijete se „umiri“. Slijedi redistribucija krvi (*engl.* „brain sparing effect“) prema za fetus vitalnim organima (mozak, srce, nadbubrežna žlijezda) što se može precizirati doplerom (27). Zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege smanjuje se diureza čemu slijedi pojava oligohidramnija. Manji protok krvi kroz crijeva dovodi do hipoksije glatkog mišićja stjenke što provocira ubrzanje peristaltike i može dovesti do ispuštanja mekonija u plodovu vodu. Daljnjim pogoršanjem insuficijencije mehanizmi redistribucije prestaju biti učinkoviti i nastupa vazomotorna paraliza krvnih žila. Kao posljedica ovih zbivanja nakupljaju se kiseli produkti anaerobnog metabolizma koji zakiseljuju krv, a kronična hipoksemija progradira u acidemiju (22). Promjene kardiotokograma (CTG) prate sve navedeno i fiziološka krivulja poprima elemente prepatološkog, odnosno patološkog zapisa.

U prvoj, predkliničkoj fazi događaju se promjene u venskoj cirkulaciji ploda. Početna insuficijencija smanjuje volumen krvi kojeg fetus dobiva od posteljice i preusmjerava prema srcu (Slika 2.). Smanjena jetrena opskrba krvlju remeti metabolizam glikogena i usporava rast jetre (22). Posljedično se smanjuje deponiranje glikogena u mišićima i jetri, kao i nakupljanje potkožnog masnog tkiva, dok obim abdomena stagnira (25).

Akutna insuficijencija nastupa kod teških oblika preklampsije i kod eklampsije. Tada se respiracijska insuficijencija razvija brzo, dok se nutritivna ne stigne razviti. Perakutna insuficijencija nastupa naglo kod abrupcije posteljice, spale i ispale pupkovine. Kronična insuficijencija se razvija rano ili vrlo rano, između 24. i 32. tjedna trudnoće, prateći rane gestoze u trudnica s pregraviditetnim promjenama krvnih žila i bubrega. Patološka insuficijencija može biti povezana i s mozaicizmom posteljice (26).



Slika 2. Klinički stadiji posteljične insuficijencije (22)

1.5.2. Hemodinamski odgovor fetusa na posteljičnu insuficijenciju

Nepovoljno intrauterino okruženje iziskuje razvojnu prilagodbu fetusa, koja može trajno poremetiti strukturu i funkciju pojedinih organa, organskih sustava i fetalni metabolizam (22). Vodeća komplikacija posteljične insuficijencije je hipoksija koja je inače glavno patološko-anatomsko intrauterino zbivanje (1). Fetus na nju reagira hemodinamskim promjenama. One se odvijaju kroz nekoliko faza. U najranijoj fazi održana je reaktivnost krvnih žila. Progresijom hipoksije, u drugoj fazi krvne žile gube sposobnost vazokonstrikcije i vazodilatacije što na kraju rezultira njihovom paralizom i povećava otpor u moždanim krvnim žilama. Posljedica je smanjenje moždane perfuzije (22).

1.6. PRAĆENJE FETALNOG RASTA

Brojnim laboratorijskim i kliničkim metodama procjenjujemo stanje ploda i njegov rast. Biokemijske metode su u prošlosti imale široku primjenu, ali su danas gotovo opsolentne. Određivanje razine HCG ima smisla za potvrdu i praćenje rane trudnoće, a za ocjenu fetalnog rasta danas se ponekad određuju estriol (E3) i humani

placentarni laktogen (HPL) (4,24). Proizvodi ih trofoblast, a u fiziološkoj trudnoći koreliraju s veličinom posteljice. Porastom mase fetusa i posteljice, povećavaju se i koncentracije ovih hormona u krvi i/ili 24 satnom urinu. Najvišu razinu dostižu u 35. tjednu trudnoće, a onda postupno opadaju (12). U patološkoj trudnoći remeti se rast posteljice i fetusa kao i sekrecija ovih hormona, što metodu čini nepouzdanom (12).

Fetalni rast pratimo fizikalnim metodama; palpacijom uterusa i određivanjem visine fundusa kao i mjerenjem udaljenosti fundus-simfiza te ultrazvučnom biometrijom. Kliničke metode praćenja fetalnog rasta, iako nedovoljno pouzdane, predstavljaju svojevrstan probir koji ukazuje na odstupanje od normale. Treba imati na umu da veličina uterusa i visina fundusa ne ovise samo o dobi trudnoće i veličini ploda, već i o broju plodova, količini plodove vode, masi posteljice i uterusa, odnosno o čitavom sadržaju materišta (12).

1.6.1. Palpacija uterusa

Palpirajući uterus određuje se visina fundusa, a iskusni porodničar ne samo da može procijeniti dob trudnoće u rasponu od 4 tjedna, već s preciznošću od 200 g može procijeniti i veličinu fetusa (9). Pri palpaciji se oslanja na fiksne točke trbuha; pupak (P), simfizu (S) i ksifoidni nastavak (X) (12, 4).

1.6.2. Mjerenje udaljenosti fundus/simfiza

Udaljenost fundus/simfiza je fizikalna metoda kliničkog probira pouzdanija od visine fundusa. Mjeri se od gornjeg ruba simfize do fundusa uterusa. Izražena u centimetrima, između 16. i 36. tjedna trudnoće odgovara navršenim tjednima trudnoće, a zaokružena standardna devijacija iznosi 2 cm (12).

1.6.3. Ultrazvučna biometrija

Serijskom ultrazvučnom biometrijom danas objektivno pratimo fetalni rast mjereći pojedine strukture i uspoređujući ih sa standardnim vrijednostima. Točnost prosudbe je obrnuto proporcionalna dobi trudnoće (26). Za eutrofično dijete iznosi +/- 50 g, a za hipertrofično oko 200 g (7). Sonografski prikaz rasta podrazumijeva mjerenje fetalne glavice, trupa i bedrene kosti, kao i procjenu mase tijela i proporcionalnosti.

Jedan od najvažnijih preduvjeta za praćenje fetalnog rasta je točno poznavanje dobi trudnoće i korištenje standardnih percentilnih krivulja prilagođenih populaciji, paritetu majke i spolu fetusa.

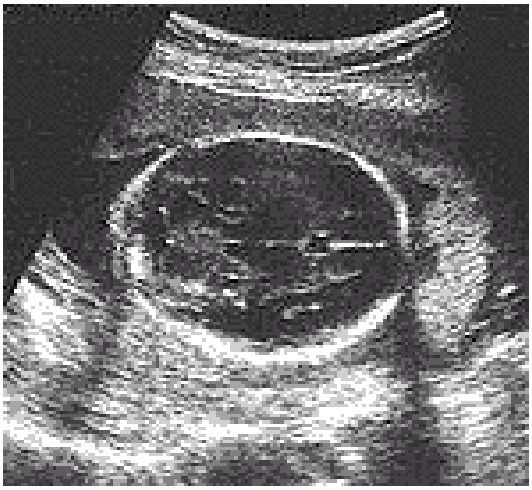
1.6.3.1. Biometrija prvog tromjesečja

Gestacijska vrećica (*engl.* gestational sack - GS), iako vidljiva krajem četvrtog i početkom petog tjedna amenoreje, svojom veličinom loše korelira s dobi trudnoće (26).

Udaljenost tjeme-trtica (*engl.* crown-rump-leigh - CRL) mjereno od vanjskog ruba tjemena do vanjskog ruba trtice je osnovni biometrijski indikator rasta prvog tromjesečja. Mjeri se od 7-14. tjedna trudnoće, međutim nakon 13. tjedna gubi pouzdanost zbog izraženije fleksije tijela fetusa (9,26).

1.6.3.2. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja

U kasnijoj trudnoći najvažniji čimbenici praćenja fetalnog rasta su biparijetalni promjer (*engl.* biparietal diameter - BPD), opseg glavice (*engl.* head circumference - HC), opseg abdomena (*engl.* abdomen circumference - AC) i duljina bedrene kosti (*engl.* femur lenght - FL) (26). Između 12. i 24. tjedna trudnoće za praćenje fetalnog rasta mjeri se BPD i FL, a nakon 24. tjedna i AC (26).



Slika 3. Ultrazvučna slika glave ploda u optimalnom presjeku za mjerenje biparijetalnog dijametra (BPD)

BPD predstavlja maksimalnu udaljenost između dvije parijetalne kosti. Mjeri se iznad uha, u ravnini okomitoj na falks cerebri, s vidljivim krilima talamusa, kavumom septi pelucidi, dijelom pleksusa korioideusa u temporalnim rogovima lateralnih komora i pulsacijom arterije cerebri medije (Slika 3.) (26).

Pouzdaniji parametar, neovisan o obliku fetalne glavice je HC. Opseg glavice kvalitetnije procjenjuje dob trudnoće od BPD kod dolihocefalije ili brahicefalije, jer bolje korelira sa stvarnim obujmom glave (26).

FL se razmjerno lako mjeri. Predstavlja udaljenost od velikog trohantera do lateralnog epikondila, a dobro korelira sa dobi trudnoće kao i BPD.

AC je najbolji pojedinačni pokazatelj fetalnog rasta (4). Predstavlja opseg fetalnog abdomena mjeren na mjestu bifurkacije vene vratarice (*lat.* vana portae) nešto ispod ravnine u kojoj se registriraju srčani tonovi, a iznad ravnine gornjih polova fetalnih bubrega. Potrebno je obuhvati poprečni presjek abdomena kako bi se izbjegao efekt „salame“ i optimalno prikazala jetra (26). Njen se obujam pokazao značajnim za predviđanje fetalnog rasta, jer jetra brzo reducira svoj obujam uslijed smanjenog deponiranja glikogena. Tek naknadno se to odražava na količinu potkožnog masnog tkiva (4).

Navedeni biometrijski čimbenici uvršteni u složene matematičke jednadžbe mogu relativno precizno procijeniti fetalnu masu (4). Ukoliko biometrijski ultrazvučni

pokazatelji fetalnog rasta odstupaju od očekivanih, a plod nije postigao za porod optimalnu dob trudnoće i masu, savjetuje se ponoviti ultrazvučni pregled za 1-2 tjedna (4).

Količina plodove vode (*enlg*. amniotic fluid index-AFI) omogućava indirektni uvid u stanje fetusa. Progresivno raste do 36. tjedna. a zatim se do termina reducira na 800-1000 ml. Ultrazvučna procjena volumena plodove vode vrši se mjerenjem dubine četiri džepa od zida uterusa do fetusa, lijevo i desno, gore i dolje od pupka. Smanjena količina plodove vode kod intaktnog vodenjaka ukazuje na moguću fetalnu hipoksiju, hemokoncentraciju i smanjen volumen plazme.

Ultrazvukom procjenjujemo i zrelost posteljice. U fiziološkoj trudnoći sazrijevanje posteljice teče usporedno s fetalnom zrelosti. IUZR i hipertenzija djeluju stresno, pa ubrzavaju placentnu i fetalnu zrelost. Granuum razlikuje 4 stupnja zrelosti posteljice. Pojava III stupnja prije 34 tjedna i II stupnja prije 31. tjedna govori o prijevremenom sazrijevanju posteljice i vjerojatno o IUZR (28).

1.7. NADZOR UGROŽENOG FETUSA

Pri svakoj sumnji na manji plod intenzivnim nadzorom, pažljivim planiranjem i vođenjem trudnoće odnosno porođaja, nastojimo umanjiti mogućnost nepovoljnog ishoda. Stoga placentnu respiracijsku insuficijenciju nadziremo kardiotokografijom, biofizikalnim profilom i obojenim doplerom. Amnioskopijom i amniocentezom procjenjujemo fetalnu maturaciju, a kordocentezom i pH metrijom kontroliramo acidobazni status (ABS) (2,25).

1.7.1. Nadzor fetalne oksigenacije

1.7.1.1. Kardiotokografija

Kardiotokografija (CTG) je najraširenija neinvazivna metoda nadzora ploda u trudnoći i porodu koja je bitno smanjila perinatalni mortalitet i mortalitet *sub partu* (20, 29, 30). Istovremenim registriranjem tonusa uterusa i kucaja čedinjeg srca pratimo

temeljnu frekvenciju i njenu varijabilnost, kao i promjene temeljne srčane frekvencije u odnosu na fetalne pokrete i kontrakcije uterusa. Može se provesti u odsutnosti kontrakcija kao non-stres test (NST) ili pod oksitocinskim opterećenjem kao stresni test (OST) (30).

NST se temelji na činjenici da normalno oksigeniran fetus nije neurološki deprimiran i da akceleracijom reagira na pokrete. Nereaktivan NST test može upućivati na fetalni san, djelovanje pojedinih lijekova, ili na hipoksiju fetusa. Trajno nereaktivna CTG krivulja znak je postojećeg oštećenja mozga ili hipoksije u progresiji (2).

Svaka kontrakcija maternice dovodi do prolaznog pogoršanja oksigenacije zbog redukcije uteroplacentarnog protoka i smanjenja funkcionalne rezerve posteljice. Stoga će hipoksičan fetus reagirati na OST (kasnom) deceleracijom zbog dodatne hipoksije u intraviloznom prostoru tijekom truda (2).

1.7.1.2.Biofizikalni profil

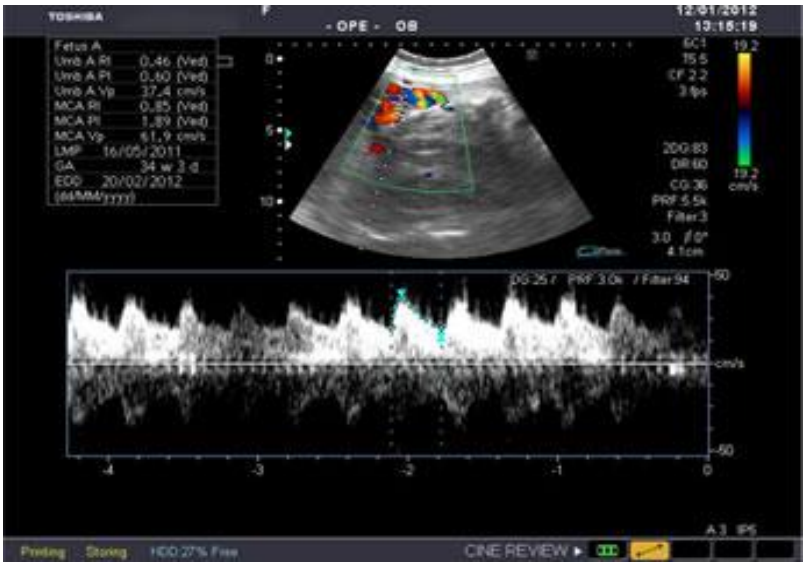
Biofizikalni profil (BFP) predstavlja kombinaciju analize fetalne srčane akcije, fetalnog disanja, fetalnog tonusa, fetalnih pokreta i količine plodove vode. Ekvivalent je ocjene vitalnosti novorođenčeta po Apgarovoj (1, 30, 31). Fetalni pokreti tijela su najbolji pokazatelj stanja centralnog nervnog sistema (CNS), a pokreti disanja govore o dobrom stanju fetusa. Fetalna srčana akcija je indikator fetalne hipoksije. O funkciji fetalnih bubrega svjedoči količina plodove vode koja je povezana s količinom proizvedenog urina.

Svi navedeni čimbenici su akutni biljezi kontrolirani djelovanjem CNS, osim količine plodove vode koja predstavlja kronični biljeg. Svaki parametar boduje se sa 0-2 boda, a idealan BFP je 10 (31). Vinzileus i suradnici proširili su BFP dodajući stupnjeve zrelosti posteljice po Grannunu kao kronične biljege (28, 31). Količina plodove vode skupa sa stupnjem zrelosti posteljice može uputiti na dugotrajniju i polaganiju hipoksiju fetusa (26, 28).

Nedostatak metode je dužina vremena potrebna za njeno izvođenje. Dok se NST izvodi prije, za vrijeme, ili neposredno nakon UZV biometrije, akutne biljege je potrebno pratiti tijekom najmanje 30 minuta (30, 31).

1.7.1.3.Dopler

Pulzirajući dopler predstavlja neinvazivan način mjerenja protoka u fetoplacentalnoj jedinici posteljice, fetalnom srcu i fetalnom CNS (30). Omogućava provjeru prokrvljenosti i oksigenacije putem pupčane arterije, fetalne aorte i središnje moždane arterije na osnovu sistoličkih i dijastoličkih pomaka. Protok u arteriji uterini ukazuje na stupanj uspješnosti placentacije (2). Protoci u venoznom duktusu i u umbilikalnoj veni također prate prilagođavanje fetusa hipoksičnim uvjetima, a poremećaji se javljaju relativno kasno, malo prije konačnog urušaja (2, 11). Krivulja brzine protoka je bifazična i sastavljena od sistoličkog vrška i dijastoličkog brijega u nastavku (Slika 4.). Kod IUZR protok mjeren u silaznom dijelu aorte i pupčanim krvnim žilama pokazuje smanjenje ili izostanak dijastoličkog vala, a u najtežim slučajevima i obrnuti smjer strujanja (4).



Slika 4. Uredan zapis doplera pupčane arterije (1)

Hemodinamske promjene u posteljici očituju se promjenom otpora u pupčanoj arteriji (*eng.* umbilical artery resistence index - AURI). Tijekom trudnoće, u skladu sa sazrijevanjem posteljice, postepeno se snižava i ovaj indeks. Porast AURI govori o porastu otpora u posteljici i upućuje na smanjenje posteljične cirkulacije odnosno fetalnu hipoksiju (22).

U fiziološkoj trudnoći do 34. tjedna žilni otpor srednje moždane arterije (*eng.* cerebral resistance index - ACMRI) je visok, a zatim postepeno pada zbog fiziološke redistribucije krvotoka. Kod IUZR, ACMRI se mijenja u ovisnosti o oksigenaciji mozga, što je u ovisnosti sa stupnjem posteljične insuficijencije (22). Omjer cerebro-umbilikalnog i cerebro-aortalnog otpora pokazao se najmjerodavnijim prediktorom IUZR i fetalne hipoksije te upućuje na veću vjerojatnost nepovoljnog ishoda (2). Kada potrebe fetusa nadmaše kapacitet posteljice, pokreće se redistribucija krvotoka. Krv se preusmjerava prema mozgu, moždane se krvne žile šire, a ACMRI pada. Ispočetka sačuvana reaktivnost krvnih žila postupno slabi. Potpuni gubitak reaktivnosti ponovno povećava otpor što za posljedicu ima smanjenje moždane perfuzije. Ponovni porast ACMRI prema „normali“ ukazuje na dekompenzacijsku fazu hipoksije i fetalnu acidozu (22).

1.7.2. Nadzor fetalne maturacije

1.7.2.1.Amnioskopija

Amnioskopija (ASC) je jedna od najstarijih metoda nadzora svih ugroženih fetusa. Budući se izgled plodove vode mijenja tijekom trudnoće, moguće je vizualizacijom kroz prohodan grlić maternice procijeniti ne samo dob trudnoće već fetalnu zrelost i moguću ugroženost (25).

Ispočetka žućkasta, plodova se voda sredinom trudnoće bistri. Napredovanjem trudnoće skida se zaštitni sloj verniksa s kože fetusa, zbog čega voda mijenja izgled. Najprije naznačeno mliječna, postepeno postaje blago pa intenzivno mliječna, što je znak fetalne zrelosti. Prenošenjem plodova voda opet postaje bistra.

ASC omogućava praćenje boje plodove vode u svezi s hiperperistaltikom crijeva i ispuštanjem mekonija u stanjima fetalne ugroženosti. U ovisnosti o obujmu plodove vode, količini verniksa i ispuštenom mekoniju, plodova voda se može obojiti u žuto, žuto-zeleno ili može biti intenzivno zelena (25).

1.7.2.2. Amniocenteza

Amniocenteza (ACZ) je najčešća, ujedno i najstarija, invazivna metoda prenatalne dijagnostike koja omogućava analizu amnijske tekućine. Rana se amniocenteza provodi obično između 15. i 18. tjedna trudnoće s ciljem kariotipizacije i/ili biokemijske analize plodne vode (2). Kasna se amniocenteza izvodi tijekom trećeg tromjesečja kako bi se procijenila fetalna zrelost i ugroženost. Dok vrijednosti laktata, pH, pO2 i pCO2 loše koreliraju s fetalnom hipoksemijom i acidozom, kreatinin je dobar biljeg bubrežne zrelosti. Za procjenu plućne maturacije najbolji prediktor su surfaktanti plodove vode (lecitin/sfingomijelin, fosfatidil glicerol, Clementsov test i broj lamelarnih tjelešaca u volumnoj jedinici plodove vode) (25).

1.7.3. Nadzor acidobaznog statusa

1.7.3.1.Kordocenteza

Kordocenteza je metoda invazivne prenatalne dijagnostike zastoja rasta, kojom preko trbušne stjenke trudnice, a pod ultrazvučnim navođenjem, aspiriramo fetalnu umbilikalnu krv. Izvodi se najčešće između 18. i 20. tjedna trudnoće. Premda je aspiraciju moguće izvesti ranije, zbog povećane učestalosti spontanih pobačaja izbjegava se prije 16. tjedna. Omogućava određivanje fetalnog acido baznog statusa (ABS), krvnih plinova, glukoze i laktata u krvi (2).

1.7.3.2.pH-metrija

Fetalna pH-metrija je najtočnija metoda za praćenje fetalne oksigenacije tijekom poroda, a nakon prsnuća vodenjaka. Ušće dilatirano najmanje 20 mm omogućava uzorkovanje fetalne krvi pomoću fine heparinizirane cjevčice. Indicirana je kod patološkog i prepatološkog CTG zapisa, mekonijske plodne vode, produljenog poroda koji traje dulje od 12 sati i kod patoloških trudnoća.

Određivanjem pH krvi, vrijednosti laktata, pO2 i pCO2 može se dobiti potpuni uvid u ABS fetusa. Vrijednosti pH od 7,25-7,35 smatraju se fiziološkim u porodu, a one ispod 7,25 preacidozom. Daljnji pad pH ispod 7,20 upozorava na acidozu i zahtijeva brzo dovršenje poroda kako bi se izbjegla oštećenja vitalnih organa, osobito CNS (25). pH ispod 7 vodi u nepovratna oštećenja organa i vjerojatno će rezultirati trajnim oštećenjem CNS, a ponekad i intrauterinom smrću (29).

1.8. TERAPIJA IUZR

Pokušaji liječenja IUZR danas su još uvijek kontroverzni, gotovo u eksperimentalnoj fazi (4). Nije sporno da dijagnoza IUZR, osobito u terminskoj trudnoći i kod ploda čiji biometrijski parametri značajnije odstupaju od standarda, nameće potrebu nadzora u visoko specijaliziranim centrima, u kojima postoje visoko educirani i iskusni porodničari te kvalitetne neonatološke jedinice intenzivne skrbi. „Transport in utero“ se u takvim situacijama pokazao najprimjerenijim.

U slučaju IUZR i trudnoće s navršenih 37. tjedana porod je najbolje terapijsko rješenje. Zahvaljujući napretku medicinske tehnologije i neonatologije granica „sigurnog poroda“ se pomiče prema 34. tjednu trudnoće. Provedena profilaksa korikosteroidima potiče maturaciju fetalnih pluća i uvelike poboljšava fetalne izglede za dobar ishod (2,3).

Terapijske mogućnosti prije navršenih 34 tjedna trudnoće su skromne (4). Na IUZR se teoretski može terapijski djelovati korekcijom uzroka, kao što je slučaj s infekcijama, pothranjenošću ili anemijom (33). U praksi se terapija IUZR svodi na liječenje hipertenzije i pojačanu prehranu majke (11). Najčešća terapija je „Rahia“ ili mirovanje (4). Ležanje na boku poboljšava uteroplacentarnu cirkulaciju i ujedno štedi hranjive sastojke i energiju potrebnu za fetalni rast. Istovremeno se izbjegava kompresija donje šuplje vene i hipotenzija. Međutim, dugotrajno mirovanje nosi povećane rizike za tromboembolijske incidente u stanjima povećane koagulabilnosti, o čemu treba voditi računa (4).

Trudnicama kojima se u podlozi opetovanih IUZR nalazi hipertenzija i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), terapija heparinom može prevenirati placentarnu trombozu, a slično djelovanje se pripisuje acetilsalicilnoj kiselini (21,32).

Lepercq i Walenberg ih stoga preporučuju za visokorizičnu populaciju trudnica, ali ne i za rutinsku uporabu (4,32). U prošlosti često primjenjivana terapija infuzijama glukoze i dekstroze danas je opsolentna zbog potencijalnog rizika za nastanak fetalne acidemije i hipoksije (11). Ukoliko je zastoj rasta uzrokovan majčinom pothranjenošću i unosom manjim od 2200 kcal dnevno, poboljšana opskrba fetoplacentarne jedinice može doprinijeti fetalnom rastu, ali samo ako ne postoje drugi pridruženi uzroci (11).

1.9. FETALNO PROGRAMIRANJE

Barker je pred tridesetak godina opisao povezanost male porođajne mase s kasnijom pojavom srčanog udara. Tada nije mogao objasniti otkrivenu korelaciju, a svoje je otkriće rado opisivao pojmom „fetalnog programiranja“. Vrijeme koje je slijedilo, njegova osobna i istraživanja drugih autora, pokazali su da je od početka razmišljao na ispravan način. Retrospektivne studije su povezale usporeni i ubrzani fetalni rast s pojavnosti mnogih tkz. kroničnih nezaraznih bolesti odrasle dobi. Interesantno je da se pozitivno i negativno odstupanje u porođajnoj masi s jednakim indeksom korelacije povezuje s poremećajima tjelesne mase dječje dobi, sklonosti alergijama i infekcijama u djetinjstvu i dalje, s kroničnim kardiovaskularnim i respiratornim bolestima i različitim metaboličkim poremećajima od kojih je najznačajniji diabetes mellitus tip 2. Danas se smatra kako je razvoj ploda za vrijeme intrauterinog života reguliran genetskim i okolišnim čimbenicima. Izlaganje ploda neuvjetnim metaboličkim okolnostima rezultira „prilagodbom“ koja se klinički manifestira (dis)programiranjem. Mehanizam koji do toga dovodi krije se u području epigenetike, struke koja opisuje učinak okolišnih čimbenika na aktivaciju i/ili inaktivaciju pojedinih gena. Razdoblje takove plastičnosti genoma ploda obuhvaća trudnoću i rani postnatalni period s najaktivnijim razdobljem u početku trudnoće i kasnijim postepenim opadanjem intenziteta. Jasno je da IUZR ne predstavlja klinički problem samo kroz trudnoću i rani postnatalni period, već se posljedice tog stanja odražavaju na zdravlje ploda kroz gotovo cijeli život. Time IUZR dobiva još značajniju i širu dimenziju, a struka ga sve više prikazuje kao svojevrsni javnozdravstveni problem (11, 33, 34).

1.10. IZBOR VREMENA I NAČINA DOVRŠENJA PORODA

Fetus sa intrauterinim zastojem rasta je osjetljiviji od fetusa iz fizioloških trudnoća i posjeduje smanjene unutarnje rezerve. Zbog toga je dodatno podložan riziku od hipoksije i traume tijekom poroda s mogućim intrapartalnim oštećenjem (4). Najmanje rizični uvjeti za porod objedinjuju rezerve fetusa i posteljice koje su dovoljno očuvane da podnesu napore poroda, grlić maternice zreo za indukciju, a rizik nezrelosti fetusa najmanji mogući (4).

Reaktivan non-stres test, negativan oksitocinski test, biofizikalni profil 8 ili više, zadovoljavajuća količina plodove vode i uredni protoci potvrđeni doplerom znak su da nema značajne fetalne ugroženosti. Uz zadovoljavajući nalaz na grliću maternice, što se procjenjuje indeksom po Bishopu (BSI), trudnoća se završava nakon navršenih 37 tjedana. U interesu vaginalnog porođaja nezreo nalaz na grliću sugerira produženje trudnoće, ponekad i do 40 tjedana, ali uvijek uz veliki oprez i svakodnevni intenzivni nadzor (4, 11). Optimalnim se smatra ranije potaknuti sazrijevanje grlića maternice prostaglandinima kako bi se trudnoća okončala oko 38. tjedna zbog kasnijeg znatnog fiziološkog smanjenja posteljične funkcije (11, 35).

Nereaktivan non stres test može upućivati na fiziološki san fetusa, ali i fetalnu hipoksiju (30). Zahtijeva provođenje stres testa, biofizikalnog profila i/ili doplera. Uredan stres test opravdava nastavak trudnoće uz praćenje. Nereaktivan non-stres test, pozitivan stres test, smanjena količina plodove vode, biofizikalni profil ispod 4 i nenapredovanje ploda u težini tijekom 3 tjedna nalaže završetak trudnoće. Pri tome je zrelost ploda od manjeg značaja, jer intrauterini okoliš ozbiljnije ugrožavaju fetus od same nezrelosti (4, 35).

Pri normalnoj količini plodove vode i BFP 8, test se ponavlja za tjedan dana dok se kod BFP 6 ponavlja i UZV pregled. Džep plodove vode manji od 1 cm uz BFP 6 nameće obvezu mjerenja protoka, i ovisno o tome dovršenje trudnoće (28). Smanjenje količine plodove vode u svim džepovima ispod 2 cm kao rezultat smanjene bubrežne perfuzije i redukcije proizvodnje fetalnog urina zahtijeva jednak pristup (4). Oligohidramnij će poremetiti i biljege akutne hipoksije fetusa, najčešće zbog kompresije pupkovine (43). Trudnoću treba neizostavno i bez odgađanja dovršiti ukoliko je BFP 4 ili manji, jer se tada radi o vitalnoj ugroženosti fetusa (4).

Kako dovršiti trudnoću sa IUZR ovisi o stanju ploda, ozbiljnosti bolesti trudnice i njenom trenutnom stanju. Stavovi o tome nisu posve usklađeni. Ako je simetričan zastoj rasta povezan s malformacijom i/ili aneuploidijama ploda, porod se obavlja na najmanje traumatičan način po majku, odnosno vaginalnim putem (4, 35). Iznimka su malformacije koje se mogu postnatalno operativno korigirati, a vaginalni porod smanjuje izglede fetusu (4). Ukoliko je uzrok IUZR bolest majke i unatoč provedenoj terapiji se njenu bolest ne možemo kontrolirati, trudnoća se okončava u interesu majke. Ozbiljno stanje trudnice sugerira operativno dovršenje trudnoće carskim rezom, što je optimalno rješenje osobito kod nezrelog grlića maternice (3).

Ne smije se zanemariti utjecaj trudnice i njenog partnera na donošenje takvih odluka. Nakon što im se jasno predoče sve činjenice i mogućnosti, konačna odluka se donosi dogovorno. Koliko je njihovo mišljenje realno i medicinski opravdano velikom dijelom ovisi o načinu na koji su o svemu informirani, njihovim načelnim životnim stavovima i povjerenju koje imaju u liječnika. Negirati mišljenje trudnice i isključiti roditelje iz odlučivanja u najmanju je ruku etički upitno.

1.11. NOVOROĐENČE SA IUZR

Status novorođenčeta sa IUZR ovisi o uzroku, ozbiljnosti i duljini trajanja. Ukoliko je simetrični IUZR uzrokovan kromosomopatijom, moguće su dismorfične promjene izgleda novorođenčeta, posebice lica (13). Infekcije iz TORCH skupine (TORCH: toksoplazma, rubeola, citomegalo virus, herpes simpleks virus) mogu uzrokovati hepatosplenomegaliju, kataraktu, osip i retinitis. Asimetrični tip zastoja rasta rezultira neproporcionalno velikom glavom novorođenčeta u odnosu na trup i ekstremitete. Šake i stopala su osobito povećani (13). Novorođenčad iz trudnoća sa IUZR, osim što su mala za svoju dob trudnoće, češće su izloženi perinatalnoj hipoksiji i asfiksiji, što može uzrokovati brojna oštećenja CNS i neurorazvojne zaostatke.

Postnatalno, osobito tijekom prva tri dana, češći su adaptacijski problemi. Najčešća je hipoglikemija kao posljedica nedostatnih zaliha glikogena u jetri i mišićima kostura i smanjene glukoneogeneze. Termoregulacija nedostaščadi je otežana. Hipotermija nastupa zbog relativno velike površine tijela u odnosu na tjelesnu masu i reduciranog potkožnog masnog tkiva, posebice smeđeg. Kronična intrauterina hipoksija

potiče ubrzanu eritropoezu i postnatalno uzrokuje policitemiju te povećava viskoznost krvi. Intrauterina hipoksija može biti povezana s hiperbilirubinemijom i nekrotizirajućim enterokolitisom (NEC) (1, 36). Istodobno raste mogućnost multiorganske disfunkcije, metaboličke acidoze i neuromotornog deficita djeteta, osobito cerebralne klijenuti (1, 13).

2. CILJ RADA

Cilj rada je istaknuti važnost IUZR u perinatologiji i ukazati na nužnost:

- što ranije identifikacije rizičnih trudnoća, posebice visokorizičnih
- ranog uočavanja nepravilnosti u fetalnom rastu i razvoju
- eventualnom uklanjanju ili ublažavanju čimbenika koji su ga uzrokovali
- odgovarajućem praćenju rasta
- pažljivom planiranju vremena i načina dovršenja trudnoće
- postnatalne intenzivne skrbi novorođenčadi sa IUZR

Konačni cilj je smanjenje negativnih posljedica IUZR na najmanju moguću mjeru.

3. RASPRAVA

Niti jedan period u životu pojedinca nema takvog utjecaja na cjelokupni život kao intrauterini period. Nema sumnje da se nepovoljne okolnosti i zbivanja tijekom trudnoće negativno odražavaju na rane i kasne morfološke promjene i brojne poremećaje metabolizma (1). Kuvačić stoga smatra kako svaku trudnoću sa IUZR treba smatrati visokorizičnom (7).

Učestalost IUZR se kreće od najnižih 3,8% po istraživanju Calvera i sur., do 11,8% koliko navode Laurin i Persson. Dražančić smatra nejednake veličine uzorka i razlike u definiciji odnosno ulaznim kriterijima odgovornim za tako neujednačene rezultate (8). Učestalost IUZR je po Tadinu i suradnicima najveća u Aziji (oko 32%), a najmanja u Evropi (7%). Izrazito niska stopa (3%) odlika je Švedske populacije (32). U nerazvijenom svijetu učestalost IUZR je i do šest puta veća u odnosu na razvijeni svijet što su istražili Imdad i sur. Isti autori navode kako se 75% sve hipotrofične novorođenčadi rađa u Aziji, 20% u Africi, a 5% u zemljama Latinske Amerike (38). Zanimanje pobuđuje Španjolska studija Fabrea i sur. koja bilježi porast incidencije IUZR osamdesetih i početkom devedesetih godina prošlog stoljeća sa 4,9% na 7,0% (8). Studije domaćih autora iz 2000. godine obuhvaćaju ratno i poratno razdoblje. Dok učestalost IUZR po Čuržiku iznosi 4,05%, a po Ćuku 4,75%, Tadin se rezultatima svoje studije sa 7,4% najviše približio svjetskom prosjeku (8).

Mortalitet i morbiditet: Značaj IUZR u populaciji je bitan zbog činjenice što je perinatalni mortalitet djece sa IUZR čak osam puta veći nego u populaciji djece normalne mase, dok je perinatalni morbiditet tri, a po Dražančiću i do četiri puta veći (4,8). Povećanu incidenciju hipotrofičnih među perinatalno umrlima opisali su Hovatt, Backe i Gardossi. Među rano neonatalno umrlima IUZR se susreće u 30,4%, a između 32. i 36. tjedna u čak 42,9%. Frekvencija IUZR u perinatalnom mortalitetu je najveća između 28. i 31. tjedna trudnoće. Dražančić navodi kako je moralitet i morbiditet bitno izraženiji kod IUZR uzrokovanog uteroplacentarnom insuficijencijom, hipertenzijom i preeklampsijom koje vode do asimetričnog tipa, nego kod djece sa simetričnim zastojem uzrokovanim smanjenim potencijalom rasta (8). Svi navedeni uzroci prednjače u razvijenom svijetu ispred deficitarne prehrane majke, smanjene oksigenacije zbog

anemije i srčanih grešaka, infekcija i kongenitalnih anomalija koji su odlika nerazvijenog svijeta (38). Tahirović ističe lošiju prognozu za fetuse trudnica koje su razvijene promjene krvnih žila imale na početku trudnoće uslijed kroničnih bolesti (39). Etiologija trećine zastoja ipak zasad ostaje nepoznata (11, 17).

Posljedice IUZR: Vodeće intrauterino patološko-anatomsko zbivanje koje dovodi do smrtnog ishoda je asfiksija (1, 21, 40). Habek smatra da ona uzrokuje 50-70% intrauterinih smrti (1). U studiji Kosa i sur. iz 2004. asfiksija je uzrok 30,1% perinatalnog i 42,0% fetalnog pomora (40). Uz asfiksiju, najučestalije od svih neonatalnih komplikacija su periventrikularna leukomalacija (PVL) i cerebralna krvarenja, hipoglikemija i NEC, a zbog česte aspiracije mekonija nije rijedak ni respiracioni distres sindrom (RDS) (1, 13, 36).

Prateći daljnji razvoj djeteta, kao posljedicu nepovoljnih hipoksičnih zbivanja, Habek navodi i sindrom iznenadne dojenačke smrt (SIDS) (1). Dok većina djece sa IUZR pokazuju spontani „ketch up“ rasta tijekom prve dvije godine, po studiji Hokken-Koelega i sur., 15-40% djece ga ne uspije ostvariti u potpunosti (13, 39).

Zabrinjava podatak kako postoji obrnuta korelacije između niske porođajne težine i kroničnih kardiovaskularnih bolesti na što su među prvima ukazali Barker i suradnici. Istaknuli su vezu između niske porođajne mase, incidencije hipertenzije i više frekvencije rada srca u populacijama različite dobi, učestaliji razvoj koronarnih bolesti, srčanog i moždanog udara, dijabetesa tipa II i intoleranciju glukoze (1, 8, 33, 41, 42). Brener je 1988. godine povezao nisku porodnu masu, koja je više posljedica IUGR-a nego prijevremenog poroda, sa arterijskom hipertenzijom i bubrežnim bolestima, a Gennser sa koronarnim bolestima (33).

Smjernice: Povećavajući stopu morbiditeta i mortaliteta u perinatalnom i kasnijem životu IUZR postaje važan javnozdravstveni problem (11). Kako bi se ovaj problem umanjio, Kurjak sugerira usmjeravanje pažnje porodničara prema organiziranom djelovanju na rješavanju problema koji se javljaju u vezi s IUZR. Smatra važnim identifikaciju trudnica sa povećanim rizikom za rađanje nedostašćadi. Naglašava precizno i rano određivanje dobi trudnoće kako bi se IUZR na vrijeme uočio i prepoznala vrsta zastoja. Dalje navodi potrebu liječenja majčinih čimbenika koji su

doveli do zastoja, kontinuirano i pomno praćenje stanja ploda i moguću terapiju IUZR. Ne manje važnim smatra odabir najboljeg trenutka za dovršenje trudnoće i najboljeg načina poroda uz osiguravanje uvjeta za primjeren nadzor novorođenčeta sa IUZR poradi sprječavanja, ranog otkrivanja, ili liječenja komplikacija. Kurjak preporuča i predkoncepcijsko savjetovanje žena (11).

Utvrđivanje dobi trudnoće: Jedan od najvažnijih preduvjeta za praćenje fetalnog rasta je točno poznavanje dobi trudnoće i posjedovanje standardnih percentilnih krivulja prilagođenih promatranoj populaciji. Podobnik smatra kako svaku trudnoću treba dijagnosticirati do osmog tjedna, a rizičnu do šestog tjedna (4, 32). Pri tome se serijska ultrazvučna mjerenja nameću kao najpouzdanija za utvrđivanje dobi trudnoće (11, 16). Jedno ultrazvučno mjerenje CRL između 9. i 13. tjedna tako procjenjuje dob trudnoće s greškom od 5 dana, a ponovljena dva ili tri mjerenja smanjuju mogućnost pogreške na 2,7 dana (26). Ukoliko se dob trudnoće izračunata prema zadnjoj menstruaciji razlikuje više od tjedan dana u odnosu na ultrazvučnu dob, potrebno ju je korigirati do kraja prvog tromjesečja (3).

Da bi se intrauterini rast mogao pratiti neophodne su vlastite krivulje rasta. Iako Dražančić nalazi kako su vrijednosti hrvatskih krivulja bliske USA krivuljama, zbog utjecaja niza čimbenika, od genetskih do okolinskih, posjedovanje nacionalnih krivulja fetalnog rasta čini se neophodnim (8, 44). Dražančić stoga daje smjernice za izradu hrvatske nacionalne krivulje (8), a Roje i suradnici preporučuju izradu vlastitih standarda u svakoj instituciji ili zajednici kao i njihovo kontinuirano razvijanje (44) .

Rizični čimbenici: Rana identifikacija trudnica sa visokim rizikom za IUZR i njihov intenzivan nadzor utječu na opadanje fetalnog mortaliteta i morbiditeta. Rizični čimbenici za nastanak IUZR su, po Kurjaku, zastoj rasta u ranijoj trudnoći, loši socio-ekonomski uvjeti u kojima trudnica živi, neadekvatna prehrana majke, slab porast tjelesne mase i pušenje. Majčine kronične bolesti, osobito bolesti bubrega, srca i hipertenzija, kao i bolesti pridružene trudnoći povećavaju izglede za razvoj IUZR (16).

Etiologija: Najčešći uzroci simetričnog zastoja rasta su kromosomopatije i infekcije u ranoj trudnoći. Infekcije iz TORCH skupine, kao i druge virusne infekcije

dovest će u većini slučajeva do zastoja rasta i etiološki ih povezujemo sa 10% slučajeva IUZR. Casalino naglašava da se radi uglavnom o primarnim infekcijama (4). Premda infektivni uzroci zastoja nisu tako česti kako se ranije mislilo, Cooper i suradnici navode da kongenitalna infekcija rubeolom u čak 60% slučajeva rezultira porođajnom težinom ispod 10. centile (39).

Dosadašnje studije o utjecaju majčine prehrane na IUZR pokazuju različite rezultate. Rosh je dokazao kako davanje visokoproteinske hrane izgladnjelim trudnicama smanjuje incidenciju rađanja djece sa IUZR i produljuje trajanje trudnoće. Smith je, retrospektivno analizirajući podatke o trudnicama s reduciranom prehranom tijekom šest ratnih mjeseci, zaključio da se broj djece s niskom porođajnom masom nije povećao, a prosječna tjelesna masa je bila tek 240 g niža (4). Roseborn i sur. su međutim dokazali da je majčino gladovanje tijekom ratnog i poratnog perioda u Amsterdamu povezano sa značajnim pobolom u odrasloj dobi, s naglaskom na ukupni kardiovaskularni mortalitet (1).

U pojedinim socijalnim kategorijama postoje prilično istovjetni životni uvjeti, ali i navike glede prehrane, konzumacije alkohola, opojnih droga i pušenja, pa je moguće povezati nepovoljnu socioekonomsku sredinu s fetalnim rastom na što je već šezdesetih godina prošlog stoljeća ukazao i Gruenwald (4, 45). Najviše patoloških stanja povezanih s pušenjem tijekom trudnoće uzrokovano je karboksihemoglobinom i smanjenjem uteroplacentalnog protoka, što rezultira fetalnom hipoksijom. Ilijić i suradnici objašnjavaju fetalni zastoj rasta u trudnica koje puše povećanim otporom u krvnim žilama fetusa i posteljice. Kod djece majki pušačica je zamijećeno da se usporenje rasta nastavlja i postnatalno do u odraslu dob (19).

Uživanje opojnih droga i alkohola povezano je s vremenom i dozom konzumiranog sredstva (4). Frković ističe fetalnu hipoglikemiju, hipoinzulinemiju i smanjenu razinu tiroidnih hormona kao posljedicu alkoholizma majke. Skreće pozornost na više koncentracije eritropoetina što dokazuje povećano stvaranje eritrocita kao kompenzacija kronične hipoksije kod fetalnog alkoholnog sindroma (20).

Robinson i Owens smatraju kako „dijete raste unutar ograničenja koja mu stvara posteljica“ (37). McKeown i Record govoreći o posteljici kao uteroplacentarnom čimbeniku fetalnog rasta navode kako se, u slučaju višeplodovih trudnoća, nakon postignute ukupne mase fetusa od 3000 gr njihove nutritivne, a zatim i respiratorne

potrebe više ne mogu normalno zadovoljiti. Bulmer ističe veću učestalost zastoja kod monozigotnih, odnosno kod monoamnijskih fetusa (4).

Dijagnostika: Za ispravnu dijagnozu IUZR neizostavno je potrebna točna i rano postavljena dob trudnoće (16). Uzevši u razmatranje anamnezu, klinički pregled, hormonalni status i ultrazvučnu sonografiju sa velikom vjerojatnoćom može se dijagnosticirati trudnoća veoma rano, a preciznom ultarzvučnom dijagnostikom i minimalnom pogreškom procijeniti dob trudnoće (11,21). Pripada li trudnica rizičnoj skupini za razvoj IUZR intenzivniji nadzor bit će osnova pomoću koje će se razmjerno rano detektirati odstupanja u rastu ploda. Umjesto da se prvi pregled obavi oko osmog, a ultrazvučni između 10. i 14. tjedna, što se smatra racionalnim u niskorizičnoj populaciji, bilo bi optimalno vaginalni pregled obaviti do šestog tjedna trudnoće, a ultrazvučni u embrionalnom razdoblju (43). Tako bi se već do šestog tjedna amenoreje registrirali hiperehogeni embrionalni odjeci što, između ostalog, daljnju prosudbu fetalnog rasta čini točnijom (26). Budući da su u najranijoj trudnoći biološka odstupanja najmanja, mjerenje CRL najtočnije predviđa dob trudnoće (9, 11, 26). Slično i manje precizno se u kasnijoj trudnoći postiže mjerenjem BPD, FL i AC. Kombinacijom ovih parametara s omjerom BPD/AC uspješnost dobre ocjene fetalnog rasta je po Dražančiću i do 100% (8).

Dijagnozu simetričnog IUZR teško ćemo postaviti bez rane dijagnoze trudnoće i serijskih ultrazvučnih mjerenja. Budući da su svi parametri jednakomjerno smanjeni i paralelno prate normalnu krivulju rasta, može se donijeti pogrešan zaključak o manjoj dobi trudnoće (26). Većina plodova s nekom kromosomopatijom pokazuje određeni stupanj zastoja rasta, ali nije poznato zašto neki od njih pokazuju izrazitu hipotrofiju (trisomija 16, 18), dok su kod drugih usporenja manja, ili se neki ponekad rađaju i kao eutrofični (trisomija 21) na što pozornost skreće Kurjak (11).

Prema Littleu i Champbelu dva uzastopna mjerenja fetalne glavice i abdomena u razmaku ne manjem od dva tjedna bit će potrebna za dijagnozu asimetričnog IUZR (4). S intervalom od dva tjedna se slaže i Kurjak (11). Kako nepoznavanje dobi trudnoće uvelike otežava dijagnozu IUZR, osobito asimetričnog, nastojalo se izračunom raznih biometrijskih omjera kvalitetnije ocijeniti fetalni rast. Nisu dobiveni očekivani rezultati,

ali su upotrijebljeni omjeri pomogli u detekciji drugih nepravilnosti poput hidrocefalije, mikrocefalije, patuljastog rasta, brahiocefalije i dolihocefalije (4, 16).

Campbell razlikuje smanjenje BPD ili „low profil“ tijekom drugog tromjesečja od kasnog usporenja ili „late flattening“ u trećem tromjesečju. Prvi se podudara sa simetričnom zastojem, obično genetski uvjetovanim, a drugi je povezan s majčinim i placentnim čimbenicima i smanjenom potporom za rast (4). Grivell, Dodd i Robinson smatraju da je korelacija AC sa IUZR izuzetno jaka, a uzrokovana je redukcijom volumena jetre uslijed smanjenog deponiranja glikogena kako navode i drugi autori (4, 11, 16, 26).

Kupešić naglašava vrijednost primjene doplera u smanjenju stope perinatalne smrtnosti (29% do 37%) u visokorizičnih trudnoća u usporedbi s onima bez doplerskog nadzora. U niskorizičnim trudnoćama doplerski nadzor se nije pokazao značajnim za predviđanje fetalne hipoksije pa se kao rutinski ne preporučuje (27).

Liječenje: Pokušaji liječenja IUZR osim mirovanjem i poboljšanjem prehrane nisu bili osobito uspješni. Na temelju rezultata eksperimenata provedenih na animalnim modelima pretpostavlja se da bi unos aminokiselina arginina, tirozina i cisteina, te folne kiseline i vitamina B12 direktno u plodovu vodu mogao biti svrhovit terapijski postupak za neke forme IUZR (5, 13). Znajući da beta-mimetici relaksiraju uterus i posljedično poboljšavaju uteroplacentarnu cirkulaciju, pokušalo se njihovom primjenom poboljšati dostavu kisika i hranjivih tvari fetusu (11, 13). Pored povećanja razine glukoze u krvi trudnice i poboljšanja frekvencije fetalnog srca, uočena je pojava anginoznih bolova i hipokalijemije što pokušaj terapije IUZR beta-mimeticima čini neprimjerenim (5).

Znajući da poremećeni koagulacijski procesi i fibrinske naslage u interviloznom prostoru i na površini terminalnih resica mogu biti u vezi s IUZR i nepovoljnim perinatalnim ishodom, očekivao se pozitivan terapijski učinak primjene acetilsalicilne kiseline i heparina što se samo donekle i ostvarilo (13,32). Za sada nema službenog stava struke po tom pitanju, niti važeće smjernice uključuju primjenu tih lijekova (32,46). U izabranim slučajevima i na temelju individualne procjene moguće ih je primijeniti. Vrijeme koje dolazi i istraživanja koja su u tijeku trebali bi u dogledno vrijeme jasnije pozicionirati takvu terapiju u okvirima strogih pravila medicine utemeljene na dokazima.

Porod: Činjenica da kasna fetalna smrt prednjači u perinatalnoj smrtnosti izbor vremena i načina završetka trudnoće dobiva na značaju. Cilj intenzivne perinatalne skrbi trudnica sa IUZR je izbjeći fetalnu patnju hipoksijom u porodu i nakon njega, odnosno poroditi živo i zdravo dijete (4). Kurjak smatra da „sama dijagnoza IUZR sama po sebi nije indikacija za hitan prijevremeni porod fetusa“ obrazlažući to činjenicom kako se asimetrični tip zastoja dijagnosticira tek nakon 30. tjedna trudnoće kada fetus nije dovoljno zreo za ekstrauterini život. Stres povezan sa zastojem rasta, premda potiče ubrzanu maturaciju, ne daje jamstvo za funkcionalnu zrelost pluća ni drugih vitalnih organa što fetus predisponira za razne postpartalne komplikacije (4). Zbog toga se u slučajevima IUZR od 24. do 34. tjedna trudnoće ubrzava maturacija fetalnih pluća kortikosteroidima prema različitim protokolima (23). Uz manju incidenciju RDS tako se smanjuje stopa NEC i intracerebralnog krvarenja, a posljedično i neonatalni pobol i pomor .

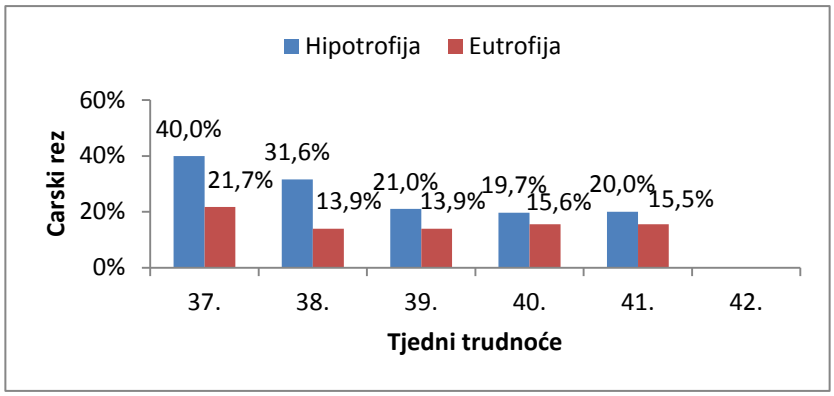
Smanjenju perinatalne smrtnosti je ipak najviše doprinijela fetalna CTG koja je i dalje „zlatni standard“ ocjene fetalne oksigenacije i kondicije (30). Promjene na CTG krivulji se događaju relativno kasno, tek nakon što fetus počne patiti zbog kronične hipoksije (9). Zato CTG zapise „sumnjive na hipoksiju“ treba potvrditi drugim dijagnostičkim metodama; u trudnoći doplerom, brojanjem pokreta i biofizikalnim profilom, a u porodu pH-metrijom ili STAN sistemom nadzora (STAN; *engl.* ST analysis) (25, 29, 40). Dok se kardiotokografski nadzor provodi u svim rodilištima u Hrvatskoj u 95-100% poroda, podatci o uporabi pH-metrije su zabrinjavajući. Mogućnosti da se pretraga izvede postoji u 24 od 29 rodilišta diljem zemlje ali se, kako tvrde Petrović i sur. 2007 godine, ona primjenjuje tek u pet rodilišta (29).

Poznato je kako 60% redukcija cirkulacije u krvnim žilama posteljice (obliteracija krvnih žila) remeti posteljičnu rezervu i mijenja otpor u umbilikalnoj arteriji što najbolje pratimo doplerom (30). Povećani otpor u pupčanoj arteriji odraz je povećanog otpora u posteljici i slabog protoka kroz nju. Nekorigiran dalje dovodi do povećanog otpora u fetalnoj silaznoj aorti kao rezultat periferne vazokonstrikcije prilikom redistribucije krvotoka. U najtežim slučajevima protok potpuno izostaje ili postaje obrnut u dijastoličkoj fazi. Vazodilatacija cerebralnih arterija i centralizacija krvotoka koje zatim uslijede, samo su rezultat pada otpora u središnjoj moždanoj arteriji (11, 27).

Moh i suradnici upozoravaju kako fetalna smrtnost raste 13 puta kod graničnih vrijednosti AFI, a kod teškog oligohidramnia i do 47 puta (47). Medić i suradnici našli su znakovito veću učestalost oligohidramnija u hipotrofične novorođenčadi (2%) u odnosu na eutrofičnu (0,8%) što se podudara sa istaraživanjima Maganna i suradnika (3).

Uočavajući nedostatke svake pojedinačne metode procjene stanja fetusa i njegovog nadzora, Manning i suradnici predložili su uvođenje biofizikalnog profila (BPD). Obzirom da je stopa lažno pozitivnih i negativnih nalaza izrazito niska (po Manningu svega 0,72‰), BFP omogućava ekspektativno vođenje rizične trudnoće u dobi trudnoće koja nije optimalna za porod (3, 11). Isti autori izvještavaju kako putem BPF mogu tri do pet puta češće predvidjeti fetalne komplikacije i rizik smrtnosti nego samim stres testom (28).

Retrospektivno analizirajući trudnice u pulskoj bolnici Belci i suradnici su zaključili da se vrijeme dovršenja trudnoće treba odrediti prema rezultatima antenatalnih testova. Kod trudnoće s navršenih 35 tjedana indikacija za porod može biti i samo jedan ili više patoloških nalaza, a odluka o dovršenju trudnoće s 34 tjedna ili manje se donosi na osnovu fetalnog BFP (35). Rezultati istraživanja kojeg su proveli Medić i suradnici u Splitu istovjetni su rezultatima istraživanjima Van Bulcka i suradnika. Ukazuju na veću učestalost carskog reza u skupini novorođenčadi s IUZR u odnosu na kontrolnu skupinu (27,9% vs. 15,1%) što se povezuje sa činjenicom da uspješnost vaginalnog rađanja ovisi o funkcionalnoj rezervi posteljice. Kako insuficijencija posteljice nerijetko uključuje njenu respiracijsku funkciju logično je da će carski rez biti najbolja opcija, osobito u stanjima vitalne ugroženosti. Hipotrofična novorođenčad se u odnosu na eutrofične u svakoj dobi trudnoće češće rađa carskim rezom nego vaginalnim putem (3).



Slika 5. Usporedba učestalosti carskog reza kod hipotrofične i eutrofične novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split tijekom 2008. i 2009. godine (3).

Uvjeti za primjeren nadzor novorođenčeta: Nije sporno da dijagnoza IUZR, osobito u terminskoj trudnoći i kod ploda čiji biometrijski parametri značajnije odstupaju od standarda, nameće potrebu tretmana u visokospecijaliziranim centrima u kojima postoje neonatološke jedinice intenzivne skrbi. Značajno je da nadzor visokorizičnih trudnoća s IUZR provode najiskusniji porodničari koristeći sve raspoložive dijagnostičke mogućnosti i na način koji je usuglašen s mogućnostima neonatološkog dijela institucije kojoj pripadaju. IUZR je najbolji primjer koji potvrđuje neraskidivu povezanost porodništva i neonatologije. Zajedno sa srodnim strukama, kao što je anesteziologija, pedijatrijska intenzivna medicina, dječja kirurgije i mnoge druge, čine interdisciplinarno jedinstvo koje zovemo perinatologija. Zbog toga je transport *in utero* u opravdanim slučajevima i situacijama majčine dislociranosti nesporno najbolje rješenje i uvijek poželjan i opravdan postupak (4).

Porodu djeteta sa IUZR treba svakako uz primalju i porodničara nazočiti neonatolog. Anesteziološka pomoć je potrebna u slučaju operativnog dovršenja trudnoće, radi ublažavanja porodne boli majke, a ponekad i porodnog stresa novorođenčeta. Multidisciplinaran pristup omogućava porod djeteta primjerene vitalnosti dobrih predispozicija za optimalan daljnji razvoj. Zbog mogućih komplikacija koje prate IUZR, intenzivni nadzor hipotrofičnog novorođenčeta je neophodan prvih dana života (36).

Smještaj novorođenčeta u „babyterm“ ili inkubator olakšava kontinuiranu kontrolu vitalnih funkcija, glikemije, vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Prvih dana

je opravdano i kada je hipotrofično novorođenče bez izrazitih znakova ugroženosti. Intenzivan nadzor omogućava pravovremeno uočavanje odstupanja od normale, kao i mogućnost njihove brze korekcije (36).

Predkoncepcijsko savjetovanje: Poželjno je da predkoncepcijskim savjetovanjem budu obuhvaćene sve žene fertilne dobi koje planiraju trudnoću. Savjetovanje se posebno preporuča ženama s nekom kroničnom bolesti i onima s lošom porodničkom anamnezom (uzastopni pobačaji, niska porođajna težina, prijevremeni porodi, smrtni ishod). Savjetovanje se provodi na nivou primarne ginekološke zdravstvene zaštite, ali i od strane genetičara i kliničara sekundarne i tercijarne razine što ovisi o njihovoj dostupnosti i osnovnoj dijagnozi majke.

Provedena istraživanja vezana uz unapređenje reproduktivnog zdravlja rezultirala su preporukama za sprječavanje lošeg perinatalnog ishoda. Odnose se na predkoncepcijsko uzimanje folne kiseline, cijepljenje protiv rubeole i hepatitisa, kontrolu dijabetesa i hipotireoze, liječenje fenilketonurije, testiranje na HIV, probir i liječenje spolno prenosivih bolesti, kontrolu pretilosti, prestanak pušenja i konzumacije alkohola i droga, korekciju primjene antiepileptika i antikoagulantne terapije, ili početak uzimanja antikoagulanata. Dokazano je da specifične intervencije utječu na poboljšanje perinatalog ishoda (48).

4. ZAKLJUČCI

Pregledom relevantne medicinske literature koja govori o problematici IUZR moguće je zaključiti:

1. IUZR je jedan od vodećih problema suvremene perinatologije sa značajnim udjelom u perinatalnom morbiditetu i mortalitetu.

2. Za fetalan rast podjednako je važan utjecaj genetskog potencijala i potpore za rast.

3. Utjecaj štetnih noksi u ranoj trudnoći i smanjen genetski potencijal za rast su odgovorni za simetričan zastoj rasta koji je karakteriziran proporcionalnim smanjenjem svih organa i organskih sustava, i kada fetus djeluje eutrofično.

4. Asimetričan zastoj je rezultat nedostatne potpore rasta, a obilježen je redukcijom jetrene mase i potkožnog masnog tkiva zbog čega je fetus hipotrofičan i mršav sa smanjenim opsegom trbuha.

5. Patofiziološka osnova IUZR placentne etiologije je odraz loše placentacije sa strukturnim i funkcionalnim promjenama krvnih žila posteljice, što za posljedicu ima slabljenja nutritivne, a naknadno i respiratorne funkcije posteljice.

6. Hipoksija je vodeće patoanatomsko intrauterino zbivanje kod IUZR, a redistribucija krvotoka fiziološki kompenzacijski odgovor fetusa.

7. Produljena hipoksija aktivira mehanizam poštede mozga ili „brain sparing efect“.

8. Zakiseljavanje krvi je produkt anaerobnog metabolizma i vodi u značajnu acidozu.

9. Praćenje fetalnog rasta fizikalnim metodama i ultrazvukom potrebno je u svakoj trudnoći, a optimalan nadzor ugroženog fetusa nije moguć bez kardiotokografije, biofizikalnog profila i doplera.

10. Za dijagnozu IUZR neophodna je precizno određena dob trudnoće.

11. Terapija IUZR temelji se na mirovanju i liječenju majčine hipertenzije i/ili neke druge osnovne bolesti.

12. Za povoljan perinatalni ishod presudna je odluka o izboru najmanje rizičnog vremena i načina dovršenja trudnoće.

13. Novorođenče sa IUZR je izloženo hipoglikemiji, hipotermiji, NEC, policitemiji, RDS i hiperbilirubinemiji, a u daljnjem životu ima povećane izglede za razvoj kroničnih kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti.

Ovaj rad daje pregled problematike IUZR. Upućuje na potrebu daljnjeg razvoja dijagnostike, kao i na nužnost iznalaženja terapijskih mogućnosti u ovog sindroma.

5. SAŽETAK

Dosadašnja istraživanja ukazuju na IUZR kao jedan od najčešćih poremećaja u trudnoći i ozbiljan problem suvremene perinatologije. Uzrokuje velik perinatalni morbiditet i mortalitet. U nerazvijenom svijetu najčešće nastaje zbog majčine pothranjenosti, dok u optimalnim životnim uvjetima prednjače uteroplacentarni čimbenici zastoja rasta.

Uredan rast fetusa, dobra oksigenacija i primjerena maturacija preduvjeti su dobrog perinatalnog ishoda što upućuje na potrebu kontinuiranog nadzora svih trudnoća, poglavito rizičnih. Razvoj medicinske tehnologije omogućio je praćenje fetalnog rasta i razvoja ultrazvukom te ga učinio mjerljivim, a praćenje ugroženih trudnoća upotpunio kardiotokografijom, biofizikalnim profilom i doplerom. Kontinuiranim praćenjem trudnoće moguće je uočiti slabljenja nutritivne, a zatim i respiratorne funkcije posteljice, kao i aktivaciju kompenzacijskih mehanizama fetusa. Pogoršanje protoka kroz pupčane arterije vodi u hipoksiju što je osnovno patološkoanatomsko zbivanje. Progresija hipoksije može dovesti do sloma kompenzacijskih mehanizama fetusa.

Intenzivnim perinatalnim nadzorom procjenjuje se uhranjenost fetusa i njegova oksigenacija kako bi se pravovremeno mogle uočiti naznake ozbiljnih poremećaja. Prioritet je spriječili neželjene posljedice hipoksije na nezreli mozak fetusa, fetalni metabolizam i na druge organe i organske sustave. U tom cilju razumno je donijeti odluku o dovršenju trudnoće prije nego nastupe nepovratna oštećenja.

6. SUMMARY

Former researches indicate IUGR as one of the most common disorders during the pregnancy and as a serious problem of modern perinatology. It causes great perinatal morbidity and mortality. In the underdeveloped word it often appears because of mother's malnutrition, while in optimal living conditions uteroplacental factors of intrauterine growth dominate.

Normal fetal growth, good oxygenation and adequate maturation are preconditions for a good perinatal outcome, what indicates on the need for continuous supervision of all pregnancies, especially high risk ones. The development of modern technology enabled monitoring of fetal growth and development by ultrasound, it made it measurable, and completed the monitoring of endangared pregnancies with biophysical profile and doppler. Continuous monitoring makes it possible to notice the weakening of nutritional, and afterwards the respiratory function of the placenta, as well as the activation of compensatory mechanism of the fetus. Determination of the flow trough umbilical arteries leads to hypoxia, which is basic pathological process. Progression of hypoxia can lead to the breakdown of compensatory mechanisms.

The nutrititional status of the fetus and its oxygenation is estimated by intensive perinatal surveillance, so that indications of serious disorders could be noticed on time. As the priority is to prevent undesirable consequences of hypoxia on immature brain of the fetus, fetal metabolism and other organs and organic systems, it is reasonable to make a decision about trmination of pregnancy before new irreversible damages appear.

7. LITERATURA

1. Habek D. Dugoročne posljedice nepovoljnih perinatalnih zbivanja. Zbornik radova. Zavod za znanstveno istraživački i umjetnički rad. Bjelovar. 2013;7, str. 1-17.2.
2. Prodan M, Brnčić-Fischer A, Finderle A, Petrović O. Klinički značaj i nadzor visokorizičnih trudnoća. Medicina. 2005;42(41):37-48.
3. Medić N, Roje D, Jerić M, Low A, Meštrović Z, Vulić M. Porođaji hipotrofične novorođenčadi u splitskom rodilištu. Gyneacol Perinatol. 2012;21(2):45-49.
4. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast U: Kurjak A i sur.(ur): Ginekologija i perinatologija. Tonimir. Varaždinske toplice. 2003. str. 259-78.
5. Kurjak A. Fetus kao pacijent. Naprijed: Zagreb. 1991.
6. Bljajić D. Fetalni rast. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 101-105.
7. Dražančić A. Fetalni rast, krivulja fetalnog rasta. U: Knjiga predavanja. Stručni poslijediplomski studij iz perinatologije. Medicinski fakultet. Zagreb. 1998; str.175-179.
8. Dražančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. Gynaecol Perinatol. 2009;18(1):1-12.
9. Kurjak A. Ultrazvučni pregled u ranoj trudnoć. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str 151-156.
10. Mardešić D. Rast i razvoj U: Mardešić D. i sur. (ur) Pedijatrija. 7. dop.izdanje. Školska knjiga. Zagreb. 2003; str. 25-47.
11. Kurjak A. Zastoj u rastu fetusa. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str.351-357.
12. Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice. U: Dražančić A. (ur) Porodništvo. Školska knjiga. Zagreb. 1994; str.120-133.
13. Šimić Klarić A. Povezanost dinamike rasta opsega glave i neurorazvojnih poremećaja predškolske djece rođene nakon intrauterinog zastoja rasta (disertacija). Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Zagreb. 2012.

14. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice-prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 63-67.
15. Rodin U. Perinatalni mortalitet, fetalna smrtnost i maternalni mortalitet. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 3-13.
16. Kurjak A, Matijević R, Kos M. Intrauterini zastoj u rastu. U: Kurjak A. i sur. (ur) Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Art studio Anzinović. Zagreb. 2000; str. 374-87.
17. Dražančić A. Abnormalni fetalni rast. U: Dražančić A.i sur.(ur) Porodništvo. Školska knjiga. Zagreb. 1999; str. 268-73.
18. Ivanišević M, Bljajić. Ljekovi u trudnoći. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 555-569.
19. Ilijić M, Krpan M, Ivanišević M, Đelmiš J. Utjecaj pušenja tijekom trudnoće na rani i kasni razvoj djeteta. Gynaecol Perinatol 2006;15(1):30-36.
20. Frković A. Utjecaj okoliša na perinatalna zbivanja. U: Knjiga predavanja. Stručni poslijediplomski studij iz perinatologije. Medicinski fakultet. Zagreb. 1998; str. 218-234.
21. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A. Intrauterine restriction (IUGR). J. Perinat. Med. 2008;36:277-281.
22. Starčević M. Rani neurološki ishod novorođenčadi s IUZR (disertacija). Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Zagreb. 2012.
23. Kuvačić I, Lovrić-Gršić H. Fetalna maturacija. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 97-100.
24. Škrablin S. Razvoj posteljice. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str.82-89.
25. Kupešić S. Doplerska mjerenja u trudnoći. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str.169-174.
26. Grivell R, Dodd J, Robinson J. The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. Best Pract Clin Obstet Gyneacol. 2009 Dec;23(6):795-907 .
27. Dražančić A. Plaentarna insuficijencija. Nadzor ugroženog fetusa U: Dražančić A. i sur.(ur) Porodništvo. Školska knjiga. Zagreb. 1994; str. 257-267.

28. Podobnik M. Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini. U: Grupa autora. Knjiga predavanja. Međunarodni poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja liječnika 1. kategorije. Klinika KB Merkur , Klinika KB Petrova. Zagreb 2000; str.58-62.
29. Petrović O, Sindik N, Marić M, Mahulja-Stamenković S. Kardiotokografija i pH-metrija u prognozi perinatalnog ishoda. Gyneacol Perinatal 2010;19(2):73-78.
30. Kuvačić I, Banović V. Nadzor nad djetetom u porođaju. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 194-200.
31. Petrović O. Biofizikalni profil. U: Kurjak A. i sur.(ur) Ginekologija i perinatologija. Tonmir. Varaždinske toplice. 2003; str.350-359.
32. Čuržik D, Hrgović Z, Bukumira D. Rubin M. Kalajžić T. Mogućnosti liječenja intrauterinog zastoja rasta. Gyneacol Perinatol. 2000;9(suppl 2.):31-38
33. Leganović M. Utjecaj intrauterinoig zastoja u rastu na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju u odrasloj dobi (disertacija). Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Zagreb. 2011
34. Galjaard S, Devlieger R, Van Assche FA. Fetal growth and developmental programming. J Perinat Med 2013; 41:101-5.
35. Belci D, Zoričić D, Perkov T, Milevoj-Ražem, Žužek A, Rogulj G. Antenatalni testovi i ishodi trudnoća s teškim zastojem fetalnog rasta koje su prijevremeno dovršene elektivnim carskim rezom - iskustva Opće bolnice Pula. Glasnik pulske bolnice. 2008;5(5):98-103.
36. Antočić Furlan I. Hipotrofično i hipertrofično novorođenče. Pediatr Croat. 2011;55 (supl 1): 205-209.
37. Kuvačić I, Škrablin S. Rast djeteta, krivulje rasta, zastoj u rastu djeteta. U: Knjiga predavanja. Stručni poslijediplomski studij iz perinatologije, Medicinski fakultet, Zagreb, 1998; str. 238-242.
38. Imdad A, Yakoob MY, Saddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriuction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a sistematic rewiev with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. BMC Public Health. 2011;11(supl 3):S1.

39. Tahirović H. Postnatalni rast djece intrauterino zaostala rasta i male porođajne težine i/ili dužine u odnosu na gestacijsku dob. Paeditar Croat. 2003;47:121-30.
40. Dražančić A. Kardiotokografija-njeni dosezi i pretkazljivost. Gyneacol Perinatal. 2006;15(2):71-81.
41. Zakanj Z, Miletić T. Utjecaj porodne težine i kasnije mase djeteta na pojavu hipertenzije u odrasloj dobi. Gineacol Perinatol. 2002;11(3):119-122
42. Romero R. The child is father of the man. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(8):636-9.
43. Podobnik M. Pregled u ranoj i uznapredovaloj trudnoći. U: Kuvačić I. Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009, str.118-124.
44. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M., Aračić N, Vučinović M. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu. Gyneacol Perinatol. 2005;14(2):69-74.
45. Gruenwald P. Fetal Growth as an Indicator of Socioekonomic Change. Public health reports. 1968;83(10):867.
46. Husar D, Đelmiš J. Trombofilija i njezin utjecaj na ishod trudnoće. Gyneacol perinatal. 2008;17(3):150-156.
47. Moh W. Graham JM, Wadhawan I, Sanchez-Lara PA. Exstrincis Factors Influencing Fetal Deformations and Intrauterine Growth Restriction. Journal of Pregnancy. 2012.

8. ŽIVOTOPIS

Margarita Čuljak

Datum i mjesto rođenja: 03.06.1965. u Splitu

Adresa stanovanja: Kneza Domagaoja 27, Baška Voda

Telefon : 091 159 1420

Elektronska poša: gita.culjak@gmail.com

Obitelj: suprug, troje djece

Obrazovanje:

1971.-1979. Osnovna škola „Bariša Granić Meštar“ u Baškoj Vodi

1979.-1981. Srednjoškolski obrazovni centar u Makarskoj

1981.-1983. Zdravstveni obrazovni centar Split, smjer Primaljstvo

2011.-2014. Sveučilišni studij u Splitu, Odsjek zdravstvenih studija, smjer Primaljstvo

2014. Završni rad na temu „Intrauterini zastoj rasta (IUZR) kao klinički problem“ pod mentorstvom prof. prim. dr. sc. Damira Roje

Zaposlenje:

1984.-2003. zaposlena u Rodilištu DZ „Rato Antunović“ u Makarskoj

2003.-2010. zaposlena u Rodilištu DZ SDZ u Makarskoj

2011.-2013. zaposlena u DZ SDZ, pri HMP u Splitu, Ispostava Makarska

Od 2013. zaposlena u Ginekološkoj ordinaciji DZ SDZ u Omišu

Vještine:

Služi se engleskim jezikom