



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Radmila Đ. Mileusnić-Milenović

**ULTRAZVUČNI NALAZ NA MOZGU NOVOROĐENČADI
SA INTRAUTERUSNIM ZASTOJEM U RASTU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2022.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Radmila Đ. Mileusnić-Milenović

**ULTRASOUND FINDING OF THE BRAIN IN NEWBORNS
WITH INTRAUTERINE GOWTH RESTRICTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2022

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Ljiljana Pejčić
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Naslov: **ULTRAZVUČNI NALAZ NA MOZGU NOVOROĐENČADI
SA INTRAUTERUSNIM ZASTOJEM U RASTU**

Rezime:

Intrauterusni zastoj u rastu je povezan sa povećanim morbiditetom i mortalitetom novorođenčadi, sa neurorazvojnim poremećajima u detinjstvu, kao i sa pojavom bolesti u adultnom periodu. Cilj ovog istraživanja je analizirati ultrazvučni nalaz na mozgu novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu. Takođe, utvrditi da li postoji razlika u ultrazvučnom nalazu između novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu i kontrolne grupe koju čine novorođenčad sa adekvatnim intrauterusnim rastom. U prospektivnoj analizi ispitano je 100 novorođenčadi od 32 do <39 gestacionih nedelja: 70 sa intrauterusnim zastojem rasta i 30 kao kontrolna grupa. Ultrazvučna analiza je obavljena dva puta, tokom prva 3 dana i od 7 do 10 dana. Analizirani su: veličina bočnih komora, periventrikularna ehogenost i pojava periventrikularne leukomalacije, prisustvo intracerebralnih hemoragija, indeks rezistencije, ciste, septum pelucidum i korpus kalozum, pojava atrofije mozga, prisustvo septi i kalcifikata. Ultrazvučnom analizom mozga novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu, detektovane su sledeće promene idući od najčešćih ka najređim: periventrikularna hiperehogenost, promene indeksa rezistencije, periventrikularna-intraventrikularna hemoragija, promene ventrikularnog indeksa, periventrikularna leukomalacija, promene talamo-okcipitalne distance, ciste u horioidnim pleksusima, hemoragija u horioidnim pleksusima, promene u visini prednjih rogova bočnih komora, subependimalne ciste, nedostatak pelucidnog septuma. Upoređujući grupu novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu sa kontrolnom grupom utvrdili smo da postoji statistička razlika između ove dve grupe i to: a) periventrikularna hiperehogenost, promene indeksa rezistencije i prisustvo periventrikularne-intraventrikularne hemoragije su, u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu bile prisutne sa visoko statistički značajnom razlikom ($p < 0.001$) u odnosu na kontrolnu grupu, b) promene vetrikularnog indeksa i periventrikularna leukomalacija su, u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu bile prisutne sa statistički značajnom razlikom u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.01$ i $p < 0.05$), c) razlike u veličini prednjih rogova bočnih komora i talamo-okcipitalne distance, prisustvu cisti u horioidnim pleksusima, hemoragije u horioidnim pleksusima, subependimalnih cisti i nedostatku pelucidnog septuma nisu bile prisutne između ispitivanih grupa ($p > 0.05$). Razlike u prisustvu promena na mozgu u celini, u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu bile su prisutne sa visoko statistički značajnom razlikom ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu.

Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Pedijatrija, neonatologija
Ključne reči:	novorođenčad, restrikcija rasta, ultrazvuk mozga
UDK:	612.82:616-073-053.31(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 660 Pedijatrija, medicina
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Prof. Ljiljana Pejčić, Ph.D.
University of Niš, Faculty of Medicine

Title: **ULTRASOUND FINDING OF THE BRAIN IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION**

Intrauterine growth restriction is associated with increased neonatal morbidity and mortality, childhood neurodevelopmental disorders, and the onset of illness in adulthood. The aim of this study is to analyze the ultrasound findings on the brain of infants with intrauterine growth restriction. Also, determine if there is a difference in ultrasound findings between infants with intrauterine growth restriction and a control group comprised of infants with adequate intrauterine growth. In a prospective analysis, 100 infants from 32 to <39 gestational weeks were examined: 70 with intrauterine growth restriction and 30 as a control group. Ultrasound analysis was performed twice, during the first 3 days and from 7 to 10 day. Lateral ventricles size, periventricular echogenicity and occurrence of periventricular leukomalacia, presence of intracerebral hemorrhages, resistance index, cysts, septum pelucidum and corpus callosum, occurrence of brain atrophy, presence of septa and calcifications were analyzed.

Cranial ultrasound of intrauterine growth restricted neonates revealed the following changes, from the most common to the most rare: periventricular hyperechogenicity, resistance index changes, periventricular-intraventricular hemorrhage, ventricular index changes, periventricular leukomalacia, thalamo-okcipital distance changes, choroid plexuses cysts, choroid plexus hemorrhage, anterior horn width changes, subependymal cysts, pelucid septum lack. Comparing the two groups we found the next statistical difference: a) periventricular hyperechogenicity, resistance index changes and presence of periventricular-intraventricular hemorrhage were present in the group of intrauterine growth restricted neonates with a highly statistically significant difference ($p < 0.001$) compared to the control group, b) changes in the ventricular index and periventricular leukomalacia, were present in the group of intrauterine growth restricted neonates with a statistically significant difference compared to the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.05$), c) differences in the frontal horn size and thalamo-occipital distance, presence of choroid plexus cysts, choroid plexuses hemorrhage, subependymal cysts, and pelucid septum lack were not present between the studied groups ($p > 0.05$). Differences in the presence of changes in the brain as a whole, in the group of intrauterine growth restricted neonates were present with a highly statistically significant difference ($p < 0.001$) compared to the control group.

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Pediatrics, neonatology

Key Words:

UDC:

CERIF
Classification:

Creative
Commons
License Type:

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. **Prof. dr Jelena Vojinović**, predsednik i član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
2. **Prof. dr Ljiljana Pejčić**, mentor i član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
3. **Prof. dr Zoran Radovanović**, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
4. **Prof. dr Miloš Ješić**, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. **Prof. dr Slobodan Obradović**, član, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Datum odbrane: _____

Posvećeno mojoj Mariji

Zahvalnica

Najtoplije zahvaljujem:

Prof. dr Ljiljani Pejčić, mom mentoru, koja na mom profesionalnom putu nije bila samo mentor i učitelj, već i prava podrška i pravi prijatelj.

Članovima komisije, prof. dr Jeleni Vojinović, prof. dr Zoranu Radovanoviću, prof. dr Milošu Ješiću, prof. dr Slobodanu Obradoviću i prof. dr Saši Živiću, na angažovanju i pomoći.

Prof. dr Borislavu Kamenovu na pomoći vezanoj za doktorske studije, kao i na znanju i iskustvu koje je nesebično delio sa kolegama.

Dr Gordani Antonić, mom najvećem učitelju iz oblasti ultrazvuka mozga.

Medicinskim sestrama ultrazvučnog kabineta Instituta za neonatologiju, Branki Makaji i Gordani Pajić, za svu pomoć koju su pokazale tokom praktične izrade ove teze.

Dipl. ing. Miletu Ranđeloviću na tehničkoj podršci.

Mojoj kćerki, Mariji, na tehničkoj i moralnoj podršci, kao i svojoj ljubavi koju je pružila tokom trajanja doktorskih studija.

Prim. dr Aleksandru Milenoviću, mom velikom učitelju.

Mojim roditeljima, Milici i Đorđu, kao i mojoj sestri Srbislavi, zetu Milutinu i sestričini Milici za svu ljubav i podršku.

4. REZULTATI	28
4.1. Demografski podaci	28
4.2. Rezultati ultrazvučne analize	34
4.2.1. Veličina bočnih moždanih komora	34
4.2.2. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija.....	36
4.2.3. Hemoragija u horioidnim pleksusima.....	39
4.2.4. Hemoragija u cerebrumu, bazalnim ganglijama i cerebelumu	40
4.2.5. Periventrikularna ehogenost i perivetriularna leukomalacija	40
4.2.6. Indeks rezistencije	46
4.2.7. Cistične promene	48
4.2.8. Kongenitalne anomalije	51
4.2.9. Uvećanje subarahnoidalnog prostora.....	52
4.2.10. Atrofija mozga	52
4.2.11. Septiranost bočnih komora	52
4.2.12. Kalcifikati	52
4.2.13. Prisustvo pozitivnih ultrazvučnih nalaza u celini	52
5. DISKUSIJA	54
6. ZAKLJUČCI	69
7. LITERATURA	70
Biografija autora.....	95

LISTA SKRAĆENICA

ACA	arterija cerebri anterior
ACM	arterija cerebri media
IGF	insulin-like growth factor
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein
IHP	interhemisferična pukotina
IL	interleukin
IR	indeks rezistencije
ITM	indeks telesne mase
IUZR	intrauterusni zastoj u rastu
KP	kasno pretermimska
RT	rano termimska
OG	obim glave
PI	ponderalni indeks
PVE	periventrikularna ehogenost
PVH-IVH	periventrikularna-intraventrikularna hemoragija
PVL	periventrikularna leukomalacija
SAP	subarahnoidalni prostor
SKP	sinokortikalni prostor
TD	telesna dužina
Th	T helper
TM	telesna masa
TOD	talamo-oksipitalna distanca
TORCH	Toxoplasma Gondii, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes virus
TV	telesna visina
UP	umereno pretermimska
VI	ventrikularni indeks
VPRBK	visine prednjih rogova bočnih komora

1. UVOD

1.1. Intrauterusni zastoj u rastu

Intrauterusni zastoj u rastu (IUZR) predstavlja rast fetusa koji je manji od njegovog potencijala rasta. Zapravo, tačno značenje IUZR predstavlja zastoj prethodno normalnog rasta fetusa (1).

Od ukupnog broja živorođene novorođenčadi, 11% je rođeno prevremeno, u rasponu od 5% u nekim zemljama Evrope do 18% u nekim zemljama Afrike. Najveći broj prevremeno rođene dece (više od 60% preterminske novorođenčadi) se rodi u Južnoj Aziji i Sub-Saharskoj Africi (2, 3).

Poslednjih decenija, u razvijenim zemljama, zapažen je negativan trend nataliteta ali, prisutno je povećanje rađanja dece ispod 40 gestacijskih nedelja. Shapiro-Mendoza C i saradnici objavljuju da je od ukupnog broja novorođenih prevremeno, 72% rođeno kasno prevremeno i 12% umereno prevremeno (4).

U studiji Sengupte S i saradnika navodi se da su od 33 488 živorođenih novorođenčadi, 27.0% novorođenčadi rano terminska novorođenčad (5).

I pored toga što se rizik od mortaliteta smanjuje sa povećanjem gestacijskog uzrasta, kasno preterminska i rano terminska novorođenčad pokazuju veći stepen morbiditeta i mortaliteta, kao i veći rizik od invaliditeta u detinjstvu u odnosu na decu rođenu u terminu. Iako mortalitet i morbiditet nisu isti kod novorođenčadi većeg gestacijskog uzrasta, Shapiro-Mendoza C i saradnici navode da se morbiditet novorođenčadi povećava dvostruko za svaku nedelju manje od 38. gestacijske nedelje (4).

Incidencija IUZR, takođe, varira i kreće se u rangu od 14 do 20 miliona godišnje u zemljama u razvoju. I pored toga što ne predstavljaju sinonime, termini IUZR i novorođenče malo za datum se u literaturi često preklapaju. Iako je uobičajeno da se termini simetrični i asimetrični zastoj rasta koriste u kontekstu IUZR, u studijama se i novorođenčad mala za datum klasifikuju na ovaj način (6).

1.2. Uzroci intrauterusnog zastoja u rastu

IUZR može biti uzrokovan majčnim, placentarnim i fetalnim faktorima.

A. Majčini faktori (7–17):

- Godine majke (manje od 16 i više od 35)
- Etnička pripadnost
- Težina i visina majke pre trudnoće: indeks telesne mase (ITM) manji od 20, težina manja od 45 kg i veća od 75 kg
- Asistirana reprodukcija
- Paritet
- Prethodno dete malo za datum
- Nizak socioekonomski status
- Loša nega tokom trudnoće
- Hronične bolesti
- Infekcije
- Neki lekovi i izloženost toksičnim supstancama
- Genetski faktori majke: mutacija gena za trombofiliju, niska ekspresija leptina, prekomerna ekspresija endotelina-1, prekomerna ekspresija visfatina, visok nivo solubilnog e-selektina, itd.

B. Placentarni faktori (18–32):

- Težina placente (ispod 350 grama)
- Vaskularne anomalije placente
- Placentarna disfunkcija
- Infekcije placente
- Hronične inflamacije placente
- Abrupcija placente
- Multipne gestacije
- Genetski placentarni faktori: slaba ekspresija placentarnog factora rasta, epidermalni factor rasta, slaba ekspresija placentarnog inzulinu sličnog faktora rasta 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), prekomerna ekspresija placentarnog inzulinu sličnog faktora rasta 2 (IGF-2), prekomerna ekspresija trofoblastične mikro RNK, itd.

C. Fetalni faktori (33–38):

- Hromozomske anomalije
- Kongenitalne infekcije
- Kongenitalne malformacije
- Multiple gestacije
- Metaboličke bolesti
- Genetske bolesti
- Genetski uzroci: povećani nivoi proteina S100B, delecija IGF-1, nizak azot-oxid, mutacije koje smanjuju funkciju IGF-2 receptora, itd)

1.3. Regulacija rasta i razvoja ploda

Rast i razvoj fetusa se, od začetka do rođenja, odvija u nekoliko faza. Prva, hiperplastična faza, se odigrava u embrionalnom i ranom fetalnom periodu kada dolazi do povećanja ukupnog sadržaja DNK u ćelijama. Nakon toga sledi hipertrofično-hiperplastična faza kada se povećava i broj ćelija ali i veličina tkiva i organa, dok je završna faza hipertrofična faza kada se povećava veličina ćelija.

Da bi se ovi procesi odvijali adekvatno neophodni su adekvatan zdravstveni status majke, dobra uteroplacentarna funkcija i adekvatan genetski potencijal ploda.

I dok je postnatalni rast regulisan prvenstveno dejstvom hormona rasta, tireoidnih hormona i glukokortikoida, glavni činioci fetalnog rasta i razvoja su nešto drugačiji. Najvažniji hormon rasta fetusa je inzulin i njegov efekat se ostvaruje naročito u kasnijoj fazi gestacije. On se može detektovati u pankreasu fetusa oko 8, a u fetalnoj plazmi posle 12. nedelje gestacije. Inzulin stimuliše sintezu proteina i omogućava depoziciju masti fetusa i depoa glikogena (39).

Pored inzulina glavni uticaj tokom fetalnog rasta i razvoja imaju faktori rasta slični inzulinu, IGF-1 i IGF-2 (40).

Njihov efekat se ostvaruje autokrino, parakrino i endokrino i nivoi u serumu dobro koreliraju sa veličinom fetusa i novorođenčeta (41).

Ovi faktori rasta tokom fetalnog perioda svoj efekat mogu ostvarivati direktno, bez učešća hormona rasta, a mogu se detektovati u plazmi fetusa još pre 15. nedelje gestacije (42).

Modulacija dejstava faktora rasta se ostvaruje preko vezujućih proteina tzv. IGF-binding proteins (IGFBP) koji mogu smanjiti dostupnost IGF fetalnim tkivima i čiji su nivoi obrnuto proporcionalni porođajnoj težini, a smanjena dostupnost nutrijenata fetusu povećava nivo IGFBP-1 (43).

Tiroksin utiče na iskorišćavanje kiseonika, oksidaciju glukoze i obezbeđivanje energije za rast fetusa, kao i na nivo IGFBP-1 u cirkulaciji i tkivima (44).

Glukokortikoidni hormoni utiču na razvoj i maturaciju fetalnih organa (glukoneogeneza, sinteza hemoglobina, ekspresija digestivnih enzima, adrenalna funkcija, itd) (45).

Hormon rasta, jedan od najvažnijih faktora rasta postnatalno, je detektovan u fetalnoj cirkulaciji u 12. nedelji gestacije ali, njegovi efekti su slabije izraženi tokom fetalnog perioda (46).

Pored ovih hormona, mnogi drugi faktori rasta utiču na normalan intrauterusni rast i razvoj. Transformišući factor rasta- α utiče na angiogenezu, nervni factor rasta na mitozu gangliona i glijalnih ćelija, epidermalni factor rasta na ektodermalne i mezodermalne structure, vitamin D na koštani sistem. Sve je više informacija o uticaju leptina, hormona koji se proizvodi u humanoj placenti, masnom tkivu i gastrointestinalnom epitelu i koji je u pozitivnoj korelaciji sa telesnom masom na rođenju (47).

U regulaciji normalnog intrauterusnog rasta fetusa značajnu ulogu ima placenta. Pored uloge u regulaciji preuzimanja hranljivih materija, kiseonika i vode, od esencijalnog značaja su i njena endokrini i imunska funkcija. Nakon involucije ovarijalnih polnih hormona, produkcija estrogena i progesterona nastalih u placenti se povećava eksponencijalno tokom trudnoće. Takođe, dolazi do progresivnog povećanja prolaktina iz decidue i humanog horionskog somatomotropina (humani placentarni laktogen) koji je sličan hormonu rasta, i čije niske koncentracije mogu biti povezane sa intrauterusnim zastojem u rastu (48).

Humani placentarni hormon rasta koji se sintetisuje u citu i sinciotrofoblastu još pre 5. nedelje gestacije i povećava se do kraja trudnoće, predstavlja jedan od ključnih regulatora majčinog IGF-1. Ovaj hormon stimuliše glukoneogenezu, lipolizu i anabolizam u tkivima majke utičući na fetalni rast (49).

Plazma protein-A udružen sa trudnoćom se sekretuje u decidui i njegov smanjen nivo u cirkulaciji majke tokom trudnoće može biti udružen sa povećanim rizikom od IUZR (50).

Za normalan razvoj ploda neophodni su adekvatan imunski sistem majke, posteljice i samog ploda. Sve je više informacija koje objašnjavaju mehanizme imunskog karaktera koji utiču na pojavu ne samo intrauterusnog zastoja u rastu već i mnogih drugih poremećaja tokom trudnoće kao što su pobačaji, prematuritet, preeklampsija i eklampsija. Tip imunskog odgovora u trudnoći je definisan hormonima, citokinima, antitelima, proteinskim faktorima placente, prostaglandinima, kao i specifičnostima u ekspresiji antigena molekula glavne histokompatibilnosti na posteljičnim tkivima. Smatra se da regulacija T helper (Th) limfocita, Th1 i Th2 odgovora koja podrazumeva stimulaciju Th2 i supresiju Th1 odgovora predstavlja osnovu gravidarne imunoregulacije i da na ove procese utiču genetska predisponiranost, mikrobiološki činioci, oksidativni stress, greške u razvijanju Th2 odgovora, deficijencija interleukina (IL)-10, sekrecija aberantnih izoformi IL-10, slaba ekspresija humanog leukocitnog antigena G na trofoblastu, povećana sekrecija proinflamatornih citokina, itd. I dok postoji dosta istraživanja na temu citokina i prevremenog rođenja, mnogo je manji broj studija na temu veze citokina i IUZR (51–53).

U toku rane faze embriogeneze, poremećaji ishrane majke mogu izazvati insuficijenciju implantacije ili spontane pobačaje. Nakon toga, u fetalnoj fazi, pothranjenost može oštetiti morfogenezu i dovesti do razvojnih poremećaja različitog intenziteta. Tako, pothranjenost može uticati na sve faze fetalnog razvoja, a naročito na specifični razvojni period, “kritični prozor”, koji predstavlja period organogeneze i razvoja centralnog nervnog sistema, kada ishrana i interakcija gena i nutricije mogu oštetiti DNK sintezu, ćelijsku proliferaciju, signalizaciju, diferencijaciju, migraciju i, mogu izvršiti “imprint” ekspresije specifičnih gena i uticati na organizam tokom života (54).

Jedno od objašnjenja vezanih za interakciju nutritivnog statusa majke i ekspresije placentalnih hormona je to da epigenetska regulacija ekspresije placentalnog hormona rasta i kortikosteroidnih hormona može uticati na kritične hormone rasta fetusa kao što su insulin ili IGF-1. Placentalni hormon rasta je u korelaciji sa IGF-1 tako što redukcija ekspresije placentalnog hormona rasta redukuje lipolizu i cirkulišući IGF-1. S druge strane, povećana ekspresija kortikosteroida indukuje lipolizu i povećava majčin IGF-1. Ovi mehanizmi utiču na dostupnost majčinih nutrijenata i/ili direktno na replikaciju i rast fetalnih tkiva (55–57).

1.4. Dijagnoza IUZR

A. Antenatalna dijagnoza IUZR

Antenatalna dijagnoza IUZR podrazumeva ispitivanje riziko faktora prisutnih kod majke, antropometrijska merenja majke i analizu njenog nutritivnog statusa, kao i određena ispitivanja fetusa: određivanje gestacijskog uzrasta, kardiografsko ispitivanje, merenje antropometrijskih parametara fetusa (dužina femura, obim glave, biparijetalni dijametar, obim abdomena), ultrazvučnu analizu krvnih sudova primenom Doplera, laboratorijske analize (58–60).

Dijagnoza kasnog IUZR (u trećem trimestru trudnoće) je otežana zbog velike varijabilnosti fetalnih parametara rasta vezanih za krivulje rasta (61, 62).

B. Postnatalna dijagnoza IUZR

Dijagnoza IUZR se najčešće postavlja antenatalno. U slučajevima kada nema antenatalne dijagnoze IUZR se može detektovati jedino na rođenju. Ova, rana detekcija je od velike važnosti zbog povećanog mortaliteta i morbiditeta novorođenčadi sa IUZR, kao i prevencije poremećaja koji se mogu javiti i kasnije u životu (63).

Postnatalna dijagnoza IUZR podrazumeva sledeća ispitivanja (64, 65):

- a) Standardna merenja koja podrazumevaju merenje telesne mase (TM), telesne dužine (TD) i obima glave (OG) na rođenju
- b) Procena uhranjenosti određivanjem ponderalnog indeksa (PI - indikatora telesne proporcije koji kvantifikuje disocijaciju težine i dužine), određivanjem indeksa telesne mase (ITM), merenjem debljine potkožnog tkiva, merenjem obima sredine nadlaktice, primenom Clinical Assessment of Nutritional Status (CANS - scoring sistem)
- c) Kompletan fizikalni pregled novorođenčeta kada se mogu uočiti mnogobrojne kliničke manifestacije neadekvatne ishrane. U karakterističnim slučajevima IUZR novorođenče ima redukovano potkožno masno tkivo, abdomen je skafoidan, koža je suva, hrapava, liči na pergament, lako se deskvamira i deluje kao da je velika za telo. Nokti, koža i umbilikalna vrpca deluju tanje nego uobičajeno, a mogu biti i žuto-zeleno obojeni ukoliko je došlo do intrauterusne eliminacije mekonijuma. Verniks kazeoza je često redukovano ili nedostaje. Prsti su dugi, šake izgledaju veće u odnosu na ostale delove tela. Izraz lica je opisan kao "ozbiljna, stara osoba". Kranijalne suture su široko otvorene, prednja fontanela veća nego što se očekuje. Hrskavica ušnih školjki je redukovana ili nedostaje. Tkivo dojki je redukovano. Genitalije izgledaju

nezrelo. Ova novorođenčad imaju i specifične bihevioralne karakteristike: abnormalan ciklus spavanja, snižen mišićni tonus, snižene reflekse, sniženu aktivnost.

1.5. Klasifikacija IUZR

Postoje dva tipa IUZR (66):

- a) simetrični zastoj u rastu – nastaje u prvom tromesečju trudnoće i karakteriše se malom telesnom masom, malom telesnom dužinom i malim obimom glave na rođenju;
- b) asimetrični zastoj u rastu – nastaje u drugom ili trećem trimestru trudnoće i karakteriše se malom telesnom masom na rođenju ali normalnim obimom glave.

Sve češće se u literaturi opisuje i treći, mešoviti tip IUZR koji nastaje kada se na rani tip zastoja nadovežu uzroci kasnijeg IUZR i klinički se može manifestovati kao kombinacija simetričnog i asimetričnog zastoja u rastu.

1.6. Komplikacije IUZR

IUZR je povezan sa velikim brojem ranih komplikacija koji ga svrstavaju u sam vrh uzroka neonatalnog morbiditeta i čak na drugo mesto uzroka smrti novorođenčadi, kao i kasnih komplikacija koje utiču na zdravstveni status ne samo tokom detinjstva već i kasnije, u adultnom period. Tu spadaju (65, 67, 68):

- a) intrauterusna smrt fetusa
- b) perinatalna asfiksija, aspiracija mekonijuma, plućna hemoragija,
- c) poremećaji termoregulacije
- d) metabolički poremećaji: hipoglikemija, hipokalcemija, poremećaji lučenja inzulina, povišeni laktati i piruvati, povišena ketonska tela, povišen alanin, itd
- e) hematološki poremećaji: policitemija, povišeneritropoetin, snižen broj trombocita, poremećaji koagulacije, neutropenija
- f) poremećaji imunokompetentnosti: snižen humoralni ili celularni baktericidni kapacitet, snižen fagocitni indeks, snižen lizozim, niži nivo imunoglobulina
- g) poremećaj proteina i kolagena: povišen amonijak, povišena urea i mokraćna kiselina, imunoglobulin G, smanjenje totalnih proteina.

Poremećaji fetalne uhranjenosti ne oštećuju samo telesnu težinu već i sledstveni razvoj deteta. Promene koje se dešavaju tokom fetalnog programiranja organa и tkiva uključuju promene u ćelijsko-ćelijskoj interreakciji, alteraciju fetalne angiogeneze i inervacije, redukciju ćelijskog broja, klonalnu selekciju ćelijskog tipa, alteraciju metabolizma, a svi ovi procesi dovode do strukturnih i biofizičkih promena na organima i tkivima uključujući i mozak (69).

Pored promena u cerebralnoj cirkulaciji, u mnogim studijama je objavljeno da je IUZR udružen sa promenama u razvoju velikog mozga, moždanog stabla, cerebeluma i korpus kalozuma (70–72).

Kod ove dece, pored opisanih ranih komplikacija, zabeleženi su i hronični poremećaji neurorazvojnog programa koji se u najvećoj meri manifestuje poremećajima pažnje, kreativnosti, govora, učenja i memorije. Smatra se da 2/3 od ukupnog broja dece obolele od cerebralne paralize pripada deci rođenoj sa ili više od 35 gestacionih nedelja. Kod ove dece je kao jedan od faktora za nastanak cerebralne paralize opisan i IUZR, uz podatak da se poslednjih decenija ovaj broj dece smanjuje (73–80).

Do danas je napisano mnogo publikacija o značaju rane ishrane na fetalno poreklo adultnih bolesti. I pored toga što je etiologija hroničnih bolesti multifaktorijalna, smatra se da su mnoge hronične bolesti adultne populacije, ranije često nazivane bolestima nepoznate etiologije ili esencijalnim bolestima (kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, dijabetes mellitus, itd), u vezi sa fetalnim programiranjem – Barkerova teorija (81).

1.7. Prevencija IUZR

S obzirom na povećanu incidencu rađanja novorođenčadi sa IUZR, veoma je važno smanjiti uticaj mogućih faktora koji su opisani kao uzroci IUZR čime bi se i generalno poboljšao zdravstveni status dece i adolescenata.

Pored ovoga, preventivne i terapijske mere podrazumevaju mere koje se kreću od korekcije ishrane koja podrazumeva uravnoteženu dopunu proteinske energije i suplementaciju multipnim mikronutrijentima, preko mirovanja majke, nutritivne suplementacije fetusa, parenteralne ishrane, antibiotske i oksigeno terapije majke, do genske terapije koja podrazumeva primenu vaskularnog endotelnog faktora rasta (82–84).

1.8. Klasifikacija novorođenčadi

Novorođenče može biti rođeno u terminu, pre očekivanog termina, i posle termina (85–87).

Tabela 1. Podela novorođenačkog uzrasta u odnosu na gestacione nedelje

Novorođenčad	Definicija (gestacije završene nedelje)
Ekstremno pretermimska	<28
Veoma pretermimska	28 do <32
Umereno pretermimska	32 do <34
Kasno pretermimska	34 do <37
Rano termimska	37 do <39
Termimska	39 do <41
Kasno termimska	41 do <42
Post termimska	>42

Umereno pretermimska novorođenčad (UPN), kasno pretermimska novorođenčad (KPN) i rano termimska novorođenčad (RTN) predstavljaju grupu novorođenčadi za koje najnovija istraživanja pokazuju da kod njih postoji povećan rizik za kratkoročni perinatalni morbiditet, kao i povećan rizik za kasnije poremećaje rasta i razvoja (88–95).

Iako se navode neki od uzroka rađanja umereno i kasno pretermimske i rano termimske novorođenčadi, kao što su prevremena ruptura plodovih ovojaka zbog horioamnionitisa, bolesti majke, idiopatski razlozi, lične preferencije pacijenata, precizna etiologija i razlozi još uvek nisu poznati (96).

1.9. Ultrazvuk mozga

1.9.1. Osnovne karakteristike ultrazvučne dijagnostike

Ultrazvučni pregled mozga je tehnika kojom se pomoću talasa visokih frekvencija upe-
renih od sonde aparata ka tkivu mozga i nazad, kroz fontanele kao akustične prozore, beleže
impulse koji na ekranu proizvode sliku dostupnu analizi.

Upotreba ultrazvuka u neonatologiji je započeta u kasnim 1970. Godinama i danas
predstavlja neophodni dijagnostičku metodu u modernoj neonatologiju pomoću koje se mo-
gu dijagnostifikovati mnogobrojni urođeni i stečeni poremećaji mozga.

Ultrazvuk mozga je nejonizujuća dijagnostička metoda. Lako je reproducibilan, neinva-
zivan, pokretan i jeftin. Zbog svoje portabilnosti omogućava pregled bez pomeranja pacijenta.
Ultrazvuk mozga se može ponavljati i njime se može pratiti evolucija promena. Koristi ce i
kao komplementarna dijagnostička metoda pri izvođenju ekstrakorporalne membranske oksii-
genacije i kod medikamentoznog zatvaranja perzistentnog arterijskog duktusa.

Ultrazvučna dijagnostike ima svoja ograničenja. Tu spadaju iskustvo i veštine osobe
koja obavlja ultrazvuk, zatim loša dostupnost nekih delova mozga, kvalitet aparata, itd (97).

Opisani su određeni mogući neželjeni efekti primene ultrazvuka na neonatalni mozak,
uticajem na povećanje temperature. Međutim, radi se uglavnom o animalnim modelima i stu-
dijama objavljenim pre više decenija koje nisu podrazumevale primenu modernih ultra-
zvučnih aparata. Na promene može uticati i dužina pregleda, ali ovo još uvek nije potvrđeno
od tela odgovornih za praćenje neželjenih efekata primene ultrazvuka. Do dobijanja novih
preporuka, neophodno je redukovati trajanje ultrazvučnog pregleda, kao i limitirati upotrebu
Dopler moda (98).

Ciljevi ultrazvučne procene mozga su (99):

- detekcija patoloških promena na mozgu
- detekcija vremena nastanka patoloških promena i njihovo praćenje
- procena maturacije mozga
- primena adekvatne terapije
- neurološka prognoza

Analiza ultrazvučnog pregleda sadrži procenu komorskog sistema, analizu moždanog parenhima i procenu moždane cirkulacije primeno Doplera krvnih sudova. Za dijagnostiku u neonatologiji koriste se sektorske sonde od 5 do 10 MHz.

Različita ehogenost moždanih struktura omogućava njihovu ultrazvučnu vizuelizaciju. Na ekranu aparata to se manifestuje u vidu hiperehogenih struktura (kosti lobanje, horioidni pleksusi, sulkusi, fissure, veliki krvni sudovi i verniks), anehogenih struktura (moždane komore, subarahnoidalni prostori i cisterna magna) i različiti nivoi sive skle (ostali delovi moždanog tkiva) (100).

Ultrazvučni pregledi se vrše u konvencionalno dogovorenima presecima što omogućava komparaciju između pregleda obavljenih od strane jednog ili više ispitivača koji moraju biti adekvatno edukovani za obavljanje ultrazvučne dijagnostike.

Za standardnu ultrazvučnu analizu mozga koriste se sledeći ultrazvučni preseci (100):

A) Koronalni preseci

1. Koronalni presek: kroz frontalne režnjeve mozga
2. Koronalni presek: kroz prednje rogove bočnih komora
3. Koronalni presek: kroz interventrikularne (Monroove) otvore
4. Koronalni presek: kroz četvrtu moždanu komoru
5. Koronalni presek: kroz kvadrigeminalnu cisternu
6. Koronalni presek: kroz glomuse horioidnih pleksusa bočnih komora

B) Sagitalni preseci

1. Sagitalni presek: kroz interhemisferičnu pukotinu
2. Parasagitalni presek: kroz kaudotalamičnu šupljinu
3. Parasagitalni presek: kroz telo bočne komore
4. Parasagitalni presek: kroz Silvijusovu fisuru

C) Horizontalni preseci

1. Horizontalni presek: kroz cerebralne pedunkule
2. Horizontalni presek: kroz talamuse
3. Horizontalni presek: kroz tela bočnih komora

Pored ovih preseka, za detaljniju analizu u pojedinim stanjima, kao i u situacijama kada nije moguće uraditi pregled kroz veliku fontanelu, koriste se dodatni ultrazvučni preseci: aksijalni, kosi i transferzalni. Pored ovih preseka, za detaljniju analizu u pojedinim stanjima,

kao i u situacijama kada nije moguće uraditi pregled kroz veliku fontanelu, koriste se dodatni ultrazvučni preseki kao što su: aksijalni, kosi i transferzalni preseki.

Indeks rezistencije (IR), koji se dobija po formuli $IR = (v \text{ u sistoli} - v \text{ u dijastoli}) / v \text{ u sistoli}$, prvi je opisao Leandre Pourcelot. Ovaj indeks predstavlja meru pulsatilnog protoka krvi koji reflektuje otpor protoku krvi uzrokovanim mikrovaskularnim koritom distalno od mesta merenja (101).

Obradović S, sumirajući rezultate aberantnog IR navodi da se smanjeni IR sreće kod porođajne asfiksije, porasta ugljen-dioksida, kod neonatalnih konvulzija, pneumotoraksa, dok povišen IR nalazimo kod interventrikularne hemoragije, perzistentnog arterijskog duktusa, moždane smrti (100).

1.9.2. Osnovne karakteristike patoloških promena na mozgu

Patološke promene na mozgu novorođenčeta obuhvataju široki spektar različitih stanja koja mogu nastati intrauterusno ili kasnije tokom neonatalnog perioda. Tu spadaju intrakranijalne hemoragije, periventrikularna oštećenja bele mase, cirkulatorne promene, cistične promene na mozgu, anomalije pelucidnog spetuma i korpus kalozuma, prisustvo kalcifikata, atrofija mozga, septiranost komora, kongenitalne anomalije, tumorozne promene.

Ova velika heterogena grupa bolesti se može detektovati ultrazvukom. Za neka od ovih stanja, ultrazvuk je metoda izbora (neke vrste hemoragija, periventrikularna leukomalacija, subependimalne ciste, ciste u horioidnim pleksusima, prisustvo kalcifikata, septiranost komora) dok za druga stanja (kongenitalne anomalije, tumorozne promene) ultrazvuk predstavlja početnu fazu u dijagnostici.

1.9.2.1. Ventrikulomegalije

Promene u veličini komorskog sistema se sreću u vidu ventrikulomegalija, hidrocefalusa i poremećaja ventrikularnog indeksa. Etiologija ventrikulomegalija je raznovrsna. Može biti normalna varijanta, zatim posledica intraventrikularne hemoragije, posledica moždane atrofije, posledica infekcije, u sklopu sindroma, itd. Najčešće se detektuju još tokom fetalnog života, ultrazvučnom dijagnostikom, kao i postnatalno rutinski ili u sklopu drugih poremećaja (102).

Kod prevremeno rođene dece, ventrikulomegalija je najčešće posledica periventrikularne-intraventrikularne hemoragije (PVH-IVH) i u tim slučajevima može biti tranzitorna ali i

prerasti u hidrocefalus. Takođe, može nastati i kao posledica atrofije mozga nakon oštećenja bele mase kada dolazi do pasivnog uvećanja komora (103). Pri analizi uvećanih komora bitno je utvrditi da li je suspektan povećani pritisak u komorama tj. hidrocefalus, kada komore deluju balonirano, ili se radi o pasivnom povećanju komora u slučajevima moždane atrofije kada su komore uvećane ali, sa očuvanim konkavitom (104, 105). Ovo je važno zbog preduzimanja odgovarajućih dijagnostičkih i terapijski mera koje se značajno razlikuju, kao i dinamike praćenja ovih promena.

Klinička manifestacija ventrikulomegalija zavisi od tipa ventrikulomegalije. U slučajevima hidrocefalusa kliničkom slikom dominiraju znaci povećanog intrakranijalnog pritiska, dok u slučajevima pasivnog uvećanja komora kliničkom slikom dominiraju osnovni poremećaji koji su doveli do uvećanja komora.

1.9.2.2. Intrakranijalne hemoragije

Osnovni klinički tipovi intrakranijalnih hemoragija su intracerebralne hemoragije (PVH-IVH, hemoragija u pleksusima, hemoragija u talamusu, hemoragijski arterijski cerebralni infarkti, cerebelarna hemoragija) i, ekstracerebralne hemoragije (subgalealna, subduralna hemoragija, subarahnoidalna hemoragija) (106).

Intrakranijalne hemoragije su multifaktorijalne bolesti sa heterogenom etiologijom.

Intracerebralne hemoragije se mogu detektovati ultrazvukom mozga i to je dobra inicijalna metoda za dijagnozu, kao i za praćenje evolucije ovih hemoragija.

Za razliku od intracerebralnih, metode dijagnostičkog izbora za ekstracerebralne hemoragije su druge vrste imidžing tehnika (kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca).

1.9.2.2.1. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija

PVH-IVH je cerebralna hemoragija koja se tipično javlja kod prevremeno rođene novorođenčadi. Ovaj tip hemoragije počinje u periventrikularnom germinativnom matriksu, odakle može dospeti u komorski sistem i, u najtežim slučajevima, u moždani parenhim.

Germinativni matriks je bogato vaskularizovan, počinje postepeno da se smanjuje posle 24. gestacijske nedelje i najčešće nestaje od 36. do 39. gestacijske nedelje.

Osnovni patogenetski mehanizmi koji dovode do ovog tipa hemoragije su fragilnost vasculature i fluktuacija cerebralnog protoka krvi na mestu gde postoji rapidna vaskularna an-

giogeneza, deficit pericita, imaturna bazalna lamina sa malim sadržajem fibronektina i glijalni fibrilarni kiseli proteini karakteristični za germinativni matriks (107).

U zavisnosti od težine, PVH-IVH se manifestuje nespecifičnom kliničkom slikom koja ide od asimptomatskih slučajeva do ozbiljnih akutnih manifestnih u vidu hemodinamske nestabilnosti, konvulzija i pojavom anemije. U hroničnim situacijama, klinička slika se manifestuje u vidu hroničnih komplikacija sa kliničkom slikom povećanog intrakranijalnog pritiska zbog pojave hidrocefalusa i razvojnim poremećajima deteta. Iako manje hemoragije mogu proticati asimptomatski, smatra se da i one nose povećani rizik od poremećaja (108).

Iako mnogo ređe, PVH-IVH se mogu javiti i kod terminske novorođenčadi.

1.9.2.2.2. Hemoragija u pleksusima

Hemoragija u horioidnim pleksusima, jedan od tipova intracerebralne hemoragije, najčešće se opisuje u sklopu intraventrikularnih hemoragija ali, i kao poseban vid hemoragije. Češće se sreće kod novorođenčadi starije gestacije, najčešće nastaje kao posledica perinatalne asfiksije i može biti praćena kliničkom slikom i komplikacijama kao i periventrikularna-intraventrikularna hemoragija. Male hemoragije se teško detektuju, nekada samo po nastanku post-hemoragičnih cisti u pleksusima, a u slučajevima većih hemoragija horioidni pleksusi su uvećani, nazubljenih ivica, asimetrični, ne vide se pulzacije u pleksusima i može se sresti uvećanje okcipitalnog roga na strani hemoragije (100, 109).

Klinička slika je, takođe, nespecifična, kao i kod PVH-IVH.

1.9.2.2.3. Hemoragije u cerebrumu, bazalnim ganglijama i cerebelumu

Hemoragije u cerebrumu, bazalnim ganglijama i cerebelumu mogu nastati kao posledica prolongiranog porođaja, perinatalne asfiksije, upotrebe instrumenata tokom porođaja, trombocitopenije, koagulopatija, ali, uzroci često mogu biti nepoznati. Iako i ovi tipovi hemoragija mogu biti asimptomatski, u kliničkoj slici dominiraju apneja, bradikardija, konvulzije, napeta fontanela, povećani obim glave. Komplikacije se kreću od smrtnog ishoda do poremećaja razvoja deteta (110–113).

1.9.2.3. Periventrikularna leukomalacija

Periventrikularna leukomalacija (PVL) predstavlja nehemoragijsku neuropatološku abnormalnost bele mase cerebruma. Češća je kod prevremene novorođenčadi, ali se sreće i kod novorođenčadi rođene u terminu. Patofiziologija PVL je multifaktorijalna. PVL nastaje kao posledica hipoksije, ishemije i imflamacije progenitorskih ćelija ologodendroglije u periventrikularnoj zoni gde inicijalno nastaje fokalna koagulaciona nekroza praćena mikroglijalnom aktivacijom, a kasnije destrukcijom astrocita uz infiltraciju makrofaga i stvaranjem šupljina koje nisu u komunikaciji sa bočnim komorama. Periventrikularni region je posebno osetljiv na pad perfuzije zbog specifične vaskularizacije preko distalnih arterija koje penetriraju duboko u tkivo. Inflamacija ili infekcija dovode do lučenja proinflamatornih citokina i aktivacije mikroglijije nezrele bele mase mozga što dovodi do produkcije reaktivnog kiseonika i azotnih jedinjenja i njihove dominacije u odnosu na niske koncentracije antioksidativnih enzima što dalje dovodi do oštećenja tkiva (114–116).

Riziko faktori za razvoj PVL mogu biti (117):

- a) Prenatalni faktori: IUZR, infekcije majke, prolongirana rupture membrane, abnormalna insercija placente ili pupčanika, multiple gestacije, tokolitički agensi, izostanak davanja kortikosteroida;
- b) Perinatalni faktori: hemoragija majke, abrupcija placente, fetalna acidoza, poremećaj srčane frekvence fetusa;
- c) Neonatalni faktori: infekcije, perzistentni arterijski duktus, nekrotizirajući enterokolitis, hipotenzija, sepsa, hirurške intervencije

Kliničke slika PVL je nespecifična. Inicijalni simptomi mogu biti apneja, bradikardija, iritabilnost, promene u mišićnom tonusu, problemi sa hranjenjem, a dugoročne posledice kognitivni, motorni, vizuelni i bihejvioralni defekti. PVL se može dijagnostifikovati ultrazvukom, kompjuterizovanom tomografijom ili magnetnom rezonancom. Međutim, ultrazvuk mozga je metoda izbora u inicijalnim fazama PVL. Takođe, ultrazvukom se može pratiti i evolucija promena i pojava komplikacija među kojima je najvažnija pojava cističnog PVL (118).

Najvažnija prevencija PVL je prevencija prevremenog rađanja. Takođe, prevencija i terapija bolesti majke koje spadaju u riziko faktore za nastanak PVL, antenatalna primena kortikosteroida, kao i sprečavanje fluktuacije krvnog pritiska, hipotenzije i hiroperfuzije novorođenčeta mogu smanjiti rizik od pojave PVL (118).

1.9.2.4. Poremećaji indeksa rezistencije

Za procenu moždane cirkulacije u širokoj upotrebi je primena doplera. Dopler ultrazvukom se vrši analiza protoka krvi tokom sistole i dijasole izračunavanjem različitih vrsta indeksa. Najčešće se koristi IR koji omogućava procenu cerebralne vaskularne dinamike i cerebralne autoregulacije. Poremećaji IR se mogu sresti u mnogim patološkim stanjima u vidu smanjenih ili povećanih vrednosti. Tako se smanjen IR sreće u postasfiktivnim stanjima, u konvulzijama, u pneumotoraksu, tokom sukucija, u izraženoj hiperkarbiji, dok povećani IR prati perzistentni arterijski duktus, intraventrikularnu hemoragiju, policitemiju, hidrocefalus, moždanu smrt (100).

IR ima i prognostički značaj. Poznato je da abnormalan IR u prvim danima života ima visoku prediktivnu vrednost loše prognoze koja može biti udružena sa smrtnim ishodom ili izrazitim oštećenjima (119).

Klinička manifestacija poremećenog IR je u okviru osnovnog poremećaja koji dovodi do promena ovog indeksa.

1.9.2.5. Cistične promene na mozgu

Cistične promene obuhvataju široki spektar ultrazvučnih promena, od najčešćih kao što su periventrikularne ciste i ciste u horioidnim pleksusima do retkih kao što je malformacija Galenove vene.

U odnosu na svoju lokaciju ciste se klasifikuju kao: cistične lezije zadnje jame (arahnoidalne ciste, Velika cisterna magna, Dandy Walker malformacija, malformacija Galenove vene), supratentorijalne ciste lokalizovane periventrikularno (subependimalne ciste, ciste u horioidnim pleksusima, ciste u sklopu PVL, porencefalične ciste, konatalne ciste), neperiventrikularne ciste (holoprocencefalija, supratentorijalne arahnoidalne ciste, hematomi, apscesi, šizencefalija).

Ciste mogu biti i normalna varijanta (kavum pelucidnog septum, kavum verge i kavum interpozitnog veluma), zatim hemoragične ciste, posledica moždanih oštećenja, razvojne ciste, ciste u sklopu infekcija, ciste u sklopu drugih kongenitalnih malformacija (120).

Ultrazvuk daje dobre informacije o lokalizaciji, veličini, obliku, efektima mase ali, zbog mogućeg preklapanja ultrazvučnih nalaza, adekvatna korelacija sa kliničkim nalazom pomaže u tumačenju nalaza. Ultrazvuk, takođe predstavlja inicijalnu dojagnostičku metodu u detekto-

vanju cista, u cilju dalje dijagnostike putem kompjuterizovane tomografije ili megnetne rezonance.

U praksi se najčešće sreću subependimalne ciste, ciste u horioidnim pleksusima i porencefalične ciste.

Subependimalne ciste mogu biti kongenitalne i stečene. Najčešći uzroci subependimalnih cisti su hemoragije, hipoksično-ishemična oštećenja i neurotropne infekcije. Stečene subependimalne ciste su posthemoragične ciste. Subependimalne ciste mogu biti i izolovani nalaz kod zdrave novorođenčadi. Lokalizovane su iza Monroovih otvora (121).

Pored subependimalnih cisti, periventrikularno se mogu sresti i konatalne ciste (koarktacija lateralnih rogova, ciste frontalnih roga). Ove ciste su lokalizovane u spoljašnjem uglu ispred Monroovih otvora i, iako su najčešće izolovani nalaz mogu se sresti i kod kongenitalnih infekcija, metaboličkih bolesti i hromozomskih aberacija.

U literaturi se za ove tipove cisti (subependimalne i ciste frontalnih rogova) još uvek mogu sresti termini periventrikularne pseudociste zbog nedostatka oblažućeg endima koji je prisutan u pravim cistama, kao i germinolitičke ciste jer se pojavljuju u germinalnom matriksu za vreme njegovog brzog razvoja početkom drugog tromesečja i za vreme brze lize prema kraju (121–123).

Ciste u horioidnim pleksusima su najčešće milimetarskih dimenzija i najčešće su lokalizovane u telu horioidnog pleksusa. Mogu biti u okviru horioidnog pleksusa ili prominirati u lumen komora (124).

Najveći broj studija odnosi se na detekciju cisti tokom fetalnog perioda. Najčešće, ciste u horioidnim pleksusima su opisivane kao “benigno stanje” nastalo zbog zarobljavanja cerebrospinalne tečnosti tokom brzog rasta komora i kod normalnih fetusa prisustvo izolovanih cisti nije udruženo sa neurološkim oštećenjima (125, 126).

Međutim, ciste u horioidnim pleksusima mogu biti udružene i sa hromozomalnim aberacijama, najčešće sa trizomijom 18 i ovo sugerišu velike (veće od 1 cm) bilateralne ciste (127).

Postnatalno detektovane ciste u horioidnim pleksusima nemaju kliničku signifikantnost kod novorođenčadi normalnog izgleda (128).

Porencefalične ciste su šupljine nastale encefalomalacijom i predstavljaju stadijum u razvoju intraparenhimne hemoragije, infekcije ili hirurške intervencije. Ove ciste ne moraju komunicirati sa komorama, ali kada su u komunikaciji daju utisak uvećanja komora. Mogu

biti različitih veličina i lokalizacije. Posle određenog vremena prestaju da se vizuelizuju na ultrazvuku zbog popunjavanja šupljine glijom. Klinička manifestacija zavisi od veličine cisti, lokalizacije, komunikacije sa komorama (129).

1.9.2.6. Kongenitalne anomalije mozga

Kongenitalne anomalije mozga predstavljaju veliku, heterogenu grupu anomalija sa različitim kliničkim manifestacijama koje idu od asimptomatskih stanja do stanja sa teškim neurološkim oštećenjima.

Korpus kalozum je najveća interhemisferična komisura. Spaja dve cerebralne hemisfere i ima ulogu u integraciji moždanih funkcija. Korpus kalozum može biti hipoplastičan, dok agenezija može biti kompletna ili parcijalna. Parcijalna agenezija može biti u vidu hipogeneze (nekompletna formacija), disgeneza (defektna formacija) ili destrukcija. Agenezija korpus kalozuma može biti izolovana ili udružena sa drugim anomalijama (130–132).

Agenezija korpus kalozuma može proticati od asimptomatskih slučajeva, zatim blagih deficita u razvoju, ali, može imati i ozbiljne kliničke manifestacije kao što su konvulzije, neurološki problem, oštećenja intelekta. Smatra se da je ozbiljna klinička manifestacija posledica pre udruženih anomalija a ne promena samog korpus kalozuma (133, 134).

Agenezija korpus kalozuma se može detektovati ultrazvučno i antenatalno i postnatalno.

Nedostatak (agenezija) pelucidnog septuma može biti kongenitalni defect ili stečeni poremećaj. U slučajevima kongenitalnog poremećaja, dolazi do poremećaja razvoja središnjih telencefalnih struktura. Agenezija pelucidnog septum može biti izolovani poremećaj, ili udružen sa drugim anomalijama mozga (135, 136). Izolovana forma agenezije pelucidnog septum ima nepoznatu prognozu. Kliničke manifestacije se mogu kretati od suptilnih formi do epilepsije i mentalne retardacije. Takođe, opisani su slučajevi neurorazvojnih poremećaja, poremećaja razvoja govora i bihevioralnih poremećaj ali, smatra se da ovi poremećaji nastaju zbog udruženih poremećaja na citološkom nivou koji se ne mogu detektovati ultrazvučno (137).

Stečeni nedostatak pelucidnog septuma predstavlja sekvelu hidrocefalusa. U stanjima povećanog intraventrikularnog pritiska dešava se nekroza pelucidnog septum. Takav septum fenestrira i pre potpunog gubitka se mogu videti delovi septuma. U slučaju potpunog gubitka septuma, komore postaju jedna šupljina.

Agenezija pelucidnog septuma se, kao i agenezija korpus kalozuma, može ultrazvukom dijagnostifikovati antenatalno i postnatalno (138).

Postoje i drugi, retki kongenitalni poremećaji mozga sa različitom kliničkom simptomatologijom. Tu spadaju: Dandy-Walker ciste, leptomeningealne ciste, hidranencefalija, aneurizma Galenove vene, holoprozencefalija, agenezija cerebeluma, kongenitalni tumori, lizencefalija, šizencefalija, Arnold-Čijarijeva malformacija (139).

1.9.2.7. Kalcifikati

Kalcifikati su nespecifičan nalaz čija je etiologija raznovrsna. Najčešće nastaju kao posledica kongenitalnih infekcija (TORCH-Toksoplazma gondii, Rubella, Cytomegalovirus, Herpesvirus), metaboličkih poremećaja i hromozomskih abnormalnosti ali, u mnogim slučajevima uzrok ostaje nepoznat. Patološki, radi se o zadebljanju arterijskog zida. Najčešća lokalizacija je u bazalnim ganglijama i talamusu, lentikulostrijatalna vaskulopatija (LSV). Kalcifikati se mogu sresti i u drugim regijama mozga, često periventrikularno.

LSV predstavlja marker prethodnog infarkta na mozgu tokom razvoja. Kod najvećeg broja novorođenčadi sa minimalnom i izolovanom LSV mogu se očekivati normalan neurološki razvoj i normalan ultrazvučni nalaz. Najčešće se detektuje slučajno kod zdrave novorođenčadi (140).

Izraženija LSV, koja podrazumeva zahvaćenost više grana krvnih sudova sa velikom ehogenošću, identifikovana je u slučajevima kongenitalne citomegalovirusne infekcije. U tim slučajevima, naročito ukoliko su udruženi sa odsustvom protoka krvi na Doppleru lentukulostrijatalnih krvnih sudova, česti su neurorazvojni poremećaji i neophodno je izvršiti dopunska ispitivanja za njihovu detekciju. Takođe, iako sa niskom incidencom, LSV visokog stepena može biti udružena sa infarktom u infantilnim bazalnim ganglijama, naročito u slučajevima povrede glave (141, 142).

1.9.2.8. Uvećanje subarahnoidalnog prostora i atrofija mozga

Cerebrospinalna tečnost je medijum kojim se, do ostalih delova centralnog nervnog sistema, transportuju neurotransmiteri, nutritivni faktori i metaboliti. Najveći deo cerebrospinalne tečnosti se proizvodi u horoidnim pleksusima komora. Iz komora, kroz bazilarne cisterne dolazi do subarahnoidalnog prostora (SAP), a zatim arahnoidalnom membranom u venski sistem (143).

Uvećanje subarahnoidalnog prostora (SAP) može nastati kao posledica atrofije mozga i eksternog hidrocefalusa. Međutim, može se javiti i u sklopu normalnog razvoja i neretko, kod zdrave odojčadi, predstavlja problem za interpretaciju (144).

Atrofija mozga predstavlja gubitak volumena mozga. Najčešće predstavlja završnu fazu bolesti koje pogađaju centralni nervni sistem, a ne primarnu dijagnozu. Može nastati još tokom fetalnog života ali, i kasnije, po rođenju. Fetalna atrofija mozga je retka. Jedan od najčešćih opisanih uzroka ove pojave je konzumacija alkohola od strane majke, tokom trudnoće ali, kao i u neonatalnom period, može nastati nakon PVL, PVH-IVH, infekcija, metaboličkih bolesti. Takođe, atrofija mozga se može sresti i kod dece sa proteinskom malnutricijom (145, 146).

Klinička slika zavisi od osnovnog poremećaja koji je doveo do atrofije mozga, ali je i sama praćena poremećajima u razvoju deteta.

1.9.2.9. Septiranost komora

Ventrikularne septe mogu biti urođene i stečene i predstavljaju nespecifičan nalaz koji često prati citomegalovirusnu infekciju, kao i intraventrikularne hemoragije i ventrikulitis.

Stečene septe mogu biti prave intraventrikularne septe i septe koje potiču van komora iz nekrotičnog tkiva periventrikularne zone i koje kasnije postaju deo komora (pseudosepte).

Septe nastale tokom intraventrikularna hemoragija i infekcija su primer pravih septi, dok su septe nastale tokom PVL primer pseudosepti (147, 148).

Ultrazvuk mozga je metoda izbora za detekciju septi kao i za praćenje njihove evolucije.

1.9.2.10. Infekcije mozga

Infekcije mozga mogu nastati in utero u svim periodima trudnoće, i u neonatalnom periodu. Infekcije mozga daju nespecifičnu, heterogenu ultrazvučnu sliku i manifestuju se indirektno, u vidu komplikacija koje je prate. I dok one nastale u prvom i drugom tromesečju trudnoće dovode do kongenitalnih malformacija, infekcije nastale kasnije izazivaju destrukciju tkiva sa ultrazvučnom manifestacijom u vidu kalcifikata, subependimalnih cisti, atrofije mozga, hidrocefalusa. Infekcije mozga nastale u neonatalnom periodu se na ultrazvuku manifestuju komplikacijama kao što su ventrikulitis, apsces mozga, hidrocefalus, moždani infarkti (149).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi studije su bili sledeći:

1. Utvrditi zastupljenost patoloških promena na ultrazvuku mozga kod novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu.
2. Utvrditi da li su u celini patološke promene na ultrazvuku mozga zastupljenije kod novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu u odnosu na novorođenčad sa adekvatnim intrauterusnim rastom.
3. Utvrditi da li su, i koje pojedinačne patološke promene na ultrazvuku mozga zastupljenije kod novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu u odnosu na novorođenčad sa adekvatnim intrauterusnim rastom

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Izbor ispitanika

Prospektivnom studijom koja je obavljena u Institutu za neonatologiju u Beogradu tokom 14 meseci analizirana su umereno pretermimska novorođenčad (32 do <34 gestacionih nedelja), kasno pretermimska novorođenčad (34 do <37 gestacionih nedelja) i rano termimska novorođenčad (37 do <39 gestacionih nedelja). Novorođenčad je analizirana po redosledu prijema na odeljenje.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su bili:

- telesna masa na rođenju i/ili ponderalni indeks ispod 10. percentila za gestacioni uzrast
- novorođenčad čije majke nisu imale eklampsiju
- Apgar skor veći od 3
- novorođenčad koja nisu reanimirana
- hemodinamski stabilna novorođenčad
- novorođenčad koja nisu suspektne na hromozomalne defekte
- novorođenčad koja nisu iz višeplođnih trudnoća
- novorođenčad hospitalizovana na prijemnom odeljenju (van odeljenja intenzivne nege i van odeljenja izolacije)
- novorođenčad koja nisu primila krv i/ili derivate krvi pre ultrazvučnih pregleda
- potpuna medicinska dokumentacija

Kriterijumi za ostanak u studiji su bili:

- novorođenčad koja nisu imala pogoršanje zdravstvenog stanja koje je zahtevalo prevođenje na odeljenje intenzivne nege pre ultrazvučnih pregleda
- novorođenčad koja nisu primila krv i/ili derivate krvi pre ultrazvučnih pregleda

Kontrolnu grupu je sačinjavalo 30 umereno i kasno pretermimske i rano termimske novorođenčadi sa adekvatnim intrauterusnim rastom (telesna masa na rođenju i ponderalni indeks u rasponu od 10. do 90. percentila za gestacionu nedelju). Ostali kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i za ostanak u studiji su bili isti kao i za ispitanike. Takođe, novorođenčad je analizirana po redosledu prijema na odeljenje.

3.2. Metode

A. Iz medicinske dokumentacije sudobijani sledeći podaci:

- Pol (muški/ženski)
- Gestaciona nedelja
- Podaci o eklampsiji majke
- Apgar skor
- Podatak o reanimaciji
- Podatak o tome da li je trudnoća bila jedноплодна ili višepлодна
- TM na рођењу изражена u gramima (g)
- TD na рођењу изражена u centimetrima (cm)
- OG na рођењу изражен u centimetrima (cm)
- PI koji predstavlja kvantifikaciju odnosa TM i TD i koristi se za procenu njihove disocijacije, a dobijen je izračunavanjem na osnovu softverskog programa po formuli:
$$PI = TM \text{ na рођењу (g)} \times 100 / TD \text{ na рођењу (cm)}^3$$
- Podatak o primenjenoj transfuziji krvi i krvnih derivata
- Podatak o prevođenju na odeljenje intenzivne nege

TM, TD i OG su analizirani pomoću Fentonovih krivulja rasta posebno za novorođenčad muškog, a posebno za novorođenčad ženskog pola. Kao granične vrednosti korišćeni su 10. i 90. percentil (150).

PI je upoređivan sa Lubščenko krivuljama koje se odnose na oba pola. Kao granične vrednosti korišćeni su 10. i 90. percentil (151).

Svakom novorođenčetu urađen je ultrazvuk mozga dva puta, u prvih 72 sata i od kraja 7. do 10. dana života, ultrazvučnim aparatom MySonoU6 (Samsung Medison), sektorskom sondom od 7.5 MHz. Kao akustički prozor korišćena je prednja (velika) fontanela. Pregledi s obavljani u standardnim koronalnim i sagitalnim presecima. Svim ispitanicima je urađen i fotografski snimak ultrazvučnog nalaza.

B. Analizirani su sledeći ultrazvučni parametri:

Veličina bočnih moždanih komora

Ova merenja su obuhvatila merenje visine prednjih rogova bočnih komora, merenje talamo-okcipitalne distance i merenje ventrikularnog indeksa.

Visina prednjih rogova bočnih komora (VPRBK) je merena u koronalnom preseku na mestu njihove najveće širine.

Talamo-okcipitalna distanca (TOD) bočnih komora je merena u sagitalnom preseku kao rastojanje između spoljašnjeg dela talamusa na spoju sa horioidnim pleksusom i spoljašnjeg dela okcipitalnog roga.

Ventrikularni indeks (VI) je meren kao rastojanje između falksa i spoljašnjeg zida prednje bočne komore u koronalnom preseku u nivou Monroovih otvora.

Vrednosti merenja su izražavane u milimetrima.

Analiza dobijenih vrednosti je obavljena upoređivanjem sa referentnim vrednostima koje su Brouwer i saradnici (152).

Dobijene vrednosti su definisane kao 3 modaliteta: normalne, povećane i smanjene i na taj način analizirane dalje.

Hemoragije

PVH-IVH je analizirana po Papileovoj klasifikaciji (153):

- Stadijum 1: hemoragija u subependimalnom području
- Stadijum 2: hemoragija u lumen bočnih komora bez uvećanja komora
- Stadijum 3: hemoragija u lumenu bočnih komora sa uvećanjem komora
- Stadijum 4: hemoragija u bočnim komorama uz ekstenziju u moždani parenhim

Hemoragija se na ultrazvuku manifestuje kao polje izmenjene ili povećane ehogenosti različite veličine i oblika.

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim presecima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se hemoragija potvrdi uvek u obe ravni.

Hemoragija u horioidnim pleksusima se na ultrazvuku manifestuje kao promena u veličini i obliku pleksusa, asimetriji pleksusa, kao i prisustvom polja izmenjene ili povećane ehogenosti različite veličine i oblika (149).

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim presecima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se promene potvrde uvek u obe ravni.

Hemoragija u cerebrumu, bazalnim ganglijama, talamusu i cerebelumu se ultrazvučno manifestuje kao polje izmenjene ili povećane ehogenosti različite veličine i oblika, najčešće su jednostrana i mogu pokazivati efekat mase (149).

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim preseccima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se periventrikularna ehogenost potvrdi uvek u obe ravni.

Periventrikularna ehogenost i periventrikularna leukomalacija

Za procenu periventrikularne ehogenosti (PVE) i PVL korišćena je klasifikacija predložena od De Vries L i saradnika (154):

PVE:

0. Step: normalna PVE (PVE je manja od ehogenosti horioidnih pleksusa);
1. Step: umereno povećana PVE (PVE ili ehogenost manjih area zahvaćenog regiona jednaka ehogenosti horioidnih pleksusa);
2. Step: izrazito povećana PVE (PVE ili ehogenost manjih area zahvaćenog regiona veće ehogenosti od horioidnih pleksusa)

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim preseccima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se PVE analizira uvek u obe ravni.

PVL:

1. Stadijum 1: PVE koja perzistira ≥ 7 dana
2. Stadijum 2: razvoj malih periventrikularnih cisti lokalizovanih fronto-parijetalno
3. Stadijum 3: razvoj ekstenzivnih periventrikularnih cisti
4. Stadijum 4: denzitet proširen duboko u belu masu sa razvojem ekstenzivnih cističnih lezija (subkortikalne ciste)

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim preseccima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se PVL potvrdit uvek u obe ravni.

Indeks rezistencije

IR je meren na grani arterije cerebri anterior postavljanjem transdjusera na veliku fontanelu u sagitalnom preseku na mestu krivine arterije oko korpus kalozuma. Merenje je obavljano pomoću Doplera u realnom vremenu, a vrednosti dobijane na osnovu softvera na ultrazvučnom aparatu.

Dobijene vrednosti su upoređivane sa referentnim vrednostima koje su objavili Pezzati M i saradnici (155).

Vrednosti su označene kao 3 modaliteta: normalan, smanjen ili povećan IR i na taj način analizirane dalje.

Cistične promene

Subependimalne ciste su lokalizovane u kaudotalamičnom krovu. Na ultrazvuku se vizuelizuju kao anehogene unilokularne ili multilokularne šupljine različite veličine i oblika (120).

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim presecima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se prisustvo cisti detektuje uvek u dve ravni, koronalnoj i sagitalnoj.

Ciste u horioidnim pleksusima se na ultrazvuku vizuelizuju kao anehogene šupljine različite veličine i oblika (120).

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim presecima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se prisustvo cisti u horioidnim pleksusima analizira uvek u dve ravni, koronalnoj i sagitalnoj.

Druge ciste u moždanom parenhimu se na ultrazvuku vizuelizuju kao anehogene šupljine različite veličine i oblika (120).

Pregled je obavljan u koronalnim i sagitalnim presecima i za potvrdu nalaza bilo je neophodno da se prisustvo ciste potvrdi uvek u dve ravni, koronalnoj i sagitalnoj.

Nedostatak pelucidnog septuma, nedostatak korpus kalozuma i druge retke kongenitalne anomalije

Kongenitalne anomalije se na ultrazvuku mozga prezentuju u vidu širokog spektra promena kao što su nedostatak pelucidnog septuma, nedostatak korpus kalozuma, Dandy-Walker anomalija, hidranencefalija, aneurizma Galenove vene, holoprozencefalija, agenezija cerebeluma, kongenitalni tumori, lizencefalija, šizencefalija, itd (156).

Širina subarahnoidalnih prostora

Širina SAP je merena u koronalnom preseku u nivou Monroovih otvora. Mereni su:

- sinokortikalni prostor (SKP) je meren kao najkraća distanca između lateralnog zida trouglastog gornjeg sagitalnog sinusa i površine susednog cerebralnog korteksa
- širina interhemisferične pukotine (IHP)

Kao gornja granica za veličinu SKP korišćena je vrednost 3 mm, a za IHP 6 mm (157, 158).

Dobijene vrednosti su označena kao 2 modaliteta: normalne i povećane vrednosti i na taj način analizirane dalje.

Atrofija mozga

Atrofija mozga se na ultrazvuku manifestuje u vidu pasivnog uvećanja moždanih komora, proširenja interhemisferične pukotine i proširenja sulkusa na površini mozga (100).

Septe u komorama

Septe se na ultrazvuku mozga vizuelizuju kao strune tkiva koje prolazi kroz komore (147). Takođe, moraju se detektovati u dve različite ravni.

Kalcifikati

Kalcifikati se ultrazvučno manifestuju pojavom unilateralnih ili bilateralnih punktifomnih, linearnih ili razgranatih hiperehogenih promena koje ne pulsiraju u realnom vremenu (159, 139).

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Instituta za neonatologiju, broj 426/4 od 27. 02. 2021. godine. Takođe, dobijan je informacioni pristanak jednog od roditelja.

3.3. Statistička obrada podataka

Ispitivane kontinualne varijable su date kao srednja vrednost \pm standardna devijacija i medijana (za pojedine parametre prikazani su i maksimalna i minimalna vrednost), a kategorijske (kvalitativne) varijable su date kao apsolutni brojevi (n) i u procentima (%).

Statistički podaci su obrađivani pomoću programa SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences Program – version 15.0).

Vrednosti kontinualnih varijabli između ispitivanih grupa poređene su Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka (pri normalnoj raspodeli), ili Man Vitnijevim (Mann-Whitney) testom (pri raspodalama koje odstupaju od normalne). Normalnost raspodele ovih varijabli utvrđivana je Kolmogorov-Smirnov (Kolmogorov-Smirnov) ili Šapiro-Vilk (Shapiro-Wilk) testom.

Zastupljenosti modaliteta kategorijskih varijabli između grupa poređene su Pirsonovim χ^2 testom (Pearson's chi-squared) ili Fišerovim tekstom egzaktne verovatnoće (Fisher's exact test) u slučajevima kad je apsolutna frekvencija obeležja manja od 5.

Vrednosti $p < 0.05$ su uzete kao statistički signifikantne.

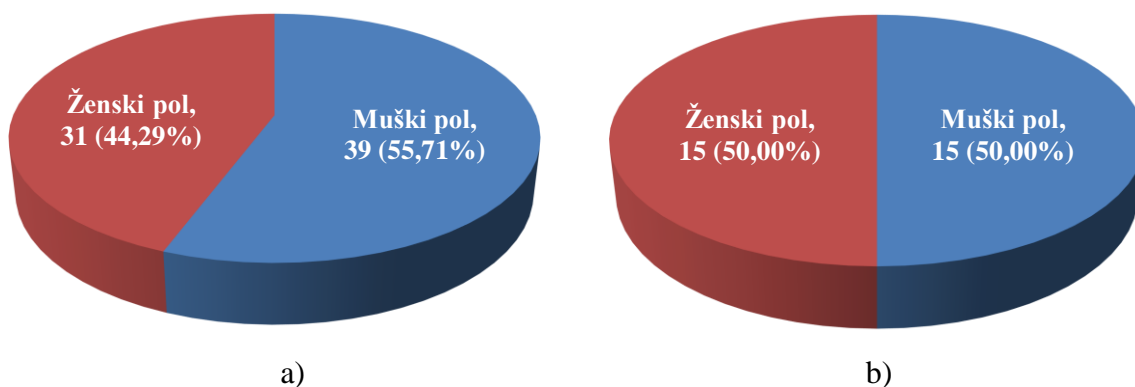
4. REZULTATI

4.1. Demografski podaci

Tokom perioda ispitivanja od 14 meseci primljeno je ukupno 292 umereno i kasno pretermijske i rano termijske novorođenčadi. Od ovog broja, 108 je bilo novorođenčadi sa IUZR. Od tih 108 novorođenčadi sa IUZR, kompletno ultrazvučno ispitivanje je imalo 70 novorođenčadi, dok je iz studije isključeno 38 novorođenčadi.

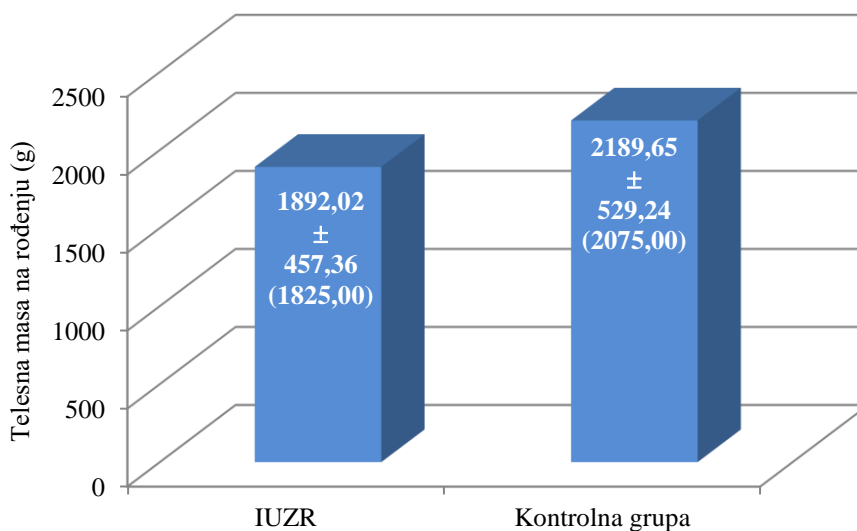
Kontrolnu grupu je sačinjavalo 30 novorođenčadi.

Od 70 novorođenčadi sa IUZR, 39 (55,71%) je bilo muškog pola i 31 (44,29%) ženskog pola. U kontrolnoj grupi, koju je činilo 30 novorođenčadi, podjednak je broj muškog i ženskog pola – 15 (50%) (Grafikon 1).



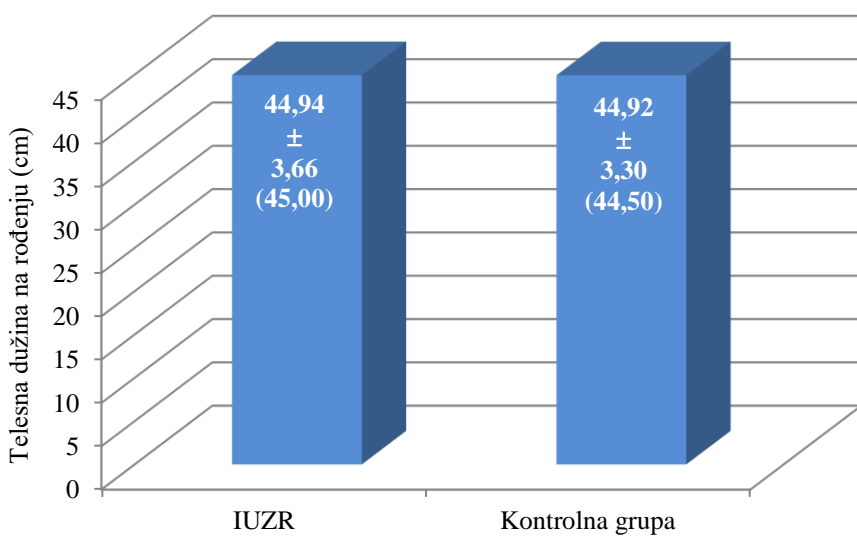
Grafikon 1. Distribucija novorođenčadi prema polu u grupi IUZR (a) i u kontrolnoj grupi (b)

Telesna masa IUZR novorođenčadi je bila $1892,02 \pm 457,36$ g sa medijanom od 1825 g, a u kontrolnoj grupi $2189,65 \pm 529,24$ g sa medijanom od 2075,00 g (Grafikon 2).



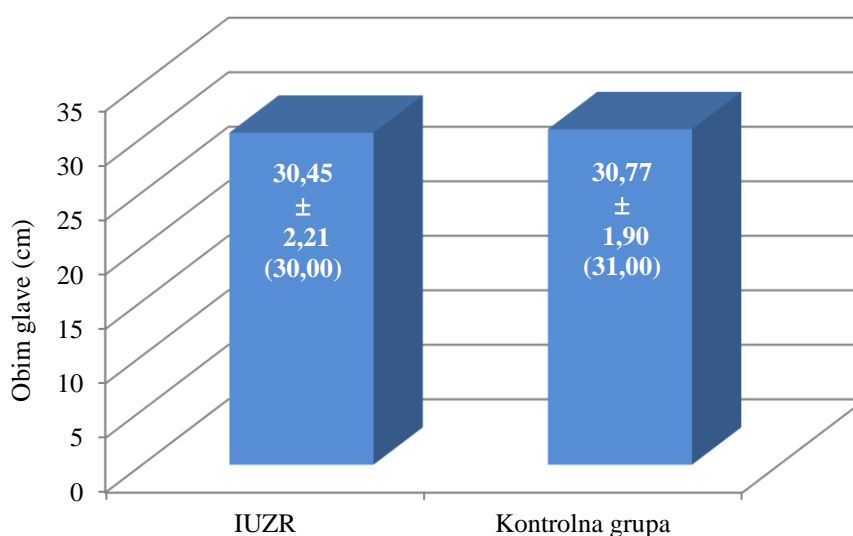
Grafikon 2. Telesna masa novorođenčadi u ispitivanim grupama

Prosečna telesna dužina novorođenčadi sa IUZR na porođaju je bila $44,94 \pm 3,66$ cm sa nedijanom 45,00 cm, a u kontrolnoj grupi $44,92 \pm 3,30$ cm uz medijanu od 44,50 cm (Grafikon 3),



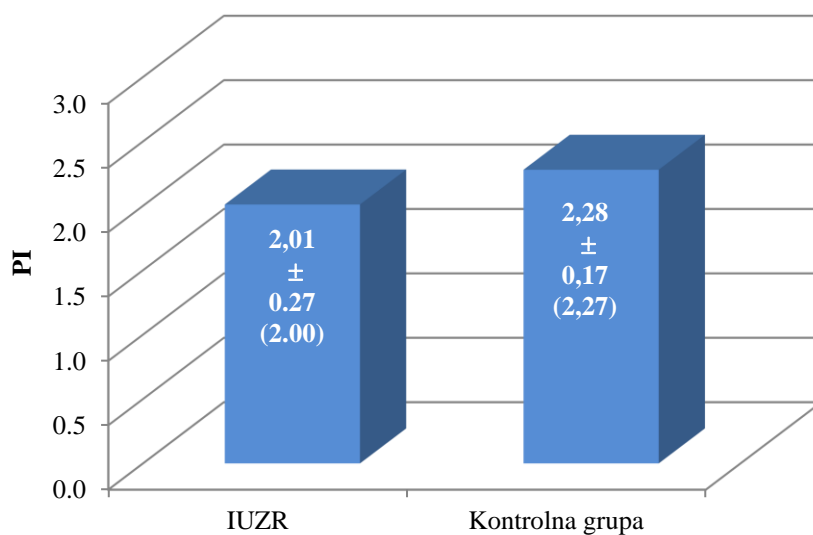
Grafikon 3. Telesna dužina novorođenčadi u ispitivanim grupama

Prosečan obim glave je bio u grupi IUZR $30,45 \pm 2,21$ cm uz medijanu 30,00 cm, a u kontrolnoj grupi $30,77 \pm 1,90$ cm uz medijanu od 31,00 (Grafikon 4).



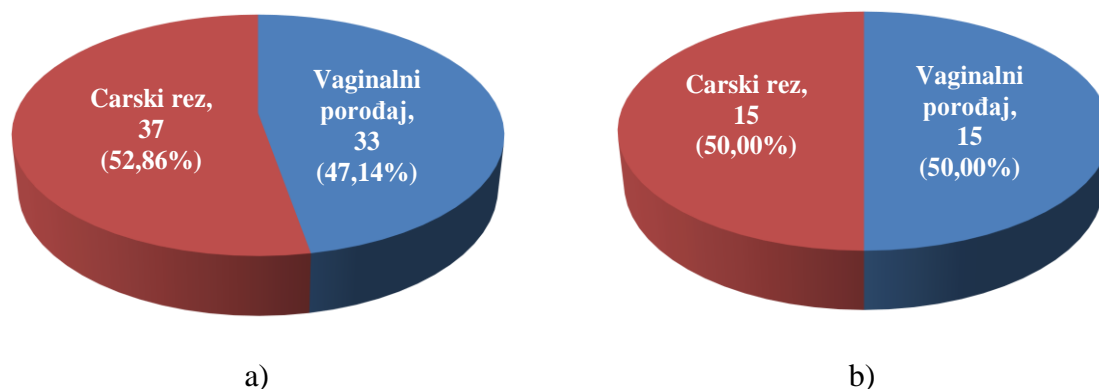
Grafikon 4. Obim glave novorođenčadi u ispitivanim grupama

Vrednost ponderalnog indeksa novorođenčadi u grupi IUZR je bila $2,01 \pm 0,26$ sa medijanom 2,00 dok je PI u kontrolnoj grupi $2,28 \pm 0,17$ cm sa medijanom od 2,27 cm (Grafikon 5).



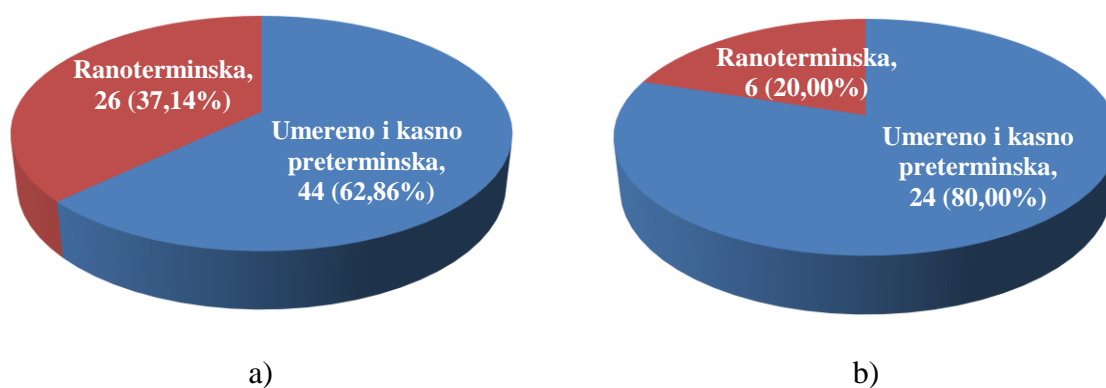
Grafikon 5. Prosečna vrednost ponderalnog indeksa novorođenčadi u ispitivanim grupama

Vaginalnim porođajem je rođeno 33 (47,14%) novorođenčadi i 37 (52,86%) carskim rezom u grupi IUZR. U kontrolnoj grupi vaginalnim porođajem je rođeno 15 (50%) novorođenčadi i 15 (50%) carskim rezom (Grafikon 6).



Grafikon 6. Distribucija novorođenčadi prema načinu porođaja u grupi sa IUZR (a) i u kontrolnoj grupi (b)

U odnosu na gestacijski uzrast, u grupi novorođenčadi sa IUZR, umereno i kasno pretermijske novorođenčadi je bilo 44 (62,86%), a rano termijske 26 (37,14%). U kontrolnoj grupi, umereno i kasno pretermijske novorođenčadi je bilo 24 (80,00%), a rano termijske 6 (20,00%) (Grafikon 7).



Grafikon 7. Distribucija novorođenčadi prema gestacijskom uzrastu u grupi sa IUZR (a) i u kontrolnoj grupi (b)

Grupa novorođenčadi sa IUZR i kontrolna grupa ne razlikuju se po polnoj strukturi, telesnoj dužini, obimu glave, zastupljenosti umereno i kasno preterminske novorođenčadi i načinu porođaja. Ovo ukazuje da su grupe novorođenčadi dobro izbalansirane i da ovi parametri neće uticati na poređenje ostalih parametara. Novorođenčad kontrolne grupe statistički je značajno veće telesne mase na rođenju ($p < 0,01$), kao i ponderalnog indeksa ($p < 0,001$) (Tabela 2).

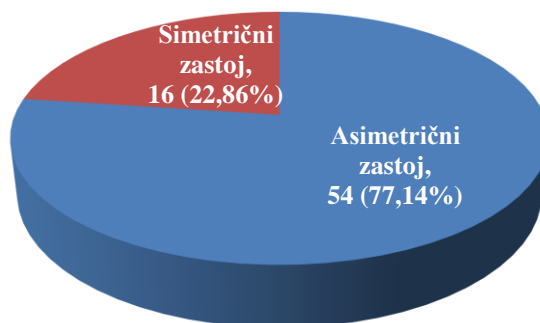
Tabela 2. Demografski podaci grupe sa IUZR i kontrolne grupe dati zbirno uz statističku razliku

Novorođenčad		IUZR n=70	Kontrolna grupa n=30	p-value
Pol	Muški	39 (55,71%)	15 (50,00%)	0,6011
	Ženski	31 (44,29%)	15 (50,00%)	
Telesna masa (g)		1892,13±457,36 (1825)	2189,67±529,24 (2075)	0,0065**
Telesna dužina (cm)		44,94±3,66 (45,00)	44,92±3,30 (44,50)	0,7914
Obim glave (cm)		30,45±2,21 (30,00)	30,77±1,90 (31,00)	0,4015
Ponderalni index		2,01±0,27 (2,00)	2,28±0,17 (2,27)	0,0000***
Umereno i kasno preterminska		44 (62,86%)	24 (80,00%)	0,0938
Rano terminska		26 (37,14%)	6 (20,00%)	
Način porođaja	Vaginalni	33 (47,14%)	15 (50,00%)	0,7943
	Carski rez	37 (52,86%)	15 (50,00%)	

Legenda: IUZR – intrauterusni zastoj u rastu. Kontinuirane varijable su date kao srednja vrednosti ± standardna devijacija (medijana). Kategorijske varijable su date kao apsolutni brojevi – n i u procentima (%).

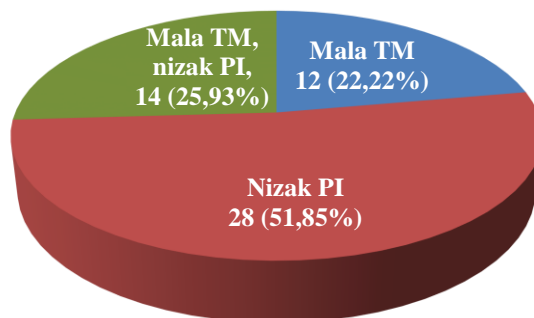
Kategorijske varijable poređene su Pisonovim χ^2 testom, a kontinuirane Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka (pri normalnoj raspodeli), ili Man Vitnijevim testom (pri raspadalama koje odstupaju od normalne)

U odnosu na simetričnost, u grupi sa IUZR, 54 (77,14%) novorođenčadi je bilo sa asimetričnim zastojem u rastu i 16 (22,86%) sa simetričnim zastojem u rastu (Grafikon 8)..



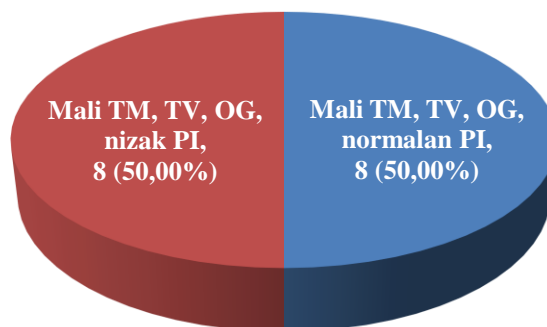
Grafikon 8. Distribucija novorođenčadi sa IUZR u odnosu na simetričnost zastoja

U grupi novorođenčadi sa asimetričnim IUZR, 12 (22,22%) je imalo malu telesnu masu na rođenju, više od polovine, odnosno 28 (51,85%) imalo je nizak ponderalni indeks sa regularnom telesnom masom na rođenju, a 14 (25,93%) je imalo i malu telesnu masu i nizak ponderalni indeks za gestacijski uzrast (Grafikon 9).



Grafikon 9. Distribucija novorođenčadi prema antropometrijskim parametrima u grupi asimetričnog IUZR

U grupi novorođenčadi sa simetričnim IUZR 8 (50%) od 16 novorođenčadi je imalo sva tri antropometrijska parametra na rođenju (telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave) ispod 10. percentila uz normalan ponderalni indeks i 8 (50%) je imalo i ponderalni indeks ispod 10. percentila za gestacijski uzrast (Grafikon 10).

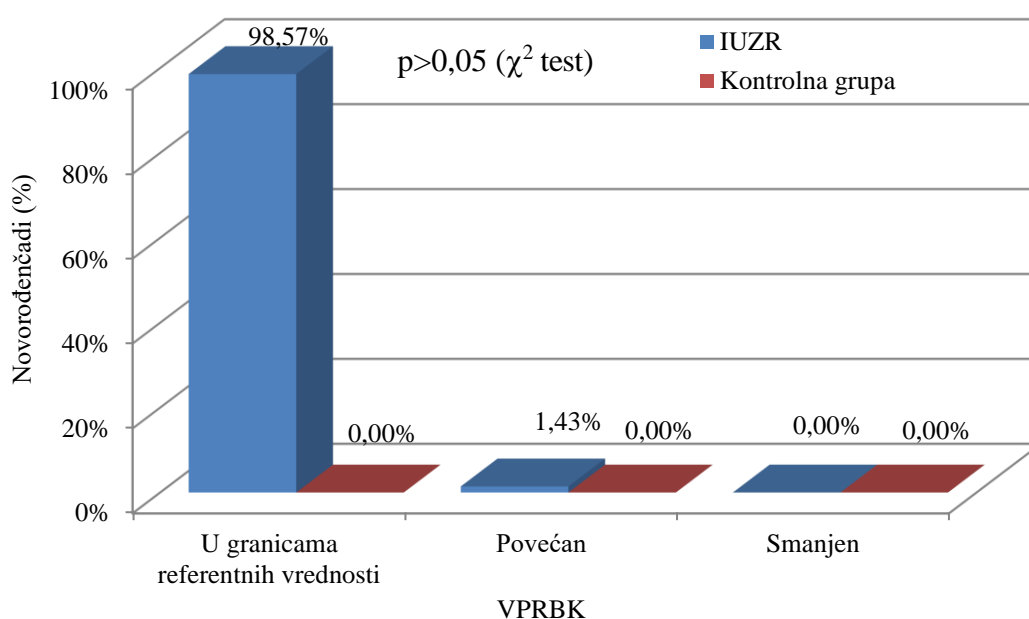


Grafikon 10. Distribucija novorođenčadi prema antropometrijskim parametrima u grupi simetričnog IUZR

4.2. Rezultati ultrazvučne analize

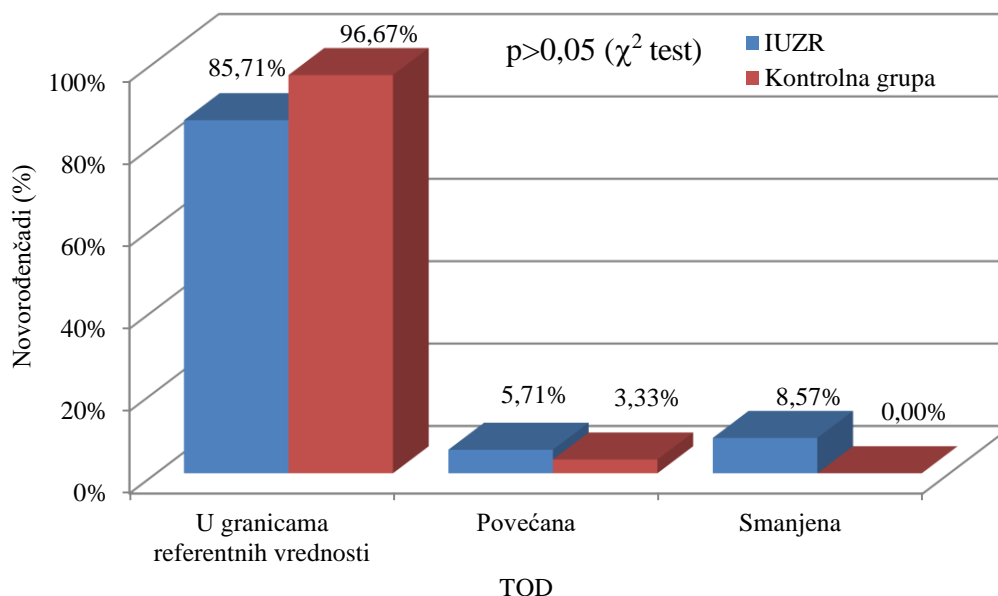
4.2.1. Veličina bočnih moždanih komora

Od 70 novorođenčadi sa IUZR kod samo jednog novorođenčeta (1,43%) VPRBK je bila van granica referentnih vrednosti (povećana), dok u kontrolnoj grupi nije bilo pacijenata sa VPRBK van referentnih vrednosti. Nije bilo statističke značajnosti ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) u prisustvu patoloških vrednosti VPRBK između IUZR i kontrolne grupe (Grafikon 11).



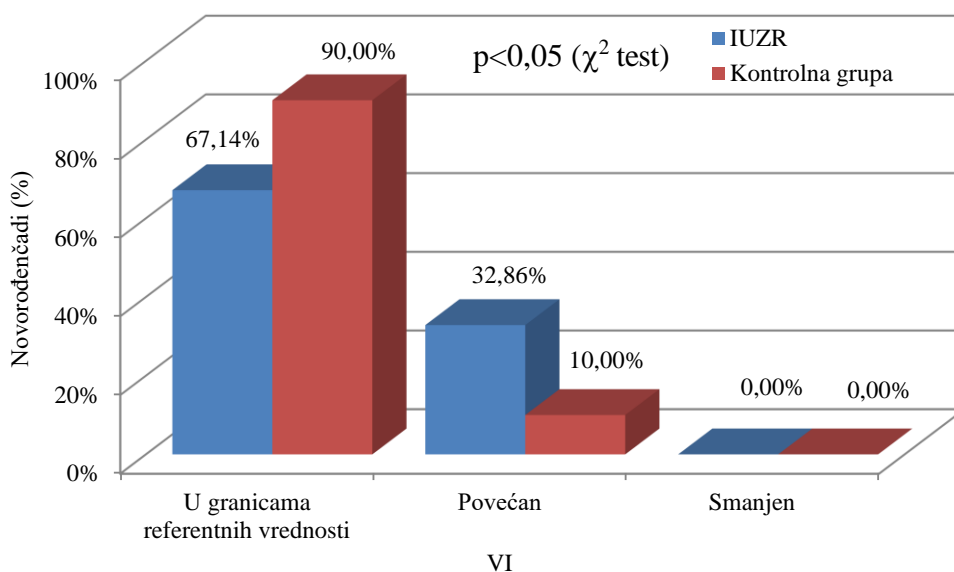
Grafikon 11. Prikaz učestalosti modaliteta VPRBK u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi

Kod 10 (14,28%) IUZR novorođenčadi bile su prisutne promene u veličini TOD (kod 5,71% novorođenčadi TOD je bila povećana, a kod 8,57% smanjena). U kontrolnoj grupi 29 (96,67%) novorođenčadi je imalo TOD u granicama referentnih vrednosti, dok je jedno novorođenče (3,33%) imalo povećanu TOD i nije bilo novorođenčadi sa smanjenom TOD. Patološke vrednosti TOD su bile prisutnije u IUZR grupi, mada ne i sa statistički značajnom razlikom ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Prikaz učestalosti modaliteta TOD u IUSR i kontrolnoj grupi

Kod 47 (67,14%) IUSR novorođenčadi VI je bio u granicama normalnih vrednosti, kod 23 (32,86%) VI je bio povećan, dok nije bilo novorođenčadi sa smanjenim VI. U kontrolnoj grupi 27 (90,00%) novorođenčadi je imalo normalan VI, 3 (10,00%) novorođenčadi povećan, dok nije bilo novorođenčadi sa smanjenim VI. Patološke vrednosti VI su bile prisutnije u grupi novorođenčadi sa IUSR u odnosu na kontrolnu grupu, sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,05$, Pirsonov χ^2 test) (Grafikon 13).



Grafikon 13. Prikaz učestalosti modaliteta VI u IUSR i kontrolnoj grupi

Osnovni deskriptivni pokazatelji veličina bočnih komora dati su u tabeli 3.

Tabela 3. Osnovni deskriptivni pokazatelji veličina bočnih komora

Veličina komora		IUZR			Kontrolna grupa		
		Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$
VPRBK	d	0,40	3,30	1,16 \pm 0,56	0,85	2,23	1,45 \pm 0,37
	l	0,40	2,73	1,23 \pm 0,57	0,67	2,30	1,47 \pm 0,44
TOD	d	9,00	21,82	14,13 \pm 2,63	11,20	19,70	14,61 \pm 2,16
	l	9,40	24,00	15,56 \pm 3,18	10,80	25,60	16,00 \pm 3,08
VI	d	9,40	25,50	12,77 \pm 2,29	8,30	16,00	11,68 \pm 1,63
	l	8,10	24,10	12,15 \pm 2,60	8,60	15,40	11,47 \pm 1,50

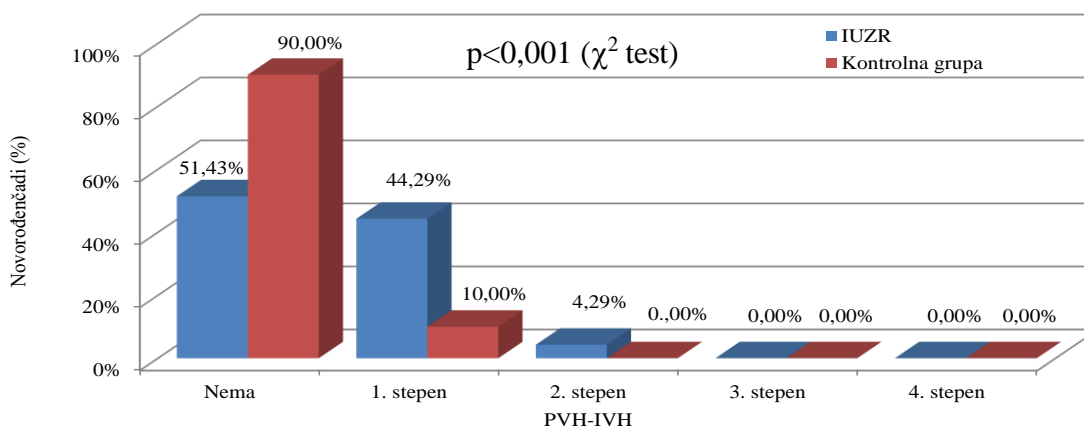
Legenda: IUZR – intrauterusni zastoj u rastu, VPRBK – visina prednjih rogova bočnih komora, TOD – talamo-okcipitalna distance, VI – ventrikularni indeks

4.2.2. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija

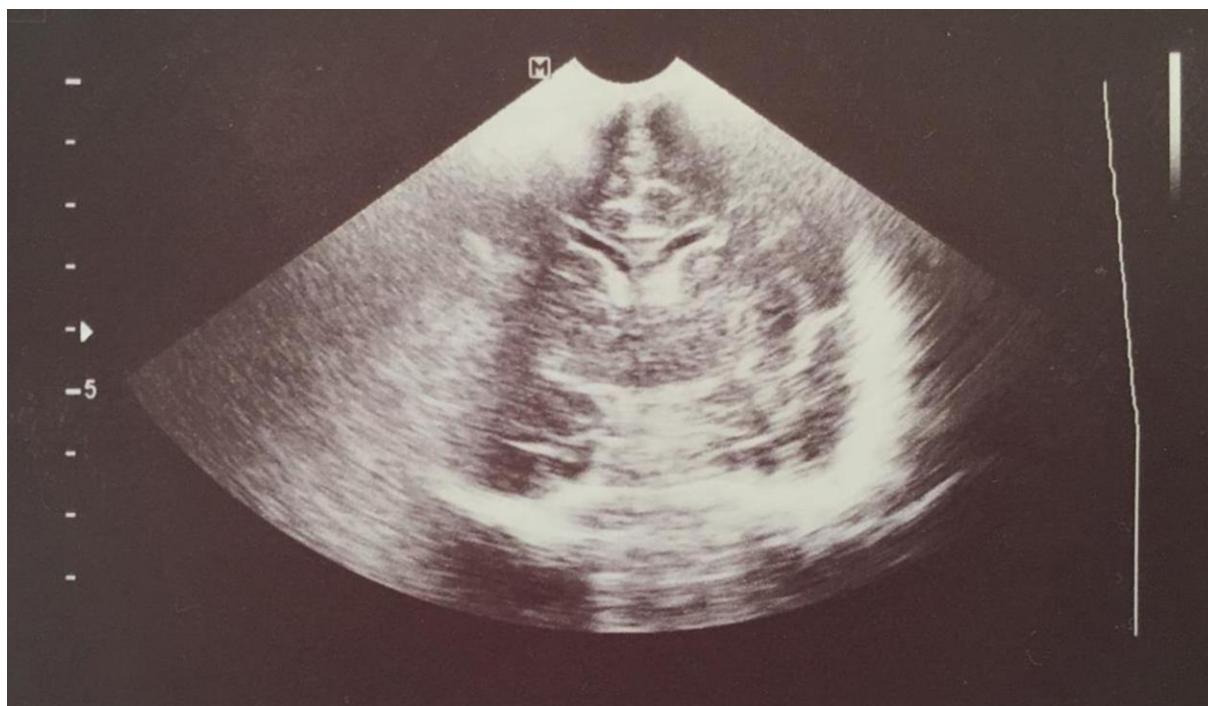
Od 70 novorođenčadi sa IUZR, kod 36 (51,43%) nije bila prisutna PVH-IVH, 31 (44,29%) novorođenče je imalo PVH-IVH 1. stepena (Grafikon 14, Slika 1 i 2) i 3 (4,29%) novorođenčeta PVH-IVH 2. stepena (Slika 3 i 4). Nije bilo novorođenčadi sa PVH-IVH 3. i 4. stepena.

U kontrolnoj grupi, od 30 novorođenčadi, 27 (90%) nije imalo PVH-IVH, PVH-IVH 1. stepena je bila prisutna kod 3 (10%) novorođenčadi, dok PVH-IVH 2, 3. i 4. stepena nije bila prisutna ni kod jednog novorođenčeta (Grafikon 14).

Pearsonovim χ^2 testom dokazano je da je PVH-IVH statistički značajnije prisutnija ($p < 0,001$) kod novorođenčadi sa IUZR (34, 48,57% novorođenčadi) u odnosu na kontrolnu grupu (3, 10,00%) (Grafikon 14).



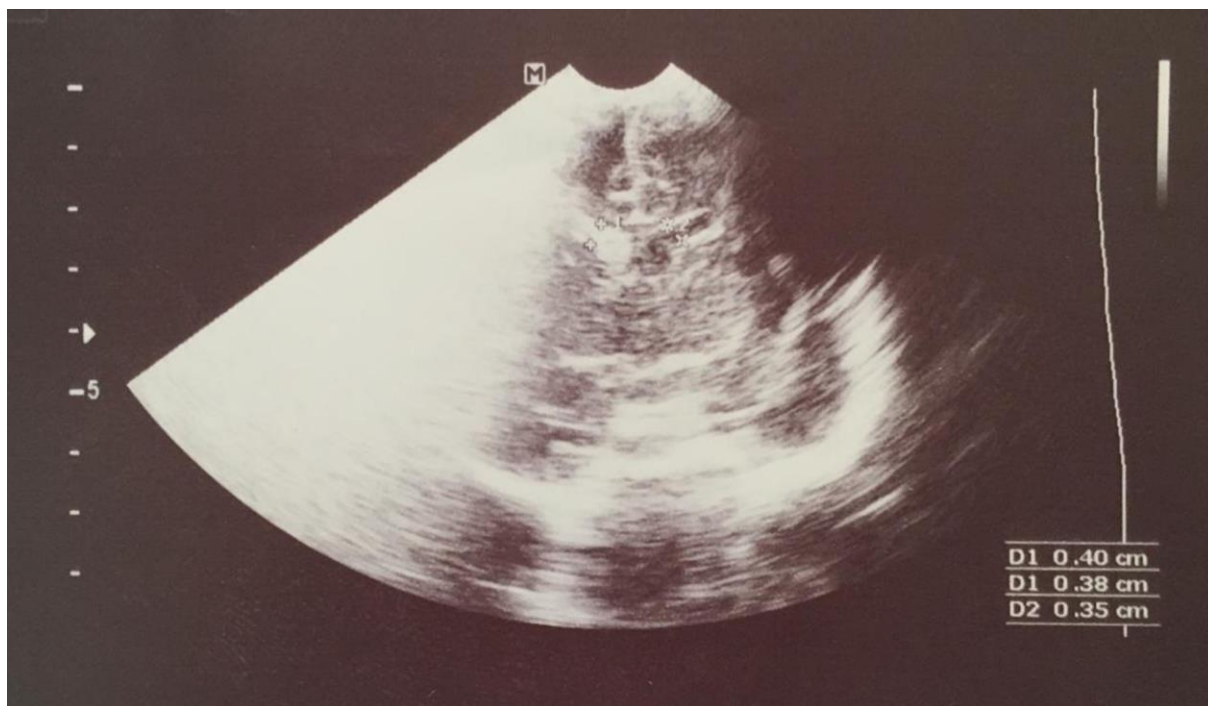
Grafikon 14. Zastupljenost PVH-IVH u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi



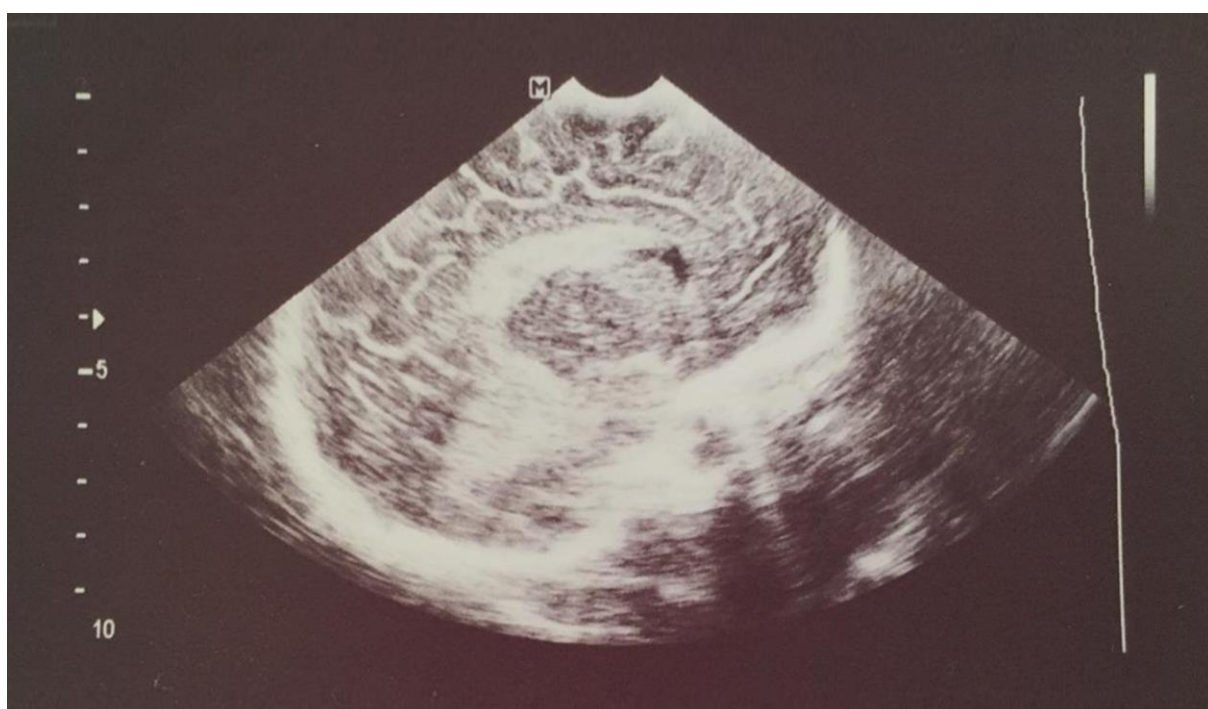
Slika 1. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija 1. stepena
(koronalni presek, izgled kao mačje oči)



Slika 2. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija 1. stepena
(sagitalni presek)



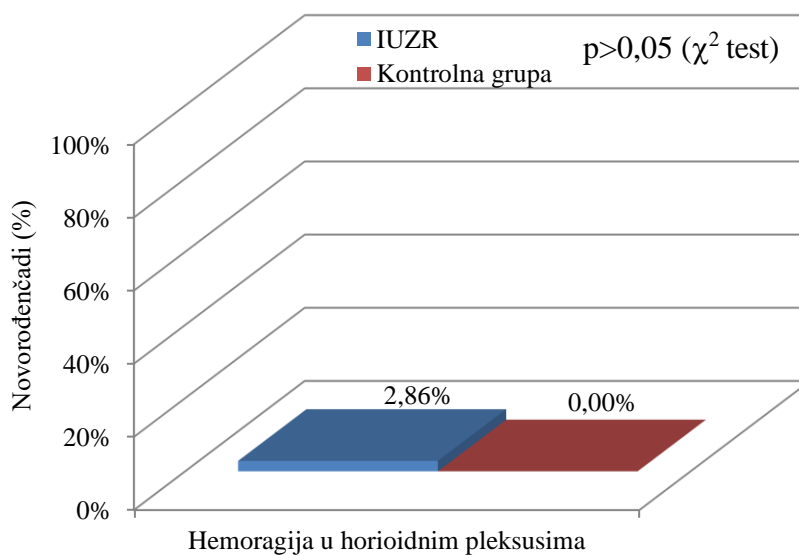
Slika 3. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija 2. stepena
(koronalni presek)



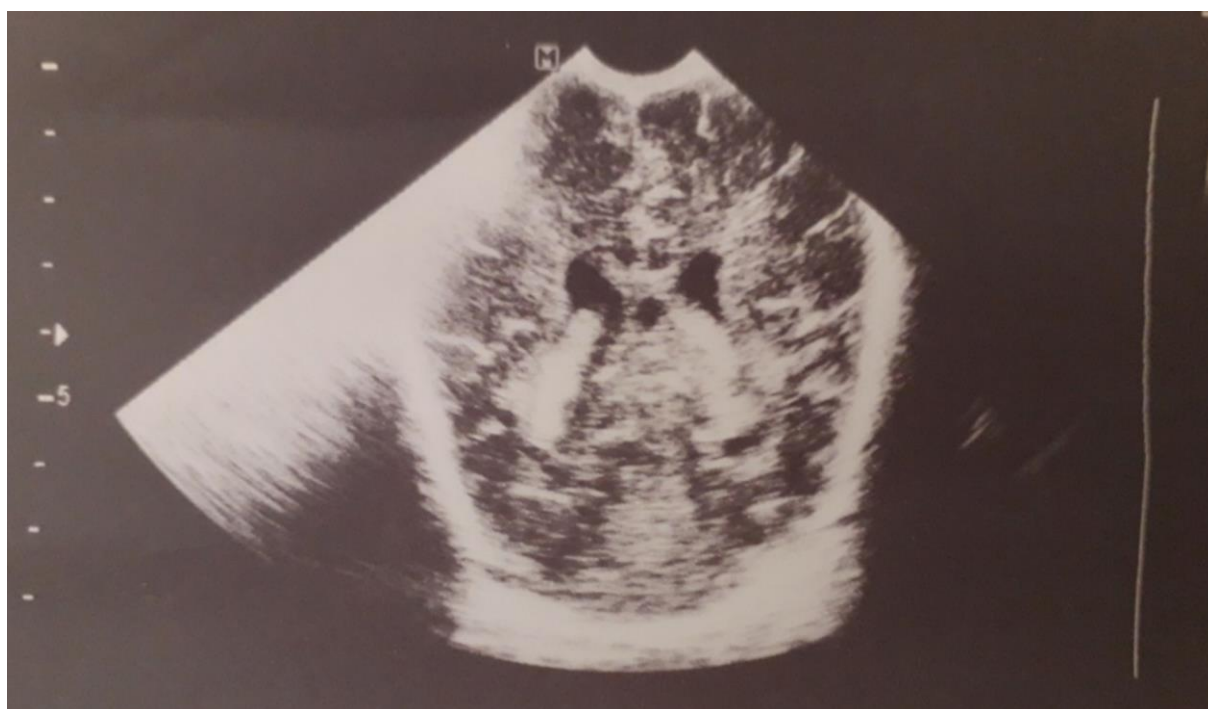
Slika 4. Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija 2. stepena
(sagitalni presek)

4.2.3. Hemoragija u horioidnim pleksusima

Hemoragija u horioidnim pleksusima (Slika 5 i 6) je detektovana kod 2 (2,86%) novorođenčadi sa IUZR i nije bila prisutna u kontrolnoj grupi (Grafikon 15). Nema statistički značajne razlike ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) između IUZR i kontrolne grupe.



Grafikon 15. Zastupljenost hemoragija u horioidnim pleksusima u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi



Slika 5. Hemoragija u horioidnom pleksusu (koronalni presek)



Slika 6. Hemoragija u horioidnom pleksusu
(parasagitalni presek)

4.2.4. Hemoragija u cerebrumu, bazalnim ganglijama i cerebelumu

Hemoragija u cerebrumu, bazalnim ganglijama, talamusu i cerebelumu nije bila prisutna ni kod jednog novorođenčeta, ni u grupi novorođenčadi sa IUZR, ni u kontrolnoj grupi.

4.2.5. Periventrikularna ehogenost i periventrikularna leukomalacija

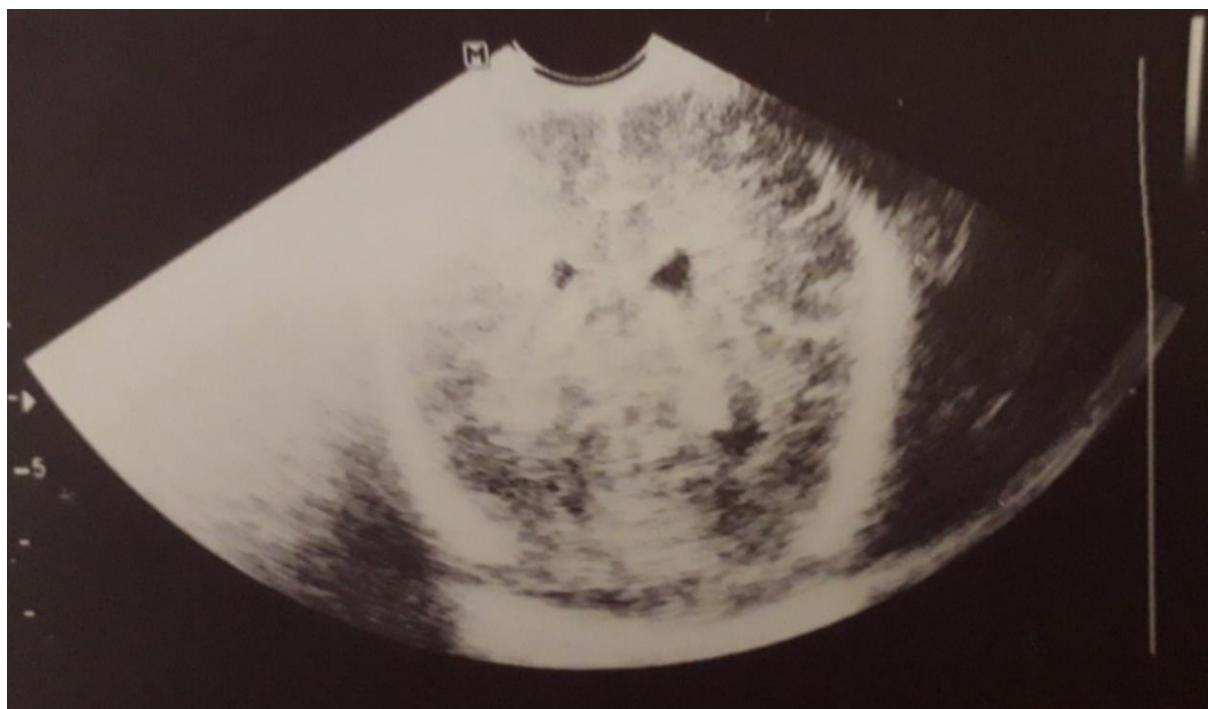
Tokom prvog ultrazvučnog pregleda, kod 16 (22,86%) IUZR prisutna je PVE 0° (Slika 7 i 8), kod 51 (72,86%) PVE 1° (Slika 9 i 10), a kod 3 (4,29%) PVE 2° (Slika 11 i 12). U kontrolnoj grupi 20 (66,67%) je imalo PVE 0°, 10 (33,33%) PVE 1° i nije bilo PVE 2°. Prisutna je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$) u pojavi PVE između grupe IUZR i kontrolne grupe (χ^2 test) (Grafikon 16).



Slika 7. Periventrikularna ehogenost 0°
(koronalni presek)



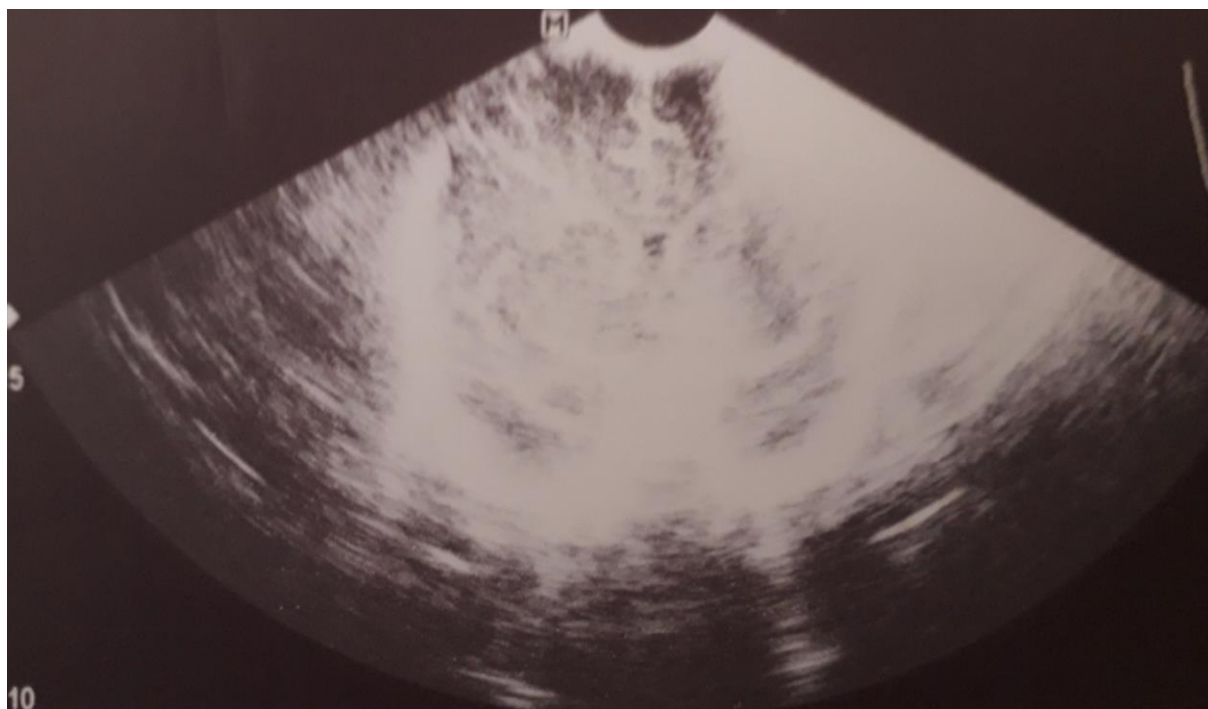
Slika 8. Periventrikularna ehogenost 0°
(parasagitalni presek)



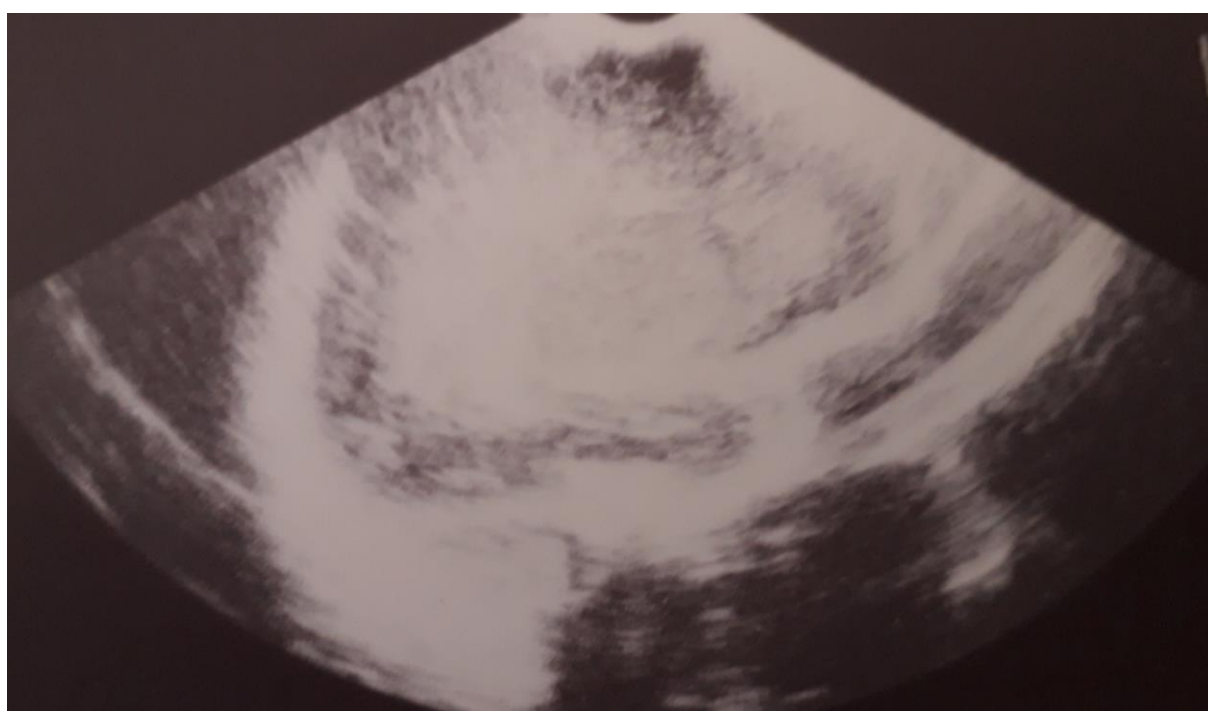
Slika 9. Periventrikularna ehogenost 1°
(koronalni presek)



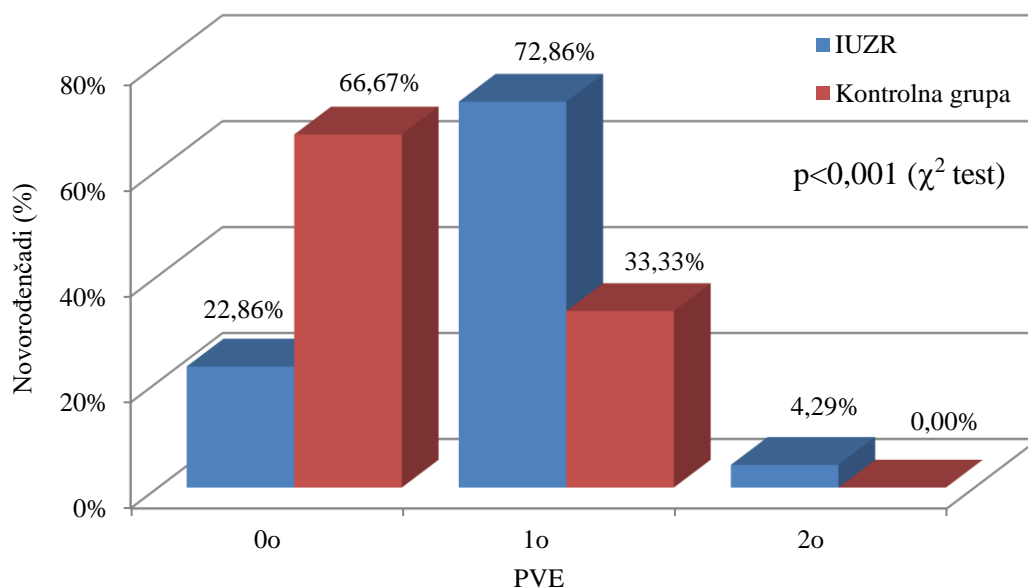
Slika 10. Periventrikularna ehogenost 1°
(parasagitalni presek)



Slika 11. Periventrikularna ehogenost 2°
(koronalni presek)

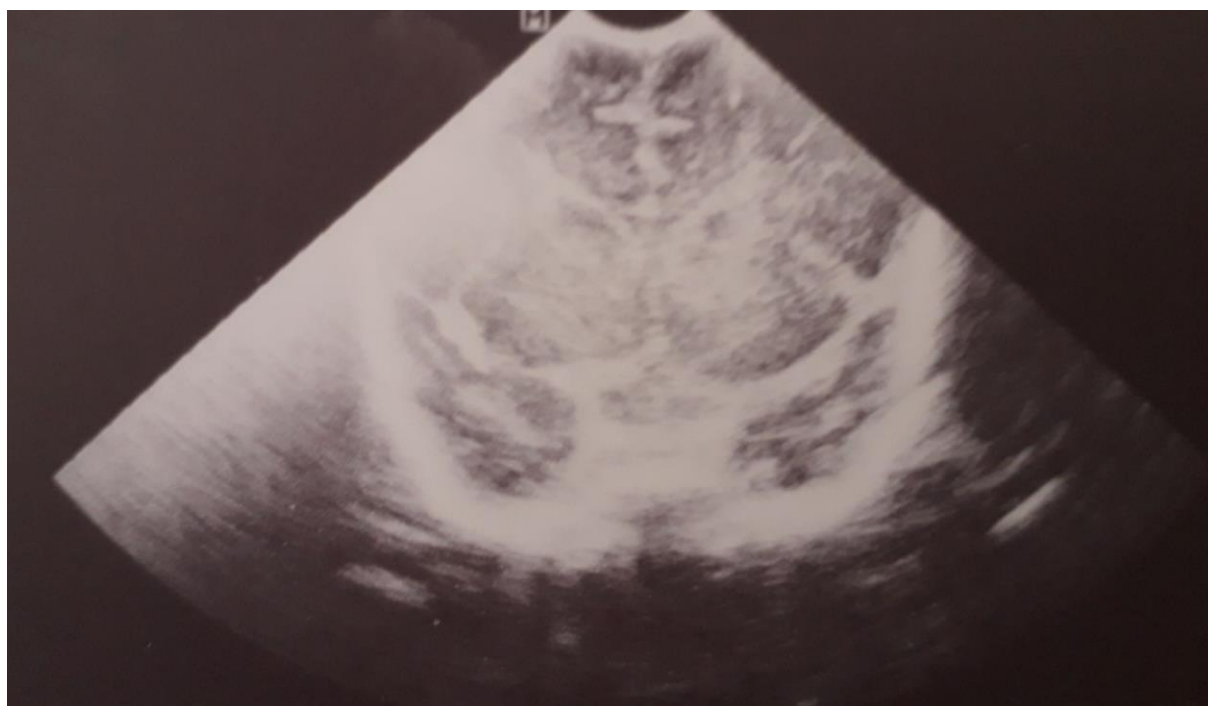


Slika 12. Periventrikularna ehogenost 2°
(parasagitalni presek)



Grafikon 16. Zastupljenost različitih vidova PVE u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi

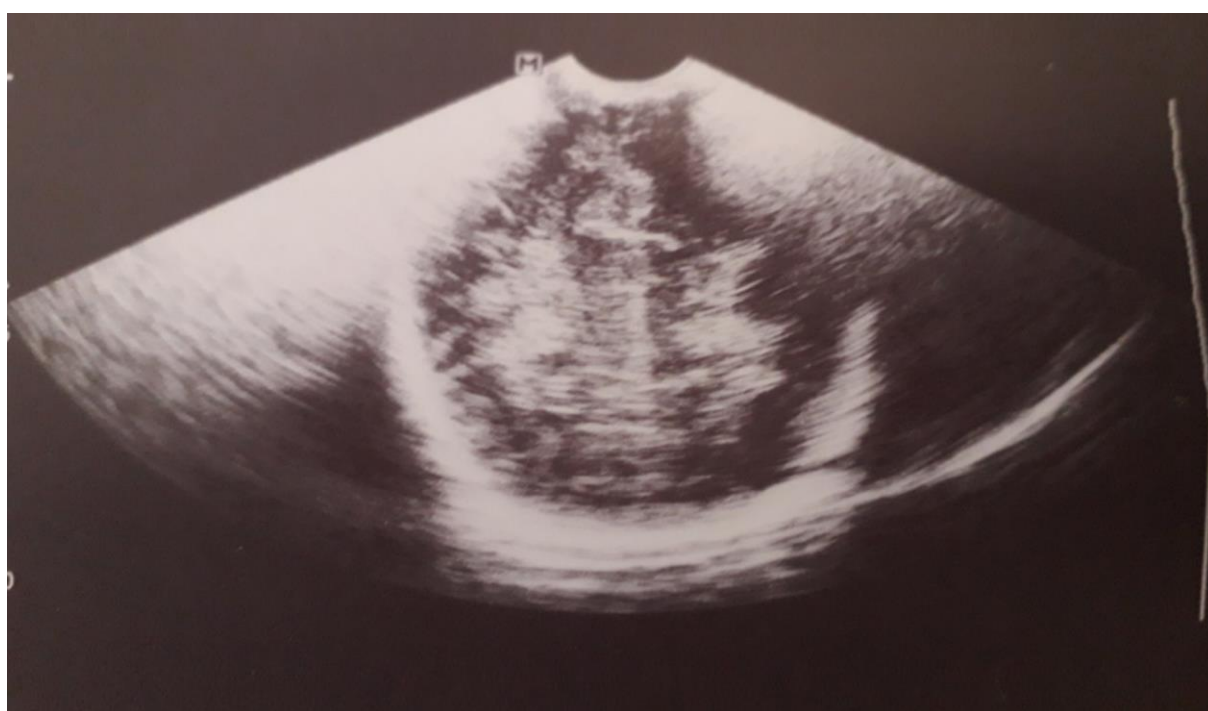
Nakon drugog pregleda, kod 48 (68,57%) novorođenčeta sa IUZR nije bila prisutna PVL, kod 21 (30,00%) je bila prisutna PVL 1° (Slika 13 i 14) i kod 1 (1,43%) PVL 2° (Slika 15 i 16). Nije bilo IUZR novorođenčadi sa PVL 3° i 4°. U kontrolnoj grupi 28 (93,33%) nije imalo PVL, dok je PVL 1° bila prisutna kod 2 (6,67%) novorođenčadi (Grafikon 17). Prisutna je statistički značajna razlika ($p < 0,01$) u pojavi PVE između grupe IUZR i kontrolne grupe (Pirsonov χ^2 test).



Slika 13. Periventrikularna leukomalacija 1°
(koronalni presek)



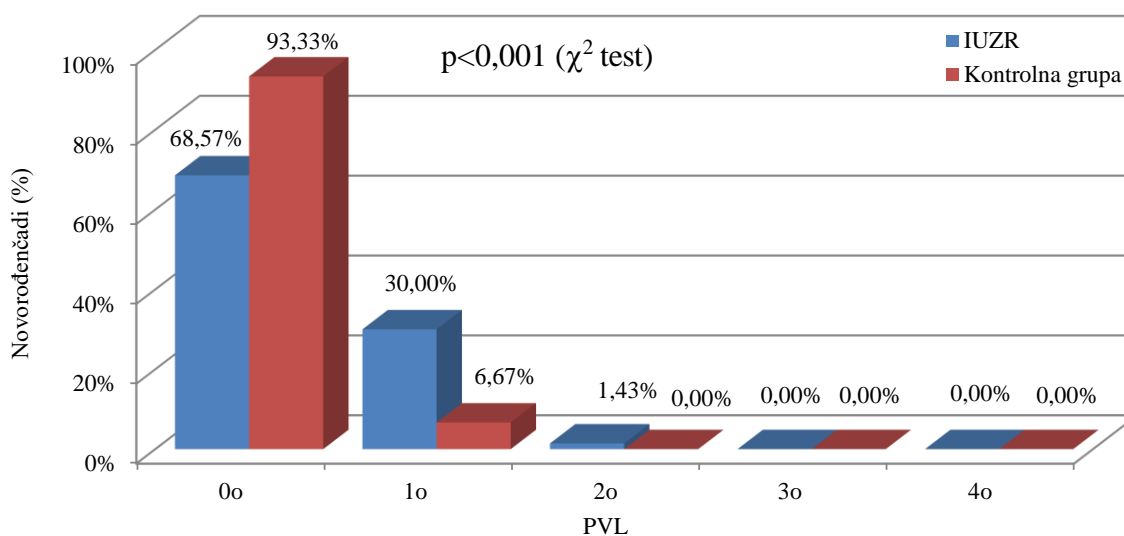
Slika 14. Periventrikularna leukomalacija 1°
(parasagitalni presek)



Slika 15. Periventrikularna leukomalacija 2°
(koronalni presek)



Slika 16. Periventrikularna leukomalacija 2°
(parasagitalni presek)

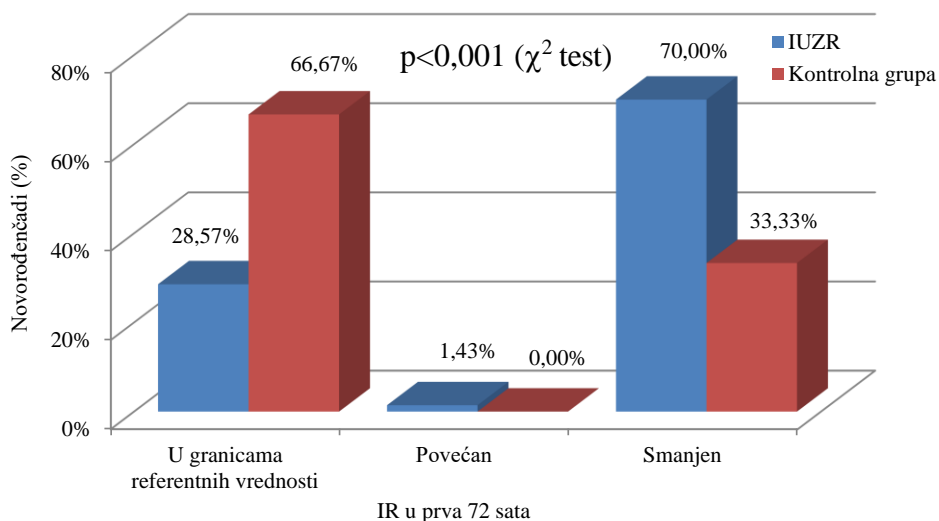


Grafikon 17. Zastupljenost PVL u grupi sa IUZR i u kontrolnoj grupi

4.2.6. Indeks rezistencije

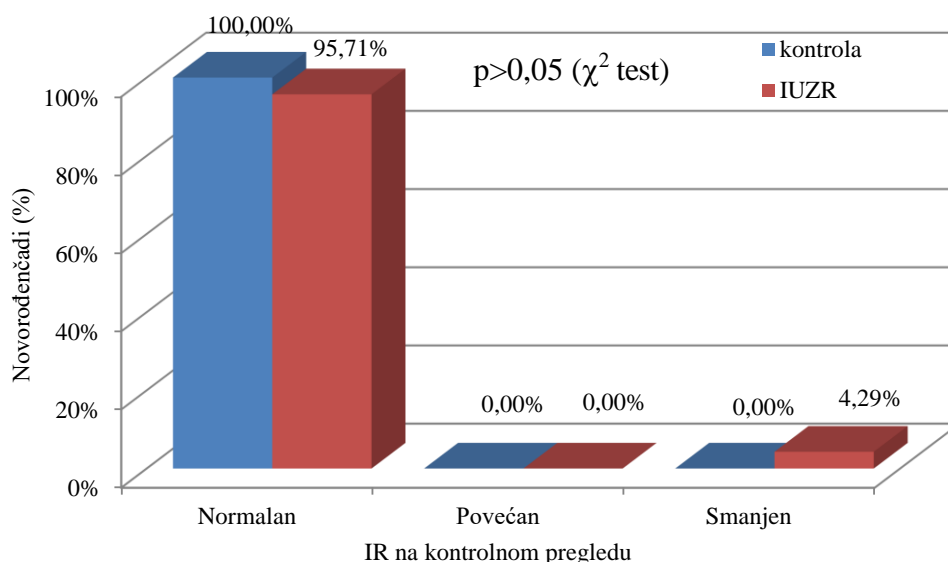
Analiza IR (IR1) u prva 72 sata je pokazala da je kod 20 (28,57%) IUZR novorođenčadi IR bio u rasponu normalnih vrednosti, kod 1 (1,43%) je bio povećan, a kod 49 (70,00%) smanjen. U kontrolnoj grupi kod 20 (66,67%) IR je bio u opsegu normalnih vrednosti, nije bilo novorođenčadi sa povećanim IR, a kod 10 (33,33%) je bio prisutan snižen IR (Grafikon 18).

Prisutna je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$, Pirsonov χ^2 test) u pojavi patološkog IR između grupe IUZR i kontrolne grupe.



Grafikon 18. Prikaz učestalosti modaliteta IR u prva 72 sata u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi

Analiza IR tokom kontrolnog pregleda (IR2) je pokazala normalizaciju IR kod 67 (95,71%) novorođenčadi sa IUZR, dok je kod 3 (4,29%) novorođenčadi IR bio smanjen. U kontrolnoj grupi kod sve novorođenčadi IR je bio u opsegu normalnih vrednosti, tako da nema statistički značajne razlike u zastupljenosti IR u opsegu kontrolnih vrednosti između novorođenčadi sa IUZR i kontrolne grupe ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) (Grafikon 19).



Grafikon 19. Prikaz učestalosti modaliteta IR na kontrolnom pregledu u grupi sa IUZR i kontrolnoj grupi

Osnovni deskriptivni pokazatelji indeksa rezistencije u prvih 72 sata i na kontrolnom pregledu u ispitivanim grupama datisu u tabeli 4.

Tabela 4. Osnovni deskriptivni pokazatelji indeksa rezistencije u prva 72 sata i na kontrolnom pregledu u ispitivanim grupama

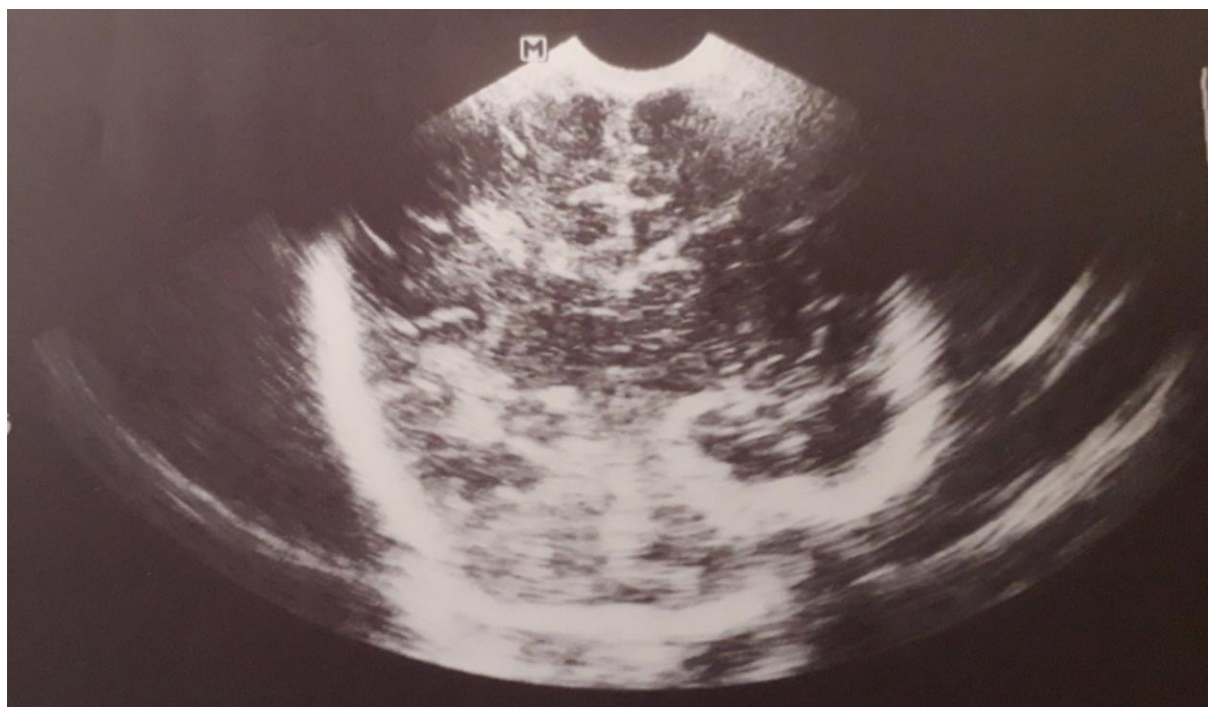
IR	IUZR			Kontrolna grupa		
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$
IR 1	0,47	0,82	$0,68 \pm 0,09$	0,61	0,84	$0,74 \pm 0,07$
IR 2	0,68	0,84	$0,79 \pm 0,03$	0,76	0,85	$0,80 \pm 0,02$

Legenda: IUZR – intrauterusni zastoj u rastu,

IR1 – indeks rezistencije u prva 72 sata, IR2 – indeks rezistencije na kontrolnom pregledu

4.2.7. Cistične promene

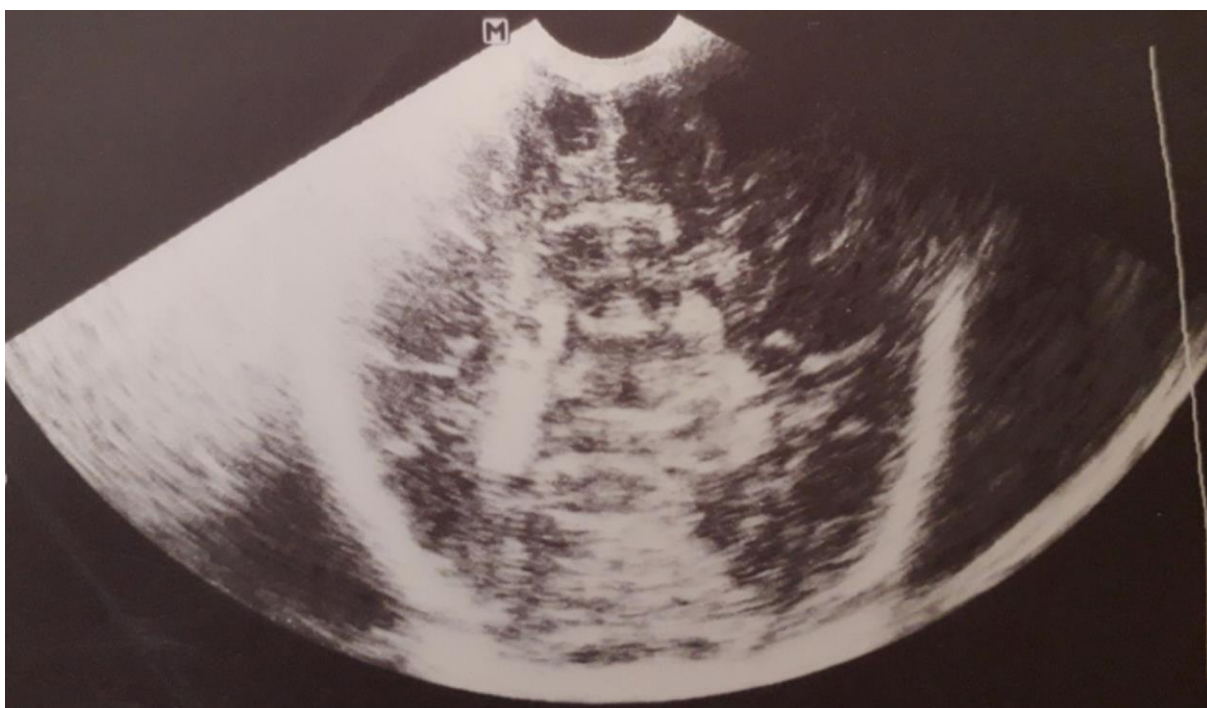
U našoj studiji subependimalne ciste (Slika 17 i 18) su detektovane samo kod jednog (1,43%) novorođenčeta u grupi IUZR i nisu viđene u kontrolnoj grupi, a razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) (Grafikon 20). Kod 6 (8,57%) novorođenčadi u IUZR grupi detektovane su ciste u horioidnim pleksusima (Slika 19 i 20) što nije bilo sa statistički značajnom razlikom ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) u odnosu na kontrolnu grupu gde ove ciste nisu bile prisutne ni kod jednog pacijenta (Grafikon 20). Druge ciste u moždanom parenhimu nisu bile prisutne ni u grupi IUZR ni u kontrolnoj grupi (Grafikon 20).



Slika 17. Subependimalna cista
(koronalni presek)



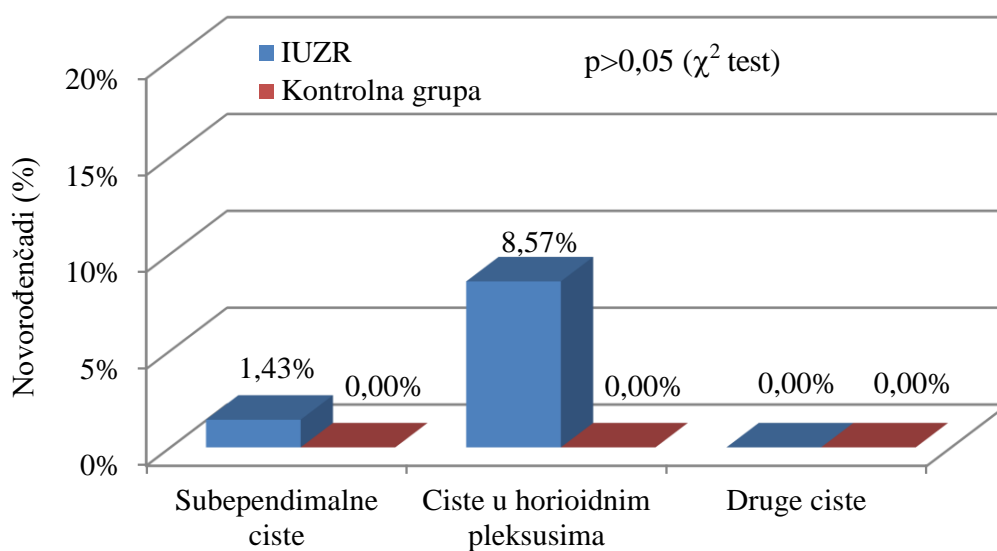
Slika 18. Subependimalna cista
(parasagitalni presek)



Slika 19. Cista u horioidnom pleksusu
(koralni presek)



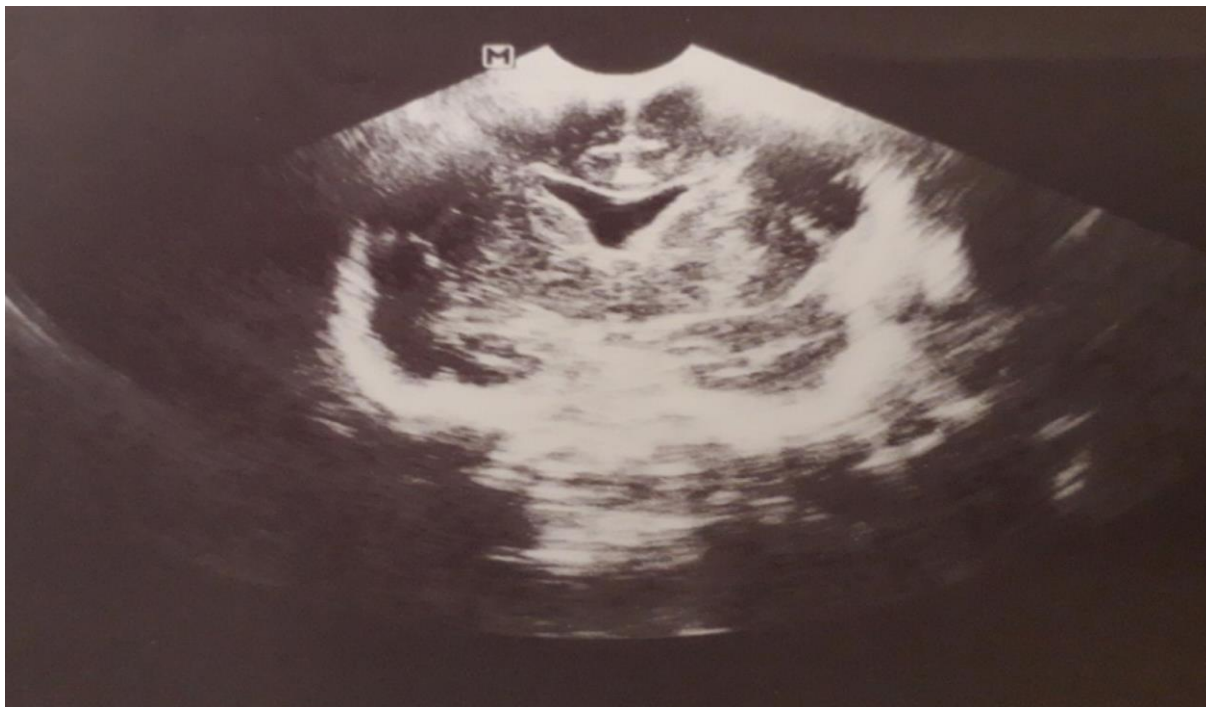
Slika 20. Cista u horioidnom pleksusu
(parasagitalni presek)



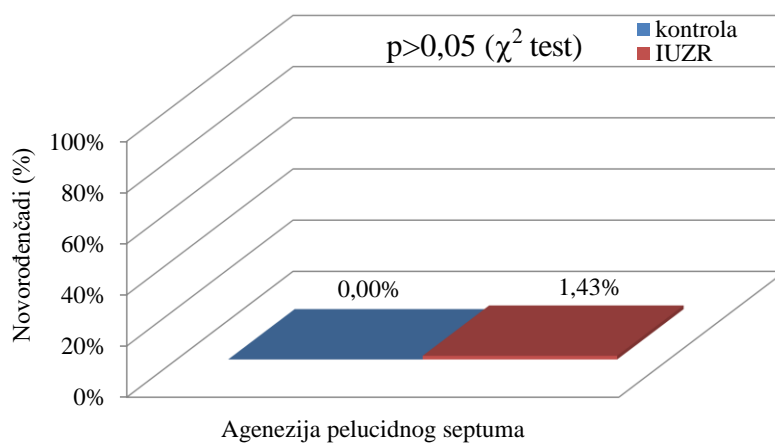
Grafikon 20. Zastupljenost cističnih promena kod novorođenčadi
sa IUZR i u kontrolnoj grupi

4.2.8. Kongenitalne anomalije

Agenezija pelucidnog septuma (Slika 21) je viđena kod jednog novorođenčeta u grupi novorođenčadi sa IUZR bez statistički značajne razlike ($p > 0,05$, Pirsonov χ^2 test) u odnosu na kontrolnu grupu gde ovaj nalaz nije bio prisutan (Grafikon 21).



Slika 21. Agenezija pelucidnog septuma



Grafikon 21. Zastupljenost ageneze pelucidnog septuma kod novorođenčadi sa IUZR i u kontrolnoj grupi

Druge vrste kongenitalnih anomalija nisu bile prisutne ni u grupi IUZR ni u kontrolnoj grupi.

4.2.9. Uvećanje subarahnoidalnog prostora

Osnovni deskriptivni pokazatelji SAP u ispitivanim grupama dati su u tabeli 5. Uvećanje SAP (SKP i IHP) nije bilo prisutno ni u IUZR grupi ni u kontrolnoj grupi.

Tabela 5. Osnovni deskriptivni pokazatelji SAP u ispitivanim grupama

SAP	IUZR			Kontrolna grupa			
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	
SKP	d	0,70	2,51	$1,99 \pm 0,44$	0,86	2,00	$1,28 \pm 0,32$
	l	0,70	2,22	$1,23 \pm 0,44$	0,95	2,20	$1,35 \pm 0,32$
IHP		0,40	3,00	$1,24 \pm 0,65$	0,70	2,13	$1,49 \pm 0,37$

Legenda: IUZR – intreuterusni zastoj u rastu, SAP – subarahnoidalni proctor,

SKP – sinokortikalni proctor, IHP – interhemisferična pukotina

4.2.10. Atrofija mozga

Atrofija mozga nije bila prisutna ni kod jednog novorođenčeta u IUZR grupi niti u kontrolnoj grupi.

4.2.11. Septiranost bočnih komora

Septiranost bočnih komora nije bila prisutna ni u jednoj grupi.

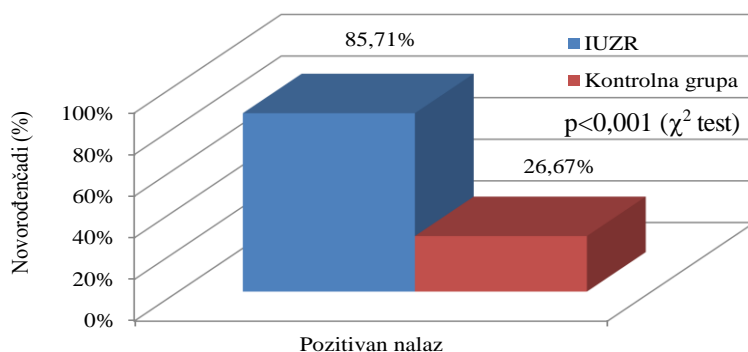
4.2.12. Kalcifikati

Kalcifikati nisu bili prisutni ni u jednoj grupi.

4.2.13. Prisustvo pozitivnih ultrazvučnih nalaza u celini

U celini, broj novorođenčadi sa patološkim nalazom u IUZR grupi je bio 60 (85,71%) novorođenčadi, a u kontrolnoj grupi 8 (26,67%) novorođenčadi i razlika između ispitivanih grupa je bila visoko statistički značajna ($p < 0,001$, Pirsonov χ^2 test) (Grafikon 22).

Zbirni prikaz patoloških ultrazvučnih nalaza i statistička razlika njihove zastupljenosti između grupa dat je u tabeli 6.



Grafikon 22. Pozitivan nalaz u celini kod novorođenčadi sa IUSR i kontrolnoj grupi

Tabela 6. Zbirni prikaz patoloških ultrazvučnih nalaza i statistička razlika njihove zastupljenosti između grupa

Patološki UZ nalaz	IUSR	Kontrolna grupa	p (χ^2 test)
Visina prednjih rogova bočnih komora	+	–	$p > 0,05$
Talamo-okcipitalna distanca	+	+	$p > 0,05$
Ventrikularni indeks	+	+	$p < 0,05$
Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija	+	+	$p < 0,001$
Hemoragija u horioidnim pleksusima	+	–	$p > 0,05$
Hemoragija u cerebrumu, bazalnim ganglijama, talamusu i cerebelumu	–	–	$p > 0,05$
Perivantrikularna hiperehogenost	+	+	$p < 0,001$
Periventrikularna leukomalacija	+	+	$p < 0,01$
Indeks rezistencije	+	+	$p < 0,001$
Subependimalne ciste	+	–	$p > 0,05$
Ciste u horioidnim pleksusima	+	–	$p > 0,05$
Druge ciste	–	–	$p > 0,05$
Nedostatak pelucidnog septuma	+	–	$p > 0,05$
Druge kogenitalne anomalije	–	–	$p > 0,05$
Uvećanje subarahnoidalnih prostora	–	–	$p > 0,05$
Atrofija mozga	–	–	$p > 0,05$
Prisustvo septi	–	–	$p > 0,05$
Kalcifikati	–	–	$p > 0,05$

Legenda: IUSR – inztauterusni zastoj u rastu, + pozitivan nalaz, – negativan nalaz

5. DISKUSIJA

Suhag A i saradnici navode de se dijagnoza IUZR najčešće postavlja antenatalno ali, u nedijagnostifikovanim slučajevima, dijagnoza se može postaviti jedino u neonatalnom periodu (63).

Garite TJ i koautori. objavljuju da je moguć i obrnuti slučaj i da u jednoj trećini detektovanog IUZR tokom trudnoće, novorođenčad nisu rođena kao mala za datum (160).

Muresan D i saradnici, navode da je IUZR česti uzrok mrtvorodenosti tj. da je nedetektovan IUZR identifikovan kod 43% od 52% neobjašnjene mrtvorodenosti. Takođe, navode da je, u slučajevima kada intrapartalna hipoksija nije bila prisutna, IUZR nastao kasnije u trudnoći verovatan uzrok pojave idiopatske cerebralne paralyze (161).

U svakom slučaju, rana postnatalna detekcija aberantnog fetalnog rasta je od izuzetnog značaja zbog povećanog mortaliteta i morbiditeta udruženog sa ovim poremećajem.

Iako se u literaturi može sresti korišćenje različitih granica referentnih vrednosti (5–95. i 3–97. percentil), najveći broj studija pri definisanju aberantnog rasta koristi 10. i 90. percentil, što je korišćeno i u našoj studiji.

I pored toga što se broj ispitivanja u svetu polako povećava tokom godina, studije na temu IUZR i promena na mozgu su i dalje veoma retke, a studije vezane za UPN, KPN i RTN sa IUZR, sporadične. To je razlog zbog koga su za poređenje rezultata našeg ispitivanja korišćene studije najpribližnije našoj studiji, a neki od ispitivanih parametara upoređivani i sa podacima dobijenim na novorođenoj deci bez IUZR.

Tačna incidence rađanja UPN, KPN i RTN u Srbiji nije poznata. Nije poznata ni tačna incidenca rađanja dece sa IUZR. Takođe, nisu poznate ni rane ni kasne komplikacije koje prate ove problem.

Naša studija je obuhvatila 70 UPN, KPN i RTN sa IUZR i 30 novorođenčadi sa adekvatnim intrauterusnim rastom iz istih gestacionih grupa, kao kontrolnu grupu. Učestalost i težina patoloških stanja u novorođenačkom periodu jako variraju u odnosu na gestacioni uzrast. Zato našom studijom nisu bila obuhvaćena jako nezrela novorođenčad.

Za detekciju IUZR, korišćena su 2 kriterijuma: TM na rođenju i PI. PI predstavlja meru proporcionalnosti tela i predstavlja tradicionalu meru pri ovakvim istraživanjima (162).

Zastupljenost asimetričnog i simetričnog IUZR je u našoj studiji bila kao i u studiji objavljenoj od strane Šarma D i koautora, dok Al-Quashar F i saradnici objavljuju veću zastupljenost simetričnog zastoja (163, 164).

Danas je u svetu u upotrebi više grafikona rasta proisteklih iz nacionalnih i internacionalnih studija (165–167).

U našoj studiji su korišćene revidirane Fentonove krivulje rasta za procenu telesne mase, telesne dužine i obima glave na rođenju. Ove krivulje rasta su bazirane na meta-analizi iz 6 populacionih istraživanja na skoro 4 miliona prevremeno rođene dece (Nemačka, SAD, Italija, Australija, Škotska i Kanada) i nastale su u cilju harmonizacije grafikona rasta prevremeno rođene dece sa standardima Svetske zdravstvene organizacije (150).

I dok su analize osnovnih antropometrijskih parametara, telesne mase, dužine i obima glave predmet većeg broja studija, uz postojanje novih grafikona rasta, za analizu ponderalnog indeksa i dalje je, u najširoj upotrebi, grafikon koji je još davne 1966. godine objavila Lubchenco LO sa saradnicima i koji je korišćen i u našoj studiji (151).

Statističkom obradom podataka, pokazali smo da su grupe homogene izuzev u varijablama telesna masa i ponderalni indeks na rođenju gde je dokazana statistički značajna razlika između IUZR i kontrolne grupe.

Diwakar RK i koautori navodeći podatke iz literature objavljuju da je senzitivnost ultrazvučnih nalaza mozga kao predictor kasnijih neurorazvojnih abnormalnosti 16% u prvoj i drugoj nedelji nakon rođenja i da se povećava na 53% u 6. nedelji i 58% kada je dete u korigovanom uzrastu u terminu. Navode, takođe da je specifičnost ultrazvučnog ispitivanja 99–100% (168).

Ultrazvučni pregledi su obavljani 2 puta. Prvi pregled je obavljan u prva tri dana života. Drugi pregled je obavljan od kraja 7. do 10. dana života zato što se preko 90% hemoragija detektuje tokom ovog perioda, kao i u cilju potvrđivanja suspektnih nalaza hemoragija na prvom ultrazvučnom pregledu (108).

Takođe, drugi pregled je obavljan i radi dijagnostifikovanja PVL u skladu sa navedenim klasifikacijama, kao i provere RI.

Ventrikulomegalije

Ventrikulomegalije se mogu detektovati još tokom fetalnog života, rutinskim ultrazvučnim pregledima. Takođe, mogu se dijagnostifikovati i nakon rođenja, a ultrazvuk mozga je dijagnostička metoda sa odličnom senzitivnošću za njihovu detekciju (169).

Iako se smatra da je blaga fetalna ventrikulomegalija, koja zaokuplja posebnu pažnju, izolovani fenomen, Gaglioti P i saradnici navode da su kod 7–10% ovih fetusa po rođenju otkrivene i druge strukturne abnormalnosti i smatraju da nije moguće tokom trudnoće tačno utvrditi da li je blaga ventrikulomegalija izolovani fenomen te da je to moguće potvrditi samo isključivanjem drugih uzroka po rođenju (170).

Scelsa B i koautori povezuju fetalna ispitivanja sa ispitivanjima novorođenčadi i navode u svojoj studiji da je, od 30 novorođenčadi sa dijagnostikovanim blagom fetalnom ventrikulomegalijom, izuzev u jednom slučaju, ventrikulomegalija bila izolovani fenomen (171).

Flanders TM i saradnici navode da je incidenca hidrocefalusa 0,3 do 2,5 na 1000 živorođenih, a Scala C i koautori ističu da je prevalenca ventrikulomegalije između 0,3 do 1,5 na 1000 porođaja (172, 102).

Najveći broj studija vezanih za neonatalne ventrikulomegalije se odnosi na posthemoragijsko uvećanje komora i razvoj hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece niskih gestacija, kao i u sklopu PVL, dok skoro da i ne postoje velike epidemiološke studije o ventrikulomegaliji kod KPN i rano terminske novorođenčadi, posebno ne kod ovih grupa sa IUZR. U uzrasnim grupama naših ispitanika sa IUZR, moguće je, takođe, da se iza ventrikulomegalije detektovane na rođenju kriju slični događaji u fetalnom životu koji se na rođenju manifestuju promenama u veličini bočnih komora, a koji indirektno ukazuju na odigrani fetalni poremećaj, kao i na problem tkivnog modeliranja i remodeliranja.

U proceni neonatalne ventrikulomegalije koriste se različita merenja uz postojanje različitih referentnih vrednosti i za različite gestacijske uzraste (173–176).

U najširoj upotrebi su merenja VPRBK, TOD i VI i ova merenja su korišćena i u našoj studiji, a upoređivanje obavljeno u odnosu na referentne krivulje koje su objavili Brouwer MJ i saradnici (152). Ove vrednosti, VPRBK, TOD i VI, su u našoj studiji merene tokom prvog ultrazvučnog pregleda. Neophodno je osvrnuti se na VPRBK. Maksimalna vrednost za VPRBK je prema vrednostima koje su dali Brouwer MJ i saradnici manja ili jednaka 3 mm u svim gestacionim nedeljama, dok donja granica može biti blizu nule. Poznat je fenomen pojave reopeninga bočnih komora koji se može odigravati i par dana nakon rođenja, a koji pri

merenju odmah po rođenju može dati vrednost nešto malo veće od nule za VPRBK, što se može videti i u pomenutim referentnim vrednostima. Međutim Brouwer MJ i saradnici smatraju da je efekat ventrikularnog reopeninga mali i da, što se tiče gornje granice, ne prelazi granicu date referentne vrednosti od 3 mm za sve gestacijske nedelje.

Heibel M i koautori analizirajući ultrazvuk mozga 1000 terminske novorođenčadi, nakon 3 dana i u okviru 8 prvih dana života, kod 2 (0,2%) novorođenčadi nalaze dilatirane bočne komore (uz naknadno još troje novorođenčadi, kao posledicu intraventrikularne hemoragije) (177).

U velikoj studiji Hsu CL i saradnika na 3186 novorođenčadi uzrasta 37–42 gestacijske nedelje, u 0,85% slučajeva nalaze prominentne frontalne rogove bočnih komora i kod 0,63% prominenciju okcipitalnih rogova. Kod 0,63% ispitanika nalaze blagu, a kod 0,03% signifikantnu dilataciju ventrikula (178).

Ballardini E i saradnici u studiji u kojoj analiziraju ultrazvuk mozga 6771 novorođenčeta uzrasta 37–42 gestacijske nedelje, kod 0,15% novorođenčadi nalaze uvećanje komora (179).

U najvećem broju studija, kao i u našoj studiji ne diferenciraju se jednostrana i obostrana uvećanja bočnih komora (180, 181).

U našoj studiji samo jedno novorođenče iz grupe IUZR je imalo povećanu VPRBK, dok je TOD van referentnih vrednosti bila prisutna kod većeg broja novorođenčadi sa IUZR i sa statistički značajnom razlikom u odnosu na kontrolnu grupu.

Leven MI je još 1981. godine objavio da merenje VI omogućava dijagnozu dilatiranih komora i da regularno merenje omogućava ranu detekciju devijacije ventrikularnog rasta. Notirao je, takođe, i da korišćenje referentnih vrednosti omogućava ranu dijagnozu ne samo hidrocefalusa, gde se najčešće upotrebljava merenje VI, već i cerebralne atrofije (104).

Naše ispitivanje, objavljeno u prvim danima po rođenju, pokazalo je da je povećan VI bio prisutan kod velikog broja, čak kod 1/3 novorođenčadi sa IUZR i samo kod troje novorođenčadi iz kontrolne grupe i da je razlika između ove dve grupe bila statistički značajna. Ovaj parametar, kao i VPRBK i TOD urađeni u prvim danima po rođenju mogu indirektno ukazivati na postojanje patoloških promena na mozgu tokom neadekvatnog fetalnog rasta i razvoja.

Leijser LM i koautori navode da je ultrazvuk mozga dijagnostička metoda sa odličnom senzitivnošću za detekciju ventrikulomegalija, a referentne vrednosti su od ključnog značaja za ovu procenu (169).

Karamimagha S i saradnici navode da su čak i milimetarske promene u veličini komora dovoljne da se započnu ispitivanja i eventualni tretman (182).

U poređenju sa objavljenim studijama, naši rezultati su pokazali da je uvećanje komora bilo prisutno u značajnom procentu. Međutim, poređenje sa podacima iz literature je otežano s obzirom na to da skoro i ne postoje studije koje su obuhvatile novorođenčad sa IUZR i novorođenčad u uzrasnim grupama analiziranim u našoj studiji. Rezultati iz pomenutih studija su mnogo približniji našim rezultatima vezanim za kontrolnu grupu gde je kod samo jednog novorođenčeta bilo prisutno povećanje TOD uz napomenu da su u navedenim studijama analizirana novorođenčad iznad 37 gestacionih nedelja. Treba napomenuti i to da su opisane studije urađene na mnogo većem broju pacijenata što im daje poseban značaj, ali, takođe, da je najveći broj ovih studija retrospektivan što može stvarati nepotpunu sliku o tačnoj zastupljenosti patoloških promena na mozgu koje mogu proticati i asimptomatski.

Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija

U SAD, 12000 prevremeno rođene novorođenčadi svih gestacionih uzrasta razvije PVH-IVH i oko 50–70% preživelih prematurusa ima neurološke sekvele od kojih je najteža cerebralna paraliza (107).

Studije o mogućim patogenetskim mehanizmima PVH-IVH fetusa sa IUZR su ekstremno retke, a jedna od njih je revijski prikaz Cohen E i saradnika u kome autori navode da, u slučajevima nutritivne deprivacije fetusa ili hronične fetalne hipoksemije, dolazi do "brain-sparing" fenomena (pošteđivanja mozga) tokom koga nastaje adaptacija fetalne cirkulacije koja omogućuje čuvanje nutritivnih faktora i kiseonika u korist mozga. Prolongirani "brain-sparing" u slučajevima IUZR dovodi do remodeliranja vaskulature fetusa koja postaje fragilna i kao takva podložnija oštećenjima, a smatra se da te promene perzistiraju i postnatalno (183).

Ispitivanja animalnih modela su pokazala da u slučajevima IUZR dolazi do velike redukcije perivaskularnih astrocita i pericita u mnogobrojnim regionima mozga, uključujući i subependimalni matriks što smanjuje stabilnost cerebralne vaskulature i povezuje ove promene sa hemoragijom (184).

Martin CN i saradnici objavljuju da je kod adulta rođenih sa malom telesnom masom povećana incidenca moždanog udara (185).

Do sada je objavljeno veoma malo studija koje se odnose na IUZR i umereno i kasno preterminsku i rano terminsku novorođenčad. Iako su te studije mnogo ređe u odnosu na eks-

tremno pretermnsku i veoma pretermnsku novorođenčad, njihov broj se poslednjih godina postepeno povećava. Međutim, studije o incidenci i težini PVH-IVH kod novorođenčadi sa IUZR u ovim uzrasnim grupama su sporadične i značajno se među sobom razlikuju (186).

Učestalost PVH-IVH 1. stepena kod novorođenčadi sa IUZR u našoj prospektivnoj studiji je bila visoka, 44,29% i to je bilo statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi. Takođe, učestalost pojavljivanja ovog tipa hemoragije je bila veća u odnosu na publikovane studije uz napomenu da, i ako se radi sličnom problemu, studije nisu imale isti dizajn kao naša studija.

Rocha OC i koautori, u svojoj retrospektivnoj studiji nalaze da su kasno pretermnska novorođenčad sa IUZR u povećanom riziku od razvoja intraventrikularne hemoragije i objavljuju da je ona bila prisutna kod 6 (12%) od ukupno 50% IUZR novorođenčadi i da je jedini detektovani tip hemoragije bila hemoragija 1. stepena (187).

U našoj studiji, hemoragija 1. stepena je, takođe, bila jedini tip hemoragije, izuzev kod troje novorođenčadi sa IUZR kod kojih je bila prisutna PVH-IVH 2. stepena, dok hemoragija 3. i 4. stepena nije bilo.

Ballardini E sa saradnicima u svojoj studiji sa novorođenčadi uzrasta 33–36 gestacijskih nedelja, nalaze mnogo manji procenat zastupljenosti PVH-IVH. Oni nalaze hemoragiju 1. stepena kod 2,32% novorođenčadi i hemoragiju 2. stepena kod 0,77% novorođenčadi u gestacijskom uzrastu od 33 gestacijskih nedelja, dok u grupi novorođenčadi 34–36 gestacijskih nedelja ne nalaze ovaj tip hemoragije. Njihova studija nije potvrdila da je ovaj tip hemoragije u statistički značajnoj vezi sa IUZR uz napomenu da je njihova studija bila retrospektivna (188).

Nasuprot sudiji Ballardini E i saradnika, Mercuri E i koautori objavljuju da je IUZR jedini antenatalni factor udružen sa abnormalnostima na ultrazvuku mozga ispitujući novorođenčad koja su izgledala dobro (189).

Grupa rano terminske novorođenčadi je u objavljivanim studijama najčešće ispitivana u studijama o terminskoj novorođenčadi.

Hernández LJ i saradnici analizirajući etiologiju i evoluciju intrakranijalnih hemoragija kod novorođenčadi ≥ 37 gestacijskih nedelja, PVH-IVH nalaze kod 10 (0,22%) od ukupno 45706 i to kod 8 (0,018%) novorođenčadi subependimalnu i kod 2 (0,004%) novorođenčadi intraventrikularnu hemoragiju. Kod 14/31 slučajeva dijagnostifikovane intrakranijalne hemoragije, nije identifikovan uzrok intrakranijalne hemoragije. Ovi autori, takođe, ističu da je njihova studija bila retrospektivna i sugerišu implementaciju multicentrične studije (190).

Chinta VP i koautori ispitujući simptomatsku i asimptomatsku novorođenčad među kojima i onu sa PVH-IVH, notiraju da indikacija za ultrazvuk mozga samo kod novorođenčadi sa kliničkim znacima može dovesti do nedijagnostifikovanja značajnog broja pacijenata sa intrakranijalnim abnormalnostima (191).

Zanimljiva je i prospektivno ispitivanje fetusa Abdelkader MA i koautora koji navode veliki procenat udruženosti hemoragije i IUZR (192).

I Pekcevik Y i saradnici, ispitujući riziko faktore za pojavu PVH-IVH kod novorođenčadi starije od 34. gestacijske neelje, nalaze postojanje pozitivne veze između ovog tipa hemoragije i male telesne mase na rođenju (193).

Kim HS i saradnici navode na osnovu svog istraživanja da subependimalni germinativni matriks uprkos regresiji može postojati i dalje kod terminske novorođenčadi i biti često mesto hemoragije (194).

Ovo može biti jedno od objašnjenja za veliki procenat niskog stepena hemoragije kod naših ispitanika, a što je, s obzirom na aberantni rast, verovatno još izraženije kod novorođenčadi sa IUZR.

Hemoragija u horioidnim pleksusima

U pomenutoj studiji Ballardini E i saradnika hemoragija u horioidnim pleksusima je detektovana kod jednog ispitanika (0,14%) uzrasta 33 gestacijske nedelje (188).

U drugoj studiji Ballardini E i saradnika na 6771 novorođenčeta uzrasta 37–42 gestacijske nedelje, kod takođe jednog ispitanika (0,015%) je detektovana hemoragija u horioidnom pleksusu (179).

Iako je hemoragija u horioidnim pleksusima bila zastupljena u većem procentu u našoj studiji, 2/70 (2,74%), njena zastupljenost je bila nesigifikantna u odnosu na kontrolnu grupu (0/30).

Drugi tipovi intracerebralnih hemoragija ispitivanih u našoj studiji su one koje se ređe sreću i kod preterminske i kod terminske novorođenčadi. Mercuri E i saradnici nalaze hemoragiju lokalizovanu u beloju masi kod 2% novorođenčadi između 36. i 42. gestacijske nedelje. Ballardini E i saradnici hemoragiju u talamusu nalaze kod samo jednog novorođenčeta uzrasta 35 gestacionih nedelja u retrospektivnoj studiji na 724 novorođenčadi uzrasta 33–36 gestaci-

onih nedelja (188). Kavya MK i koautori kod novorođenčadi ispod 37. gestacione nedelje cerebelarnu hemoragiju nalaze kod samo jednog procenta (195).

Osim opisanih PVH-IVH i hemoragije u pleksusima, ni kod jednog novorođenčeta u našoj studiji nije detektovan drugi tip hemoragije.

PVE i PVL

Uprkos povećanom preživljavanju novorođenčadi sa malom telesnom masom na rođenju i prevremeno rođene, incidenca neonatalnih oštećenja mozga, uključujući i PVL, se povećava. Volmer B i saradnici navode da je, imaturna periventrikularna zona dece rođene prevremeno, senzitivnija na hipoksiju i ishemiju i, u obrnuto proporcionalnom odnosu je sa zrelošću, zbog čega se oštećenja periventrikularne bele mase češće odigravaju kod dece rođene prevremeno u odnosu na terminsku novorođenčad (196).

U jednoj od retkih studija o ultrazvučnom skriningu mozga koju objavljuju Berger i koautori navodi se da je moguće očekivati da na oštećenja bele mase otpada skoro 40% od ukupno ultrazvučno detektovanih promena (197).

Incidenca PVL objavljena u nekim zemljama je 19,8%–34,1% i 2,5%–23% za cistični PVL, a PVL je detektovana kod 75% preterminske i 20% terminske novorođenčadi (198).

Ultrazvučna procena intenziteta PVE je u našoj studiji, u skladu sa referentnom literaturom, obavljana u odnosu na horioidni pleksus. Iako subjektivni osećaj može uticati na dijagnozu, prihvaćeno je da se ona definiše kao manja, ista ili veća ehogenost u odnosu na pleksus. Resch B i saradnici u svojoj studiji u kojoj upoređuju nalaze 6 različitih ispitivača, nalaze da ne postoji razlika u ultrazvučnom definisanju PVL. Oni, takođe, navode da je ultrazvučna senzitivnost za PVL niska, 20-44,4%, dok je specifičnost jako visoka, 97,2–98,1% (199).

U našoj studiji PVE 1. stepena (PVE jednaka ehogenosti horioidnog pleksusa) je bila prisutna kod velikog broja ispitanika, 72,86% novorođenčadi sa IUZR, dok je kod 4,29% njih bila prisutna PVE 2. stepena (PVE veća od ehogenosti horioidnog pleksusa). Ukupna zastupljenost PVE je bila statistički značajnija kod IUZR novorođenčadi u odnosu na kontrolnu grupu. Kod IUZR novorođenčadi PVE 1. stepena je detektovana kod trećine ispitanika na prvom pregledu, dok PVE 2. stepena nije bila prisutna ni kod jednog novorođenčeta.

Fumagalli M i saradnici. navode da je PVE na inicijalnom ultrazvuku urađenom tokom prve nedelje života bila najzastupljenija abnormalnost kod kasno prevremene novorođenčadi,

a da je do povlačenja periventrikularne hiperehogenosti došlo kod 91% odojčadi tokom 5 nedelja (200).

Ovaj nalaz može biti prolazan ili perzistirati u PVL i perzistiranje te hiperehogenosti nakon prve nedelje života De Vries LS definiše kao PVL 1. Stepena (154).

U našoj studiji na drugom ultrazvučnom pregledu detektovana je PVL 1. stepena kod 30% IUZR novorođenčadi i kod samo 6,67% novorođenčadi iz kontrolne grupe, dok je PVL 2. stepena bila prisutna kod od 1,43% IUZR novorođenčadi.

U studiji Fumagalli M i saradnika to je bilo prisutno kod 1,78% ispitivane odojčadi nakon pet nedelja. Međutim, iako je trajanje hiperehogenosti u direktnoj vezi sa ozbiljnošću procesa na mozgu, značaj i evolucija ove hiperehogenosti kod kasno pretermnske novorođenčadi još uvek nisu dovoljno jasni, ističe Fumagalli.

Shang Q i koautori objavljuju da su manji gestacijski uzrast kao i manja telesna masa na rođenju udruženi sa učestalijim javljanjem PVL, kao i sa većim stepenom težine bolesti i napominju da je u njihovom istraživanju izražena PVL bila prisutna kod 40 slučajeva od ukupno 226 novorođenčadi sa telesnom masom na rođenju između 1500 do 2500 grama (201).

Padila NF i saradnici navode da je IUZR povezan sa povećanim rizikom od pojave PVL. Navode i to da je pored PVL, i ultrazvučno detektovana tranzitorno povećana ehogenost mozga udružena sa čitavim spektrom oštećenja bele mase i da može biti udružena sa neurorazvojnim problemima. Takođe ističu da je ultrazvučno praćenje važno kao sastavni deo programa za praćenje razvoja ove dece (202).

Ballardini E i saradnici. u pomenutoj retrospektivnoj studiji navode da je PVL detektovana ultrazvučnom analizom bila prisutna kod 78/724 (10,8%) novorođenčadi od 33–36 gestacijskih nedelja. Od toga samo kod jednog novorođenčeta od 34 gestacijske nedelje je detektovana PVL 2. stepena, a ostalo su bila novorođenčad sa PVL 1. stepena i ne nalaze vezu između PVL i IUZR (188).

Jansen A i koautori. kod 4,725 novorođenčadi 37-43 gestacijskih nedelja od svih slučajeva sa oštećenjem bele mase, kod 3% nalaze PVL i ne nalaze cističnu PVL. Cistična PVL, takođe, nije bila prisutna ni kod jednog od naših ispitivanih novorođenčadi (203).

Podataka o PVL kod kasno pretermnske i rano termnske novorođenčadi, a posebno kod ove novorođenčadi sa IUZR je veoma malo. Ovakva iskustva navode i Kumar C i sa-

radnici u svojoj studiji, kao i Ramengi LA i kolege koji navode da dobre epidemiološke studije o ovoj temi još uvek nedostaju, što su bila i naša iskustva (204, 205).

Indeks rezistencije

Doppler sonografija je u širokoj upotrebi u neonatologiji. Koristi se u dijagnozi, terapiji i prognozi velikog broja patoloških stanja.

Doppler sonografijom se mogu detektovati promene u cerebralnom protoku krvi koje nastaju tokom “brain sparing” događaja kod IUZR. Pri ovoj analizi jedan od najčešće korišćenih parametara je IR. Može se meriti na različitim arterijama. U najčešćoj upotrebi je merenje IR na arteriji cerebri anterior (ACA) i arteriji cerebri mediji (ACM), a u našoj studiji IR je meren na ACA tokom prvih 72 sata po rođenju. Iako je merenje protoka na arteriji cerebri mediji zlatni standard pri proceni cerebralnog protoka krvi fetusa, mnoge studije, među kojima su i studije Benavides-Serralde A i Figueroa-Diesel H, objavljuju da se merenjem IR kod IUZR, promene u protoku krvi mnogo češće i mnogo ranije javljaju na ACA, u odnosu na ACM. Ovo je u skladu sa hijerarhijom redistribucije protoka krvi tokom “brain sparing” procesa, kojom se najpre zaštićuju frontalni režnjevi i najviše kognitivne funkcije koje ishranjuje arterija cerebri anterior, a zatim niži delovi koje ishranjuje arteriju cerebri mediju (206, 207).

Istraživanja vezana za Doppler mozga fetusa su česta, kao i za komplikacije nakon rođenja. Međutim malo je studija vezanih za postnatalnu cerebralnu cirkulaciju kod novorođenčadi sa IUZR, dok su studije na ovu temu vezane za kasno pretermnsku i rano termnsku novorođenčad sporadične.

Postojeće studije se odnose na IR u prvim satima i prvim danima života, u različitim patološkim stanjima i u različitim uzrastima.

Pezzati M i saradnici ispitujući IR u ACA u prvim satima života (2–8 sati), nalaze da je u tom periodu IR u direktnoj proporcionalnosti sa gestacijskim uzrastom ali, ne i sa telesnom masom, za razliku od Deeg KH i koautora, koji nalaze da je IR, za razliku od nekih drugih ispitivanih parametara na Doppleru, konstantan i ne pokazuje varijacije u odnosu na gestacijski uzrast (155, 208).

Studije Nishimaki S i saradnika, Ley D i saradnika i Ishii H i saradnika, pokazuju da se kod IUZR novorođenčadi nizak IR na ACA i ACM, koji ukazuje na dilataciju cerebralnih arterija, može detektovati prvih 4 dana nakon rođenja i da se nakon toga hemodinamski parametri normalizuju što ukazuje na njihovu tranzitornu prirodu (209–211).

Cheung YF i kolege. u svojoj studiji ispitujući IR terminske novorođenčadi tokom prvih 5 dana nakon rođenja, nalaze značajnu razliku u cerebralnom protoku krvi na ACA između novorođenčadi male i novorođenčadi adekvatne težine za gestacijski uzrast (212).

Naši rezultati su pokazali veliku zastupljenost promena IR tokom prvog merenja. Tako čak 70% novorođenčadi sa IUZR pokazuje smanjen, a 1,43% povećan IR na ACA. Slično našoj studiji, Patil N i koautori, patološki IR nalaze kod skoro 65% ispitanika (kod 58,9% nizak i kod 5,8% visok IR) u grupi preterminske i terminske novorođenčadi i nalaze vezu sa telesnom masom na rođenju (213).

I pored toga što je čak i trećina novorođenčadi iz kontrolne grupe imala smanjen IR, razlika u patološkom IR između ove dve grupe je visoko statistički značajna. Takođe, naša studija je potvrdila nalaze drugih studija da se vrednosti IR normalizuju nakon nekoliko dana. Tako je do normalizacije IR došlo kod 95% naših ispitanika sa IUZR, kao i kod svih novorođenčadi u kontrolnoj grupi.

S obzirom na to da je cerebralna hemodinamika kod IUZR novorođenčadi drugačija u odnosu na novorođenčad koja su adekvatnog fetalnog rasta, IUZR novorođenčad predstavljaju posebnu populaciju smatraju Cohen E i saradnici. Ovi autori, ispitujući cerebralnu oksigenaciju, navode da IUZR novorođenčad zahtevaju drugačiji pristup u interpretaciji nalaza, kao i sopstvene referentne vrednosti, a na ovo ukazuju i naši rezultati, s obzirom na veoma veliku zastupljenost niskih vrednosti IR (183).

Doppler sonografija mozga ima značajnu ulogu u detekciji IUZR. Ova metoda omogućava neinvazivni monitoring hemodinamike i ima dobru predikciju lošeg perinatalnog ishoda u slučajevima IUZR. Doppler mozga može biti senzitivniji u određivanju adekvatnog vremena porođaja u odnosu na druge metode fetalnog monitoringa, navode Mari G i kolege (214).

Shivaprasad B i koautori u svojoj studiji upoređujući perinatalni ishod novorođenčadi sa urednim i patološkim antenatalnim Dopplerom, zaključuju da je kod patološkog Doplera povećan rizik od perinatalnih komplikacija i navode da ta novorođenčad zahtevaju poseban tretman neposredno po rođenju (215).

Cohen E i saradnici, u pomenutoj studiji o "brain-sparingu" kod IUZR novorođenčadi, zaključuju da su, studije o IUZR i alterisanoj cerebralnoj hemodinamici, kao i konsekvencama ovih poremećaja, izuzetno retke i da su, monitoring ovog stanja, kao i strategija akcije vezani za fetuse i novorođenčad sa IUZR nedovoljno definisani. Oni, takođe, navode da postojeća literatura o ovoj temi sadrži mnogo kontroverzi. Zbog svega toga navode da bi internacional-

na inicijativa koja bi ispitivala ovaj problem bila od velike koristi u poboljšanju nege ove novorođenčadi (183).

Ciste

Prisustvo cisti je bilo prisutno u niskom procentu u našoj studiji. Ciste u subependimalnom području su bile prisutne kod 1,43%, a ciste u horioidnim pleksusima kod 8,57% novorođenčadi sa IUZR, dok u kontrolnoj grupi nije detektovana nijedna vrsta cisti i ova razlika između IUZR novorođenčadi i kontrolne grupe nije bila statistički značajna.

U studiji Ballardini E i saradnika nevezano za IUZR, subependimalne ciste su detektovane kod 1,1% novorođenčadi uzrasta 33–36 gestacijskih nedelja (188). U studiji istog autora na novorođenčadi uzrasta 37–42 gestacijske nedelje subependimalne ciste ili ciste u horioidnim pleksusima detektovane su kod 0,8% ispitivane novorođenčadi, a ostale intrakranijalne ciste kod 0,03% ispitanika (179).

U studiji Hsu CL i koautora. subependimalne ciste su detektovane u malo većem procentu, kod 3,17% novorođenčadi, a Makhoul IR i saradnici u svojoj meta analizi navode da se congenitalne subependimalne ciste češće sreću kod dece sa IUZR (178, 123).

Zastupljenost cisti u horioidnim pleksusima varira od studije do studije i kreće se u rasponu od 0,38–8,8% nevezano za IUZR. Tako Irani S i saradnici, kao i Cheng PJ i koautori, izolovane ciste u pleksusima nalaze u veoma sličnom procentu, 0,95%, 1,02% i 1,05%, Coco C i koautori ih nalaze u 2,45%, dok je njihova zastupljenost u studiji Hung KL i saradnika bila 8,8% (216–219).

Druge vrste cisti nisu bile prisutne u našoj studiji, ni kod novorođenčadi iz IUZR grupe, ni u kontrolnoj grupi.

Širina subarahnoidalnih prostora

Iako je u mnogim studijama vezanim za fetuse, novorođenčad i odojčadi objavljivan podatak o veličini SAP, Marino MA i saradnici, navode da nema konsenzusa o referentnim vrednostima (220). Merenje SAP je najčešće vezano za ispitivanja benignog eksternog hidrocefalusa, istuču Wiig US i koautori (221).

Corbacioglu EA i kolege, ne nalaze signifikantnu vezu između gestacijskog uzrasta i veličine SKP (222). Do sličnog zaključka dolaze i Malinger G i saradnici (223). Za razliku od njih, Frankel DA i koautori ispitujući novorođenčad uzrasta od 34 do 42 gestacijske nedelje

nalaze da je veličina subarahnoidalnog prostora u blagoj negativnoj vezi sa gestacijskim uzrastom (224). Iranski autori, Sabouri S i saradnici, takođe, nalaze da postoji veza između subarahnoidalnog prostora i uzrasta i nalaze da je veličina subarahnoidalnih prostora kod njihovih ispitanika veća u odnosu na zemlje zapada, a slična sa vrednostima u istočnoj Aziji (225).

Okur A i koautori analizirajući prethodno objavljene studije navode da nema standardnih vrednosti za procenu subarahnoidalnog prostora, a da je merenje subarahnoidalnih prostora indirektni metod za monitoring rasta mozga (226).

Uvećanje SAP, uključujući i SKP i IHP, u našoj studiji, nije bilo prisutno ni kod IUZR novorođenčadi, ni u kontrolnoj grupi.

Atrofija mozga

Ramenghi LA i kolege objavljuju da je volumen korteksa mozga kod KPN samo 53% od volumena korteksa terminske novorođenčadi i da postoji odložena mijelinizacija kod novorođenčadi sa IUZR što zahteva dugotrajnije praćenje nakon rođenja (205, 227).

Padilla N i saradnici ispitujući IUZR niskih gestacija, koristeći automatsku lobarnu volumetriju i morfometriju baziranu na vokselima, nalaze da novorođenčad sa IUZR imaju redukovani relativni volumen insule i temporalnog režnja, redukovanu sivu masu u temporalnom, parijetalnom frontalnom i insularnom regionu, smanjenje cerebeluma i hipokampusa u odnosu na novorođenčad sa adekvatnim intrauterusnim rastom (228).

I danas, većina retkih studija vezanih za atrofiju mozga odnosi se na atrofiju nakon PVL ili intrakranijalnih hemoragija. Tako u studiji Horsch S i saradnika od 87 pacijenata telesne mase na rođenju 430–2500 g, sa znacima periventrikularne hiperehogenosti, kod 22%, na otpustu detektovani su znaci moždane atrofije (229).

Babcock DS i koautori nalaze atrofične promene nakon PVL, a Grant EG i Schellinger D, prateći novorođenčad sa PVL, znake atrofije mozga nalaze kod 10/17 dece (230, 231).

U našoj studiji atrofija mozga nije bila prisutna ni kod jednog ispitivanog novorođenčeta, ni u grupi IUZR ni u kontrolnoj grupi.

Kongenitalne anomalije

Našim ispitivanjem, osim nedostatka pelucidnog septuma kod jednog novorođenčeta (1,43%) u grupi sa IUZR, druge kongenitalne anomalije mozga nisu dijagnostifikovane ni kod jednog novorođenčeta iz obe grupe.

Schmidt-Reise U i saradnici saopštavaju da je incidenca izolovane agenezije pelucidnog septum bazirana na ultrazvuku 1/1000–3000 ispitivanja (232).

Prevalenca agenezije korpus kalozuma se kreće od 1.8 do 7 na 10000 živorođenih i može se videti kod 2–3% neuropedijatrijskih pacijenata kao što objavljuju Mangione R i koautori (233).

Incidenca drugih kongenitalnih anomalija mozga koje predstavljaju heterogenu grupu bolesti varira u zavisnosti od regiona i u svetu i u Evropi i one nisu detektovane kod naših pacijenata.

Septe i kalcifikati

Hsu CL i saradnici septiranost komora nalaze kod 0,13% ispitanika u svojoj retrospektivnoj studiji, dok ncidenca LSV najčešće ispitivane forme kalcifikata varira od 0.3–32% u zavisnosti od studija (178, 234, 235).

Ballardini E i saradnici izolovanu talamičnu kalcifikaciju nalaze kod samo jednog od 6771 novorođenčadi rođenih u terminu i kod desetoro njih talamo-strijatalnu ehogenost (179).

U našoj studiji nije bilo prisutnih ni septi ni kalcifikata ni u jednoj od ispitivanih grupa.

Pojedine ispitivane varijable su u našoj studiji bile zastupljene u visokom procentu i zastupljenije nego u studijama navedenim u diskusiji. Jedno od ključnih objašnjenja za ovu pojavu nalazi se u pomenutoj studiji Ballardini E i saradnika, koji notiraju da da se ultrazvuk mozga ne radi rutinski kod novorođenčadi svih gestacionih uzrasta (188). American Academy of Neurology and the Practice Committee of Child Neurology navodi da se rutinski ultrazvuk mozga protokolarno sprovodi kod sve novorođenčadi rođene samo pre 30 gestacijskih nedelja (236).

Canadian Pediatric Society (iz 2001, revidirano 2015) sugeriše da je ultrazvuk neophodno uraditi kod novorođenčadi koja su rođena pre 32 gestacijske nedelje (237).

Iako Meijler G predlaže da se ultrazvuk mozga uradi svoj novorođenčadi u neonatalnim odeljenjima, kasnije studije su uključivale manje od 40% novorođenčadi rođene u kasnijim gestacijama, ističe Ballardini E (100, 188).

Mnoge promene na mozgu mogu proticati asimptomatski što u slučajevima rutinskog ultrazvučnog pregleda samo pre 30 tj 32 gestacione nedelje može dovesti do toga da mnogi od patoloških nalaza na mozgu ostanu nedijagnostifikovani. Rano ultrazvučno detektovanje pro-

mena na mozgu može pomoći i u blagovremenoj primeni drugih ispitivanja indikovanih u pojedinim stanjima.

Rezultati našeg ispitivanja sugerišu neke od budućih tema ispitivanja umereno i kasno preterminske i rano terminske novorođenčadi sa IUZR:

- tačnu incidencu rađanja ove novorođenčadi
- bolji uvid u patogenetske mehanizme moždanih oštećenja
- potrebu za primenom drugih dijagnostičkih metoda, u prvom redu magnetne rezonance
- strategije za poboljšanje neurorazvojnog procesa
- rezultate praćenja kroz duži vremenski period
- izradu nacionalnih referentnih krivulja za antropometrijske parametre, kao i ultrazvučna merenja

6. ZAKLJUČCI

1. Ultrazvučnom analizom mozga novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu, dijagnostifikovane su, po zastupljenosti od najčešćih ka najređim, sledeće patološke promene:
 - a) Periventrikularna hiperehogenost
 - b) Poremećaji indeksa rezistencije
 - c) Periventrikularna-intraventrikularna hemoragija
 - d) Poremećaji ventrikularnog indeksa
 - e) Periventrikularna leukomalacija
 - f) Poremećaji talamo-okcipitalne distance
 - g) Ciste u horioidnim pleksusima
 - h) Hemoragija u horioidnim pleksusima
 - i) Poremećaji širine prednjih rogova bočnih komora
 - j) Subependimalne ciste
 - k) Nedostatak pelucidnog septuma
2. U celini, ultrazvučno detektovane patološke promene na mozgu su bile češće u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu u odnosu na grupu novorođenčadi sa adekvatnim intrauterusnim rastom i ta razlika je bila visoko statistički značajna.
3. Periventrikularna hiperehogenost, patološki indeks rezistencije i periventrikularna-intraventrikularna hemoragija se u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu sreću češće u odnosu na grupu novorođenčadi sa adekvatnim intrauterusnim rastom i ta razlika je visoko statistički značajna.
4. Poremećaji ventrikularnog indeksa i periventrikularna leukomalacija se u grupi novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu sreću češće u odnosu na grupu novorođenčadi sa adekvatnim intrauterusnim rastom i ta razlika je statistički značajna.

Naše istraživanje, s obzirom na veliku učestalost patoloških promena na mozgu kod novorođenčadi sa intrauterusnim zastojem u rastu, sugerise rutinsku primenu ultrazvuka u ovoj populaciji. Rana dijagnoza patoloških promena na mozgu mogla bi doprineti smanjenju mortaliteta i morbiditeta ove novorođenčadi. Primenom ultrarane stimulacije mogao bi biti poboljšan neurorazvojni program ove novorođenčadi. Takođe, bilo bi moguće bolje razumevanje, prevencija i lečenje nekih bolesti i kasnije, u adultnom periodu.

7. LITERATURA

1. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3977-87. DOI: 10.3109/14767058.2016.1152249.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
3. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017 Nov;41(7):387-391. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.009.
4. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun;17(3):120-5. DOI: 10.1016/j.siny.2012.01.007.
5. Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse Neonatal Outcomes Associated With Early-Term Birth. *JAMA Pediatr.* 2013 Nov;167(11):1053-9. DOI:10.1001/jamapediatrics.2013.2581.
6. Oluwafemi OR, Njokanma FO, Disu EA, Ogunlesi TA. Current pattern of Ponderal Indices of term small-for-gestational age in a population of Nigerian babies. *BMC Pediatr.* 2013 Jul 23;13:110. DOI:10.1186/1471-2431-13-110.
7. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. AWHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ.* 1995;73 Suppl:1-98.
8. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):723-9. DOI: 10.1097/00003081-199712000-00006.
9. Vorherr H. Factors influencing fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Mar 1;142:577-88. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90765-7.
10. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol.* 1995 Sep 1;142(5):504-14. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117668

11. Lee KS, Ferguson RM, Corpuz M, Gartner LM. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan;158(1):84-9. DOI: 10.1016/0002-9378(88)90783-1.
12. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT Jr, Graham S, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology*. 2004 Nov;15(6):660-70. DOI: 10.1097/01.ede.0000142137.39619.60.
13. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 Oct 22;395(6704):763-70. DOI: 10.1038/27376.
14. Nezar MA, el-Baky AM, Soliman OA, Abdel-Hady HA, Hammad AM, Al-Haggag MS. Endothelin-1 and leptin as markers of intrauterine growth restriction. *Indian J Pediatr*. 2009 May;76(5):485-8. DOI: 10.1007/s12098-009-0079-0.
15. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab*. 2005 Jun;1(6):371-8. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.05.005.
16. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D, et al. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*. 2007 Jun; 119(6):e1314-8. DOI: 10.1542/peds.2006-2589.
17. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*. 2002 Feb;87(2):177-81.
18. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):9-15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.018.
19. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta*. 2001 May;22(5):399-404. DOI: 10.1053/plac.2001.0630.
20. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):128-33. DOI: 10.1097/01.AOG.0000266983.77458.71.
21. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. 2008 Mar;29 Suppl A:S86-91. DOI: 10.1016/j.placenta.2007.09.003.

22. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2006 May;26(5):428-32. DOI: 10.1097/01.ede.0000142137.39619.60.
23. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jul;26(10):995-1002. DOI: 10.3109/14767058.2013.766694.
24. Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Joo JG. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):96-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.020.
25. Hromadnikova, Kotlabova K, Doucha J, Dlouha K, Krofta L. Absolute and relative quantification of placenta-specific micornas in maternal circulation with placental insufficiency-related complications. *J Mol Diagn.* 2012 Mar-Apr;14(2):160-7. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.11.003.
26. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, Joó JG. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Mar;26(4):347-50. DOI: 10.3109/14767058.2012.733770.
27. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy Z, Tóth K, Csanád M, Pajor A, et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2011 Nov;39(6):701-7. DOI: 10.1515/jpm.2011.090.
28. Murthi P, Doherty V, Said J, Donath S, Brennecke SP, Kalionis B. Homeobox gene HLX1 expression is decreased in idiopathic human fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2006 Feb; 168(2):511-8. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050637.
29. Murthi P, Doherty VL, Said JM, Donath S, Brennecke SP, Kalionis B. Homeobox gene ESX1L expression is decreased in human pre-term idiopathic fetal growth restriction. *Mol Hum Reprod.* 2006 May;12(5):335-40. DOI: 10.1093/molehr/gal037.
30. Chelbi ST, Wilson ML, Veillard AC, Ingles SA, Zhang J, Mondon F, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association

- with placental diseases. *Hum Mol Genet.* 2012 May 1;21(9):1968-78. DOI: 10.1093/hmg/dds006.
31. Gremlich S, Damnon F, Reymondin D, Braissant O, Schittny JC, Baud D, et al. The long non-coding RNA NEAT1 is increased in IUGR placentas, leading to potential new hypotheses of IUGR origin/development. *Placenta.* 2014 Jan;35(1):44-9. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.11.003.
 32. Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, Nelson DM, Parks WT, Sadovsky Y. The levels of hypoxia-regulated micro RNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. *Placenta.* 2010 Sep;31(9):781-4. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.07.001.
 33. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):161-5. DOI: 10.1053/j.semperi.2008.02.004.
 34. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1998 Jul;82(1):83-90.
 35. Walenkamp MJ, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):433-46. DOI: 10.1016/j.beem.2008.02.001.
 36. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):250-60. DOI: 10.1159/000338341.
 37. Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, Hanaki K, et al. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):246-54. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04357.x.
 38. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, et al. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):e747-54. DOI: 10.1542/peds.2005-2875
 39. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet.* 1999 May 22;353(9166):1789-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07546-1.

40. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997 Feb 27;336(9):633-40. DOI: 10.1056/NEJM199702273360907.
41. Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 1:11-6. DOI: 10.1159/000191257.
42. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko CJ, Behrman H, Spencer EM. The relation between human fetal growth and blood levels of insulin-like growth factors I and II: Their binding proteins and receptors. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):88-95.
43. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factor I and II and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):89-97. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90137-8.
44. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab.* 2014 Oct 1;12(4):e19378. DOI: 10.5812/ijem.19378.
45. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006 Apr;27(2):141-69. DOI: 10.1210/er.2005-0011.
46. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7(3):351-63. DOI: 10.1071/rd9950351.
47. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placental-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997 Sep;3(9):1029-33. DOI: 10.1038/nm0997-1029.
48. Freemark M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:S41-9. DOI: 10.1159/000091505.
49. Velegarakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomed Rep.* 2017 Aug;7(2):115-22. DOI: 10.3892/br.2017.930

50. Huynh L, Kingdom J, Akhtar S. Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester. *Can Fam Physician*. 2014 Oct;60(10):899–903.
51. Al-Azemi M, Raghupathy R, Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(1):98-103.
52. Raghupathy R, Al-Azemi M, Azizieh F. Intrauterine Growth Restriction: Cytokine Profiles of Trophoblast Antigen-Stimulated Maternal Lymphocytes. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:734865. DOI: 10.1155/2012/734865.
53. Wegman TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bi-directional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol Today*. 1993 Jul;14(7):353-6. DOI: 10.1016/0167-5699(93)90235-D.
54. Herbig AK, Stover JP. Nutrition and developmental biology. In: *Nutrition in childhood*, *Annales Nestle*. 2002;60(1):1-11.
55. Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol*. 1993 Oct; 265(4 Pt 1):E572-7. DOI: 10.1152/ajpendo.1993.265.4.E572.
56. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, et al. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):512-7. DOI: 10.1067/mob.2002.121256.
57. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res*. 2009; 72(5):257-65. DOI: 10.1159/000245927.
58. Ernst SA, Brand T, Petersen K, Zeeb H. Variation in the definition of intrauterine growth restriction in routine antenatal care: a physician survey among gynecologists in Northwest Germany. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Aug;31(16):2141-7. DOI: 10.1080/14767058.2017.1337739.
59. Monteith C, Flood K, Mullers S, Unterscheider J, Breathnach F, Daly S, et al.. Evaluation of normalization of cerebro-placental ratio as a potential predictor for adverse outcome in SGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):285.e1-285.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1008.

60. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of Papp-A Level in the First Trimester of Pregnancy and Its Clinical Outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014 Apr;64(2):116-9. DOI 10.1007/s13224-013-0481-4.
61. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Apr;208(4):290.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
62. Deter RL, Lee W, Sangi-Haghpeykar H, Tarca AL, Li J, Yeo L, et al. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;2(2):177-85. DOI: 10.3109/14767058.2014.995083.
63. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013 Jun; 2(2):102–11. DOI: 10.1007/s13669-013-0041-z.
64. Roord JJ, Ramaekers LH Quantification of intrauterine malnutrition. *Biol Neonate*. 1978;33(5-6):273-7. DOI: 10.1159/000241083.
65. Chu A, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. St. Louis: Elsevier Mosby; 2020. p. 260-273.
66. Fleiss B, Wong F, Brownfoot F, Shearer IK, Baud O, Walker DW, et al. Knowledge Gaps and Emerging Research Areas in Intrauterine Growth Restriction-Associated Brain Injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 29;10:188. DOI: 10.3389/fendo.2019.00188.
67. Heshmat SH. Intrauterine Growth Restriction - A Review Article. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2017 Mar;1(5):555572. DOI: 10.19080/APBIJ.2017.01.555572.
68. Murki S, Sharma D. Intrauterine Growth Retardation – A Review Article. *J Neonatal Biol*. 2014; 3:135. DOI: 10.4172/2167-0897.1000135.
69. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999 Feb;69(2):179-97. DOI: 10.1093/ajcn/69.2.179.

70. Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Gratacos E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):126.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.04.008.
71. Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, CouvePerez C, Figueras F, Gratacos E. Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenat Diagn*. 2014 Sep;34(9):843-9. DOI: 10.1002/pd.4381.
72. Sanz-Cortes M, Egana-Ugrinovic G, Zupan R, Figueras F, Gratacos E. Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 May;210(5):452.e1-452.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.12.008.
73. Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci*. 2011 Oct;29(6):551-63. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.04.004.
74. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet F, et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e934-41. DOI: 10.1542/peds.2008-3346.
75. Bassan H, Stolar O, Geva R, Eshel R, Fattal-Valevski A, Leitner Y, et al. Intrauterine growth-restricted neonates born at term or preterm: how different? *Pediatr Neurol*. 2011 Feb;44(2):122-30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.09.012.
76. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec;32(7):894-9. DOI: 10.1002/uog.6249.
77. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov;201(5):474.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.05.028.

78. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Apr;35(4):456-61. DOI: 10.1002/uog.7588.
79. Simões RV, Muñoz-Moreno E, Cruz-Lemini M, Eixarch E, Bargalló N, Sanz-Cortés M, et al. Brain metabolite alterations in infants born preterm with intrauterine growth restriction: association with structural changes and neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):62.e1-62.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.089.
80. McIntyre S, Blair E, Badawi N, Keogh, Nelson, KB. Antecedents of Cerebral Palsy and Perinatal Death in Term and Late Preterm Singletons. *Obstet Gynecol.* 2013 Oct;122(4): 869-77. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a265ab.
81. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health.* 1989 Sep;43(3):237-40. DOI: 10.1136/jech.43.3.237.
82. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000032. DOI: 10.1002/14651858.CD000032.
83. Haider BA, Bhutta YA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 13;4:CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
84. David AL. Maternal uterine artery VEGF gene therapy for treatment of intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2017 Nov;59 Suppl 1:S44-S50. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.09.011.
85. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015 Jun;120(6):1337-51. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705.
86. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov; 122(5):1139-40. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a.

-
87. Spong CY. Defining term pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2445-6. DOI: 10.1001/jama.2013.6235.
 88. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol*. 2003 Sep;102(3):488-92. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00617-3.
 89. Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, Wilber N. Preterm birth associated cost of early intervention services: an analysis by gestational age. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):e866-74. DOI: 10.1542/peds.2006-1729.
 90. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1290-7. DOI: 10.1542/peds.112.6.1290.
 91. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1):e2. DOI: 10.1542/peds.104.1.e2.
 92. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):372-6. DOI: 10.1542/peds.114.2.372.
 93. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct; 199(4):367.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.002.
 94. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e622-9. DOI: 10.1542/peds.2008-1405.
 95. Rogers CE, Lenze SN, Luby JL. Late preterm birth, maternal depression, and risk of preschool psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Mar;52(3):309-18. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.005.
 96. Esplin MS. Overview of spontaneous preterm birth: a complex and multifactorial phenotype. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Sep;57(3):518-30. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000037

97. Van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010 Feb;34(1):28-38. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.10.002.
98. Lalmaz A, Wong F, Schneider M. Neonatal Cranial Ultrasound: Are Current Safety Guidelines Appropriate? *Ultrasound Med Biol.* 2017 Mar;43(3):553-60. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.002.
99. Meijler G, Steggerda SJ. *Neonatal Cranial Ultrasonography.* 3rd ed. Cham; Springer: 2019.
100. Obradović S. *Neurosonografska dijagnostika,* 2009, Grafostil, Kragujevac.
101. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P, ed. *Velocimétrie Ultrasonore Doppler.* Paris: INSERM; 1975. p. 213–40.
102. Scala C, Familiari A, Pinas A, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan, et al. Perinatal and long-term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):450–9. DOI: 10.1002/uog.1594.
103. Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Sep;44(3):254–60. DOI: 10.1002/uog.13364.
104. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child.* 1981;56(12):900–4. DOI: 10.1136/adc.56.12.900.
105. Govaert P, De Vries LS. *An Atlas of Neonatal Brain Sonography.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2010.
106. Levene M. Intracranial haemorrhage at term. In: Rennie JM, editor. *Robertson's textbook of neonatology.* Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1120-8.
107. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014 Mar;41(1):47-67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007.
108. Whitelaw A. Core Concepts: Intraventricular Hemorrhage. *NeoReviews.* 2011 Feb; 12(2):e94-e101. DOI: 10.1542/neo.12-2-e94.

-
109. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ, editors. Neonatal Cerebral Investigation. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2018.
 110. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nievelstein RJ, Han SK, de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010 Jun; 52(6):567-76. DOI 10.1007/s00234-010-0698-1.
 111. Merlini L, Hanquinet S, Fluss J. Thalamic Hemorrhagic Stroke in the Term Newborn: A Specific Neonatal Syndrome With Non-uniform Outcome. *J Child Neurol*. 2017 Jul; 32(8):746-53. DOI: 10.1177/0883073817703503.
 112. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Sep;2(9):666-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30173-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30173-1).
 113. Bouz P, Zouros A, Taha A, Sadanand V. Neonatal Intracerebral Hemorrhage: Mechanisms, Managements, and the Outcomes. *Transl Stroke Res*. 2012;3 Suppl 1:6-9. DOI: 10.1007/s12975-012-0180-y.
 114. Dyet LE, Rennie JM. Preterm brain injury. In: Rennie JM, editor. *Text Book of Neonatology*. London: Elsevier; 2012. p. 1156-81.
 115. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Rev Neurol*. 2017 Jul 16;65(2):57-62.
 116. Bass WT. Periventricular leukomalacia. *Neoreviews*. 2011 Feb;12(2):e76–e83.
 117. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Res Rep Neonatol*. 2018 Jan;8:1-8. DOI <https://doi.org/10.2147/RRN.S125575>.
 118. Sarkar S, Shankaran S, Laptook AR, Sood BG, Do B, Stoll BJ, et al. Screening cranial imaging at multiple time points improves cystic periventricular leukomalacia detection. *Am J Perinatol*. 2015 Aug;32(10):973-9. DOI: 10.1055/s-0035-1545666.
 119. Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington FJ, Huisman TAGM. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the

-
- Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. *Neonatology*. 2018;114(3):185-97. DOI: 10.1159/000487913.
120. Epelman M, Daneman A, Blaser SI, Ortiz-Neira C, Konen O, Jarrín J, et al. Differential diagnosis of intracranial cystic lesions at head US: correlation with CT and MR imaging. *Radiographics*. 2006; 26(1):173-96. DOI: 10.1148/rg.261055033.
121. Rademaker KJ, De Vries LS, Barth PG. Subependymal pseudocysts: ultrasound diagnosis and findings at follow-up. *Acta Paediatr*. 1993 Apr;82(4):394-9. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12705.x pmid:8318809.
122. Bats AS, Molho M, Senat MV, Paupe A, Bernard JP, Ville Y. Subependymal pseudocysts in the fetal brain: prenatal diagnosis of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Nov;20(5):502-5. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00848.x.
123. Makhoul IR, Zmora O, Tamir A, Shahar E, Sujov P. Congenital subependymal pseudocysts: own data and meta-analysis of the literature. *Isr Med Assoc J*. 2001 Mar;3(3):178-83.
124. Herini E, Tsuneishi S, Takada S, Sunartini, Nakamura H. Clinical features of infants with subependymal germinolysis and choroid plexus cysts. *Pediatr Int*. 2003 Dec;45(6):692-6. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2003.t01-1-01814.x.
126. DiPietro JA, Cristofalo EA, Voegtline KM, Crino J. Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect child development. *Prenat Diagn*. 2011 Aug;31(8):745-9. DOI: 10.1002/pd.2757.
125. DiPietro J, Costigan K, Cristofalo E, Lu Y, Bird CW, McShane CA, et al. Choroid plexus cysts do not affect fetal neurodevelopment. *J Perinatol*. 2006 Oct; 26(10):622-7. DOI: 10.1038/sj.jp.7211574.
127. Rochon M, Eddleman K. Controversial ultrasound findings. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Mar; 31(1):61-99. DOI: 10.1016/S0889-8545(03)00123-2.
128. van Baalen A, Versmold H. Choroid plexus cyst: comparison of new ultrasound technique with old histological finding. *Arch Dis Child*. 2004 May;89(5):426. DOI: 10.1136/adc.2003.031245.

-
129. Rumack CM, Drose JA. Neonatal and infant brain imaging. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. Diagnostic ultrasound. 3rd ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2005. p. 1623-1701.
 130. Luders E, Thompson PM, Toga AW. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *J Neurosci*. 2010 Aug 18;30(33):10985–90. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5122-09.2010.
 131. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication. *Brain*. 2000 Jul;123(7):1293–326. DOI: 10.1093/brain/123.7.1293.
 132. Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Nov;40(5):513-21. DOI: 10.1002/uog.12315.
 133. Kazi AI, Iqbal Y, Kazi SE. Antenatal Diagnosis of Corpus Callosal Agensis. *J Fetal Med*. 2015 Jun;2:87-90. DOI 10.1007/s40556-015-0041-3.
 134. Goodyear PW, Bannister CM, Russell S, Rimmer S. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of corpus callosum. *Fetal Diagn Ther*. 2001 May-Jun;16(3):139-45. DOI: 10.1159/000053898.
 135. Supprian T, Sian J, Heils A, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Solymosi L: Isolated absence of the septum pellucidum. *Neuroradiology*. 1999 Aug;41(8):563-6. DOI: 10.1007/s002340050805.
 136. Griffiths PD, Batty R, Connolly DA, Reeves MJ. Effects of failed commissuration on the septum pellucidum and fornix: implications for fetal imaging. *Neuroradiology*. 2009 May;51(5):347-56. DOI: 10.1007/s00234-009-0507-x.
 137. Damaj L, Bruneau B, Ferry M, Moutard ML, Garel C, Odent S et al: Pediatric outcome of children with the prenatal diagnosis of isolated septal agenesis. *Prenat Diagn*. 2010 Dec;30(12-13):1143-50. DOI: 10.1002/pd.2628.
 138. Hosseinzadeh K, Luo J, Borhani A, Hill L. Non-visualisation of cavum septi pellucidi: implication in prenatal diagnosis? *Insights Imaging*. 2013 Jun;4(3):357-67. DOI: 10.1007/s13244-013-0244-x.

139. Bhat V, Bhat V. Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Oct;24(4):389-400. DOI: 10.4103/0971-3026.143901.
140. Chang CL. Clinical Significance of Lenticulostriate Vasculopathy. *J Pediatr*. 2016; 2(1):4-8.
141. Sanchez TR, Datlow MD, Nidecker AE. Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: A case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection. *Neuroradiol J*. 2016 Oct;29(5):314-6. DOI: 10.1177/1971400916665372.
142. Hong SY, Yang JJ, Li SY, Lee IC. Lenticulostriate Vasculopathy in Brain Ultrasonography is Associated with Cytomegalovirus Infection in Newborns. *Pediatr Neonatol*. 2015 Dec; 56(6):408-14. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.04.002.
143. Brown PD, Davis SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of Cerebrospinal Fluid Production. *Neuroscience*. 2004;129(4):957-70. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.003.
144. Narli N, Soyupak S, Yildizdaş HY, Tutak E, Ozcan K, Sertdemir Y, et al. Ultrasonographic measurement of subarachnoid space in normal term newborns. *Eur J Radiol*. 2006 Apr;58(1):110-2. DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.11.007.
145. El-Tatawy S, Badrawi N, El Bishlawy A. Cerebral Atrophy in Infants with Protein Energy Malnutrition. *Am J Neuroradiol*. 1983 May-Jun;4(3):434-6.
146. Pruet D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2013 Jan;68(1):62-9. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31827f238f.
147. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of Pediatric Central Nervous System Cytomegalovirus Infection. *Radiographics*. 2010 Nov;30(7):1779-96. DOI: 10.1148/rg.307105043.
148. Schellinger D, Grant EG, Manz HJ, Patronas NJ, Uscinski RH. Ventricular septa in the neonatal age group: Diagnosis and considerations of etiology. *Am J Neuroradiol*. 1986 Nov-Dec;7(6):1065-71.

149. Gupta P, Sodhi KS, Saxena AK, Khandelwal N, Singhi P. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians. *J Pediatr Neurosci*. 2016 Jan-Mar;11(1):7-13. DOI: 10.4103/1817-1745.181261.
150. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr 20;13:59. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.
151. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966 Mar;37(3):403-8.
152. Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, Koopman C, Pistorius LR, Mulder EJ, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):224-33. DOI: 10.1148/radiol.11110334.
153. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Herbert. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529-34. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0.
154. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992 Jul;49(1):1-6. DOI: 10.1016/s0166-4328(05)80189-5.
155. Pezzati M, Dani C, Biadaioli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T et al. Early postnatal doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Nov;44(11):745-52. DOI: 10.1017/s0012162201002870.
156. Yoon HK, Cho SW. Neonatal head ultrasound: systematic approach to congenital Central Nervous System anomalies. A pictorial essay. *Med Ultrason*. 2016;18(3):386-93. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.183.hye.
157. Siegel MJ. *Pediatric Sonography*. 4th ed. Siegel MJ, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
158. Libicher M, Tröger J. US measurement of the subarachnoid space in infants: normal values. *Radiology*. 1992 Sep;184(3):749-51. DOI: 10.1148/radiology.184.3.1509061.

-
159. Shen EY, Weng SM, Kuo YT, Chiu NC, Ho CS. Serial sonographic findings of lenticulostriate vasculopathy. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005 Mar-Apr;46(2):77-81.
 160. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):481-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.036.
 161. Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016 Mar;18(1):103-9. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.181.dop.
 162. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. *Nutrients*. 2019 Aug 23;11(9):1999. DOI: 10.3390/nu11091999.
 163. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14;10:67-83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070.
 164. Al-Qashar F, Sobaih B, Shajira E, Saif SA, Ahmed IA, Al-Shehri H, et al. Impact of Intrauterine Growth Restriction and Birth Weight on Infant's Early Childhood Neurodevelopment Outcome. *J Clin Neonatol*. 2018;7(1):1-6. DOI:10.4103/jcn.JCN_16_17.
 165. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Sep;51(3):353-61. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181da213e.
 166. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S630-S640. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011.
 167. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e214-24. DOI:10.1542/peds.2009-0913.

168. Diwakar RK, Khurana O. Cranial sonography in preterm infants with short review of literature. *J Pediatr Neurosci*. 2018 Apr-Jun;13(2):141-9. DOI: 10.4103/jpn.JPN_60_17.
169. Leijser LM, Srinivasan L, Rutherford MA, Counsell SJ, Allsop JM, Cowan FM. Structural linear measurements in the newborn brain: accuracy of cranial ultrasound compared to MRI. *Pediatr Radiol*. 2007 Jul;37(7):640-8. DOI: 10.1007/s00247-007-0485-2.
170. Gaglioti P, Oberto M, Todros T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. *Prenat Diagn*. 2009 Apr;29(4):381-8. DOI: 10.1002/pd.2195.
171. Scelsa B, Rustico M, Righini A, Parazzini C, Balestriero MA, Introvini P, et al. Mild ventriculomegaly from fetal consultation to neurodevelopmental assessment: A single center experience and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov;22(6):919-28. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.04.001.
172. Flanders TM, Billingham L, Flibotte J, Gregory HG. Neonatal Hydrocephalus. *Neoreviews*. 2018 August;19(8):e467-77. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.19-8-e467>.
173. Davies MW, Swaminathan M, Chuang SL, Betheras FR. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 May;82(3):F218-23. DOI: 10.1136/fn.82.3.f218.
174. Perry RN, Bowman ED, Murton LJ, Roy RN, de Crespigny LC. Ventricular size in newborn infants. *J Ultrasound Med*. 1985 Sep;4(9):475-7. DOI: 10.7863/jum.1985.4.9.475.
175. Reeder JD, Kaude JV, Setzer ES. The occipital horn of the lateral ventricles in premature infants. An ultrasonographic study. *Eur J Radiol*. 1983 May;3(2):148-50.
176. Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. *Acta Paediatr*. 2008 Jun;97(6):738-44. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00765.x.
177. Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology*. 1993; 35(2):85-91.

178. Hsu CL, Lee KL, Jeng MJ, Chang KP, Yang CF, Tsao PC, et al. Cranial ultrasonographic findings in healthy full-term neonates: a retrospective review. *J Chin Med Assoc.* 2012 Aug; 75(8):389-95. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.06.007.
179. Ballardini E, Tarocco A, Rosignoli C, Baldan A, Borgna-Pignatti C, Garani G. Universal Head Ultrasound Screening in Full-term Neonates: A Retrospective Analysis of 6771 Infants. *Pediatr Neurol.* 2017 Jun;71:14-7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.012.
180. Tugcu AU, Gulumser C, Ecevit A, Abbasoglu A, Uysal NS, Kupana ES, et al. Prenatal evaluation and postnatal early outcomes of fetal ventriculomegaly. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):736-40. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.07.002.
181. Hidaka N, Ishii K, Kanazawa R, Miyagi A, Irie A, Hayashi S, et al. Perinatal characteristics of fetuses with borderline ventriculomegaly detected by routine ultrasonographic screening of low-risk populations. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Apr;40(4):1030-6. DOI: 10.1111/jog.12298.
182. Karamimagham S, Poursadeghfard M, Hemmati F. Normal Reference Range of Lateral Ventricle Parameters in Preterm Neonates by Ultrasonography. *Shiraz E-Med J.* 2017 Aug;18(8):e57569. DOI: 10.5812/semj.57569.
183. Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology.* 2015;108(4):269-76. DOI: 10.1159/000438451.
184. Castillo-Melendez M, Yawno T, Allison BJ, Jenkin G, Wallace EM, Miller SL et al. Cerebrovascular adaptations to chronic hypoxia in the growth restricted lamb. *Int J Dev Neurosci.* 2015 Oct;45:55-65. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.01.004.
185. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet.* 1996 Nov 9; 348(9037):1264-8 DOI: 10.1016/s0140-6736(96)04257-2.
186. Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics.* 2015 Apr;135(4):e835-41. DOI: 10.1542/peds.2014-1957.

187. Rocha OC, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:231842. DOI: 10.1155/2010/231842.
188. Ballardini E, Tarocco A, Baldan A, Antoniazzi E, Garani G, Borgna-Pignatti C. Universal cranial ultrasound screening in preterm infants with gestational age 33-36 weeks. A retrospective analysis of 724 newborns. *Pediatr Neurol.* 2014 Dec;51(6):790-4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.012.
189. Mercuri E, Dubowitz L, Brown SP, Cowan F. Incidence of cranial ultrasound abnormalities in apparently well neonates on a postnatal ward: correlation with antenatal and perinatal factors and neurological status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998 Nov;79(3):F185-9. DOI: 10.1136/fn.79.3.f185.
190. Hernández LJ, Martínez AJ, Cardona AU. Etiological Factors and Evolution of Intracranial Hemorrhage in Term New-borns. *J Pediatr Neurol Med.* 2016;1:113. DOI: 10.4172/2472-100X.1000113.
191. Chinta VP. Evaluation of cranial sonography indices in infants and neonates. *Int J Med Sci Public Health.* 2016;5(7):1492-5. DOI: 10.5455/ijmsph.2016.19122015295.
192. Abdelkader MA, Ramadan W, Gabr AA, Kamel A, Abdelrahman RW. Fetal intracranial hemorrhage: sonographic criteria and merits of prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(18):2250-6. DOI: 10.1080/14767058.2016.1245283.
193. Pekcevik Y, Pasinli A, Ozer EA, Erdogan N. Risk Factors of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Iran J Pediatr.* 2014 Apr;24(2):191-7.
194. Kim HS, Kim BI, Choi JH, Yun CK, Kim IO. Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in the Full-term Infant. *J Korean Pediatr Soc.* 1994;37(5):642-8.
195. Kavya MK, Radhamani KV, Mahesh P. Cranial ultrasound in detection of neurological lesions in preterm neonates in a tertiary center in North Kerala, India. *Int J Contemp Pediatr.* 2017 May;4(3):804-9. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20171524.
196. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS: Predictors of long term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1108-14. DOI: 10.1542/peds.112.5.1108.

-
197. Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmüller V, Künzel W, and Jensen A. "Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates," *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*, vol. 75, no. 2, pp. 191–203, 1997. DOI: 10.1016/s0301-2115(97)00135-8.
198. Chen HJ, Wei KL, Zhou YJ, Yao YJ, Yang YJ, Fan XF, et al. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤ 34 weeks in ten urban hospitals in China. *World J Pediatr*. 2013 Feb;9(1):17-24. DOI: 10.1007/s12519-012-0395-8.
199. Resch B, Kaltenberger Z, Resch E, Müller W, Berghold A, Riccabona M. Interobserver Reliability of Neonatal Cranial Ultrasound Scanning Regarding White Matter Disease. *Pediatr Neonatol*. 2013 Jun;54(3):214-5. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.01.020.
200. Fumagalli M, Ramenghi LA, De Carli A, Laura Bassi L, Farè P, Dessimone F, et al. Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors. *Ital J Pediatr*. 2015 Sep 24;41:65. DOI 10.1186/s13052-015-0172-0.
201. Shang Q, Ma CY, Lv N, Lv ZL, Yan YB, Wu ZR, et al. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1336-44. DOI: 10.3892/etm.2015.2222.
202. Padilla-Gomes NF, Enríquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr*. 2007 Nov;96(11):1582-7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00496.x.
203. Jensen A, Holmer B. White Matter Damage in 4,725 Term-Born Infants Is Determined by Head Circumference at Birth: The Missing Link. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Feb 28;2018:2120835. DOI: 10.1155/2018/2120835.
204. Kumar C, Sharma D, Pandita A. Late Preterm and Early Term Neonates: A New Group of High Risk Newborn in Neonatology with Varied Complications. *J Neonatal Biol*. 2014;3:E-112. DOI: 10.4172/2167-0897.1000E-112.
205. Ramenghi LA. Late preterm babies and the risk of neurological damage. *Acta Biomed*. 2015 Jun 29;86 Suppl 1:36-40.
206. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses

- at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(4):274-80. DOI: 10.1159/000323548.
207. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Sep;30(3):297–302. DOI: 10.1002/uog.4084.
208. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. *Pediatr Radiol.* 1989;19(2):71-8. DOI: 10.1007/BF02387890.
209. Nishimaki S, Shima Y, Yoda H, Kawakami T, Akamatsu H. Blood flow velocities in the cerebral arteries and descending aorta in small-for-gestational age infants. *Pediatr Radiol.* 1993;23(8):575-7. DOI: 10.1007/BF02014966.
210. Ley D, Marsál K: Doppler velocimetry in cerebral vessels of small for gestational age infants. *Early Hum Dev.* 1992 Dec;31(2):171-80. DOI: 10.1016/0378-3782(92)90045-i.
211. Ishii H, Takami T, Fujioka T, Mizukaki N, Kondo A, Sunohara D, et al. Comparison of changes in cerebral and systemic perfusion between appropriate- and small-for-gestational age infants during the first three days after birth. *Brain Dev.* 2014 May;36(5):380-7. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.06.006.
212. Cheung YF, Lam PK, Yeung CY. Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. *Early Hum Dev.* 1994 Apr 30;37(1):57-66. DOI: 10.1016/0378-3782(94)90147-3.
213. Patil N, Karamasi SK. Cranial ultrasonography and doppler in neonates: an observational study. *Int J Contemp Pediatr.* 2018 Apr;5(3):1058-62. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20181542.
214. Mari G, Piconi J. Doppler vascular changes in IUGR. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):182-9. DOI: 10.1053/j.semperi.2008.02.011.
215. Shivaprasad B, Devendrakumar S. To compare the perinatal outcome of IUGR infants with abnormal and normal antenatal umbilical artery Doppler flow in the immediate neonatal period. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017 Mar;6(4):1449-54. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20171408.

-
216. Irani S, Ahmadi F, Javam M, Vosough Taghi Dizaj A, Niknejad F. Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan Institute: A 3-year study. *Iran J Reprod Med.* 2015 Sep;13(9):571-6.
217. Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement. *J Soc Gynecol Investig.* 2006 May;13(4):280-4. DOI: 10.1016/j.jsgi.2006.02.013.
218. Coco C, Jeanty P. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med.* 2004 Jul;23(7):899-906. DOI: 10.7863/jum.2004.23.7.899.
219. Hung KL, Liao HT. Neonatal Choroid Plexus Cysts and Early Childhood Developmental Outcome. *J Formos Med Assoc.* 2002 Jan;101(1):43-7.
220. Marino MA, Morabito R, Vinci S, Germano A, Briguglio M, Alafaci C, et al. Benign External Hydrocephalus in Infants A Single Centre Experience and Literature Review. *Neuroradiology J.* 2014 Apr;27(2):245-50, 2014. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10020.
221. Wiig US, Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Epidemiology of Benign External Hydrocephalus in Norway-A Population-Based Study. *Pediatr Neurol.* 2017 Aug;73:36-41. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.018.
222. Corbacioglu EA, Yuksel A, Aksu UT, Demir O, Sarac ST, Aydinli N. Evaluation of fetal subarachnoid space using transabdominal ultrasonography and normal values during pregnancy. *Springerplus.* 2016 Aug 30;5(1):1439. DOI: 10.1186/s40064-016-3121-5.
223. Malinger G, Lerman-Sagie T, Achiron R, Lipitz S. The subarachnoid space: normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2000 Nov;20(11):890-3. DOI: 10.1002/1097-0223(200011)20:11<890::aid-pd945>3.0.co;2-z.
224. Frankel DA, Fessell DP, Wolfson WP. High resolution sonographic determination of the normal dimensions of the intracranial extraaxial compartment in the newborn infant. *J Ultrasound Med.* 1998 Jul;17(7):411-5. DOI: 10.7863/jum.1998.17.7.411.
225. Sabouri S, Khatami A, Shahnazi M, Tonekaboni SH, Momeni A, Mehrafarin M. Ultrasonographic measurement of subarachnoid space and frontal horn width in healthy

-
- Iranian infants. *Iranian J Child Neurol.* 2011 Apr;5(1):9-14. DOI: 10.22037/ijcn.v5i1.2118.
226. Okur A, Küçük O, Karaçavuş S, Yıldırım A, Erkoç MF, Erdoğan Y, et al. A novel index in healthy infants and children - subarachnoid space: ventricle ratio. *Folia Morphol*
227. Ramenghi LA, Martinelli A, De Carli A, Brusati V, Mandia L, Fumagalli M, et al. Cerebral maturation in IUGR and appropriate for gestational age preterm babies. *Reprod Sci.* 2011 May;18(5):469-75. DOI: 10.1177/1933719110388847.
228. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011 Mar 25;1382:98-108. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.032.
229. Horsch S, Muentjes C, Franz A, Roll C. Ultrasound diagnosis of brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2005 Dec;94(12):1815-21. DOI: 10.1080/08035250500297745.
230. Babcock DS, Ball W. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. *Radiology.* 1983 Aug;148(2):417-23. DOI: 10.1148/radiology.148.2.6867334.
231. Grant EG, Schellinger D. Sonography of Neonatal Periventricular Leukomalacia: Recent Experience with a 7.5-MHz Scanner. *Am J Neuroradiol.* 1985 Sep-Oct;6(5):781-5.
232. Schmidt-Riese U, Zieger M. Sonographische Diagnose der isolierten Aplasie des Septum pellucidum. *Ultraschall Med.* 1994;15(6):286-92. DOI: 10.1055/s-2007-1004031.
233. Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar;37(3):290-5. DOI: 10.1002/uog.8882.
234. Sisman J, Rosenfeld CR. Lenticulostriate vasculopathy in neonates: Is it a marker of cerebral insult? Critical review of the literature. *Early Hum Dev.* 2015 Jul;91(7):423-6. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.04.004.

235. Shin HJ, Kim MJ, Lee HS, Namgung R, Park KI, Lee MJ. Imaging patterns of sonographic lenticulostriate vasculopathy and correlation with clinical and neurodevelopmental outcome. *J Clin Ultrasound*. 2015 Jul-Aug;43(6):367-74. DOI: 10.1002/jcu.22196.
236. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1726-38. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1726.
237. Canadian Pediatric Society. Routine screening cranial ultrasound examinations for the prediction of long term neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Paediatric Child Health*. 2001 Jan;6(1):39-52. DOI: 10.1093/pch/6.1.39.

Biografija autora

Prim. dr Radmila Mileusnić-Milenović je rođena 21. 09. 1965. godine u Bujanovcu. Živi i radi u Beogradu.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1992. godine sa prosečnom ocenom 9,13.

Zasnovala je radni odnos u Zdravstvenom centru Vranje 1992. godine gde određeno vreme obavlja funkciju vd načelnika Dečjeg dispanzera DZ Bujanovac. Radni odnos na određeno vreme zasnovala je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1993. godine, u okviru programa zapošljavanja lekara koji su završili fakultet sa visokom prosečnom ocenom. Zasnovala je stalni radni odnos na Klinici za dečje interne bolesti u Nišu 1994. godine, gde je određeno vreme radila na mestu načelnika Odeljenja intenzivne nege.

Položila je specijalistički ispit iz Pedijatrije na Medicinskom fakultetu u Nišu 2000. godine, sa najvišom ocenom, i time stekla naziv – specijalista pedijatrije. U Edukacionom centru ultrazvuka u medicini i veterini Srbije u Kragujevcu 2004. godine stekla je Diplomom iz primene ultrazvuka u dijagnostici: pedijatrija, transfontanelarna neurosonografija i ortopedija, kao i prethodno, sertifikat za edukaciju u rutinskoj ultrazvučnoj dijagnostici centralnog nervnog sistema u neonatologiji u Institutu za neonatologiju u Beogradu. Položila je ispit iz uže specijalizacije iz Neonatologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2006, sa najvišom ocenom i dobila naziv – specijalista uže specijalizacije iz neonatologije. Zvanje primarijusa stekla je 2008. godine.

Zasnovala je stalni radni odnos u Institutu za neonatologiju u Beogradu 2010. godine gde radi na odeljenju intenzivne nege nivoa 2, a tokom 7 godina na mestu načelnika Odeljenja za majke i ishranu dece u okviru koga se nalazi i Prva srpska banka humanog mleka. Uža oblast delovanja – ishrana novorođenčadi, humano mleko i rast i razvoj. Od 2022. godine postaje vd direktora Instituta za neonatologiju.

Upisala je Doktorske akademske studije, Medicinske nauke, oblast Pedijatrija, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu 2014/2015. godine.

Član je Evropske asocijacije banaka mleka (EMBA) od 2015. godine, Radne grupe EMBA za izradu smernica za rad banaka mleka koji je i deo projekta Italijanskog udruženja banaka mleka (AILBLUD). Član je Upravnog odbora EMBA od 2018. godine, kao i Globalne alijanse banaka mleka i asocijacija (GAMBA) osnovane na poziv liderima iz oblasti banaka mleka od 2020. godine.

Učestvuje u projektu Instituta za neonatologiju u Beogradu od 2022. u svojstvu menadžera projekta Individualizovana razvojna i porodično orijentisana nega u jedinici

intenzivnog lečenja – principi, značaj i implementacija, kao i predavača, u saradnji sa UNICEFOM u okviru Nacionalnog projekta podrške dojenju i aktivnosti Republičke stručne komisije za podršku dojenju.

Učestvovala je dugi niz godina u praktičnoj i teorijskoj edukaciji studenata i lekara na specijalizaciji iz Pedijatrije, Neonatologije, Opšte medicine i Urgentne medicine.

Učestvovala je kao predavač na kontinuiranoj edukaciji, na velikom broju značajnih sastanaka, kongresa i simpozijuma kao predavač i organizator, među kojima je najznačajnije učešće na kongresu Evropske asocijacije banaka mleka u Torinu 2019. godine u svojstvu organizatora i predsedavajućeg.

Član je Organizacionog odbora Seminara „Novine u neonatologiji“ u organizaciji Instituta za neonatologiju.

Autor je i koautor velikog broja radova objavljivanih u najznačajnijim stranim i domaćim časopisima od kojih je 6 na SCI listi. Bila je recenzent u časopisu Acta Clinica Croatica (SCI lista). Recenzent je Zbornika radova seminara Instituta za neonatologiju.

Član je Lekarske komore i SLD-a.

Bila je na studijskom boravku u Atini u bolnici Alexandra Hospital.

Govori engleski jezik i služi se ruskim jezikom.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ НА МОЗГУ НОВОРОЂЕНЧАДИ СА ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивала на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредила ауторска права, нити злоупотребила интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Радмила Милеуснић-Миленовић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ НА МОЗГУ НОВОРОЂЕНЧАДИ СА
ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Радмила Милеуснић-Миленовић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ НА МОЗГУ НОВОРОЂЕНЧАДИ СА ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучила.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Радмила Милеуснић-Миленовић