

## بررسی عوامل محیطی و ژنتیکی مؤثر بر محدودیت رشد داخل رحمی در جمعیت انسانی

سارا رفیعی<sup>۱</sup>، دُر محمد کردی تمندانی<sup>۲\*</sup>

۱- کارشناس ارشد دانشگاه سیستان و بلوچستان

۲- دانشیار گروه زیست شناسی دانشگاه سیستان و بلوچستان

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۰۵

**مقدمه:** محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) یکی از علل مهم و خاموش بیماری‌ها و مرگ‌ومیر در جمعیت جنینی و نوزادان است، که در آن نوزادان پتانسیل رشدشان کمتر از حالت طبیعی است. اصطلاح IUGR و کوچک برای سن حاملگی (SGA) اغلب به جای یکدیگر استفاده می‌شوند، گرچه تفاوت‌های ظریف بین این دو وجود دارد. IUGR/SGA در نتیجه اتیولوژی‌های مختلف شامل عوامل مادری، جفت و جنین بوجود می‌آید که اخیراً فاکتورهای ژنتیکی هم به آن اضافه شده است. IUGR ممکن است بر اثر عوامل عفونی، کروموزومی یا ناهنجاری‌های ژنتیکی، ناهنجاری‌های مادرزادی یا سیگار کشیدن مادر ایجاد شود، اما در اکثر موارد علت ثانویه، نارسایی جفت است. IUGR اغلب موجب بروز عوارضی در سه ماهه سوم بارداری می‌شود که با نشانه‌های پره‌اکلامپسی همراه است. پاتوفیزیولوژی IUGR که با نارسایی جفت همراه است به‌طور کامل شناسایی نشده است. اما این آسیب معمولاً به دلیل ناموفق بودن حمله تروفوبلاست ایجاد می‌شود که موجب جریان خون متناوب در فضای بین پرزها می‌شود که این نیز به نوبه خود موجب استرس اکسیداتیو موضعی می‌شود.

## کلیدواژه‌ها:

Placenta, IUGR, FGR

.SGA, Preeclampsia

\* نویسنده مسئول: درمحمد کردی تمندانی

نشانی: زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، گروه زیست شناسی، دانشیار ژنیک مولکولی

تلفن: ۰۵۴۳۱۱۳۶۲۴۶، دورنگار:

رایانه: dor\_kordi@science.usb.ac.ir

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۴، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۶، ص ۱۰۳-۱۰۹

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

طول عمر باروری (یعنی مدت زمان طولانی زن حامله نشود)، درمان باروری، تغذیه، چاقی و اضافه وزن، استفاده از مواد مخدر، سیگار، کافئین، الکل، روش زندگی، سن مادر یا بیماری‌هایی نظیر هایپرتانسیون کرونیك<sup>۳</sup>، پره‌اکلامپسی<sup>۴</sup> (به‌خصوص اگر پره‌اکلامپسی شدید باشد و در سه ماهه دوم تشخیص داده شده باشد و یا هر دو فشار خون مزمن و پره‌اکلامپسی را با هم داشته باشد) [۵]، برخی عفونت‌های خاص که کودک ممکن است از مادر بگیرد شامل توکسوپلاسموز، CMV، سفلیس و یا سرخچه و همچنین بیماری‌هایی نظیر دیابت‌های پیشرفته، بیماری‌های قلبی کلیوی و بعضی از آنمی‌ها (کم خونی داسی شکل) هستند [۶]. از عوامل جنینی و جفت نیز می‌توان به ناهنجاری‌های کروموزومی شبیه سندروم داون و یا نقص ساختاری تولد شبیه آنسفالی، جفت سر راهی، پاره شدن زودرس کیسه آب، اختلالات لخته شدن خون، نقص در کلیه و یا دیواره شکم، پایین بودن سطح مایع آمنیوتیک، دوقلویی و یا چند قلویی، موزایسم جفت، ترومبوز شریانی جنین و تومورهای جفت و سائز کوچک جفت اشاره کرد؛ که یکی از مهمترین علل، مشکل با جفت است [۷]. جفت بافتی است که مادر و جنین را به هم متصل می‌کند، اکسیژن و مواد غذایی را به نوزاد منتقل می‌کند و مواد زائد را خارج می‌کند. اگر جفت خیلی کوچک باشد فعالیت خود را به درستی انجام نمی‌دهد [۸]. علاوه بر این زنانی که قبل از بارداری کم وزن هستند و وزن کافی را در دوران بارداری نمی‌توانند به‌دست بیاورند و زنانی که در ارتفاعات بسیار بالا زندگی می‌کنند، بیشتر احتمال دارد که نوزادان آن‌ها تا حدودی کوچکتر باشند [۹]. حداقل ۶۰ درصد از ۴ میلیون مرگ نوزادان که هر سال در سراسر جهان رخ می‌دهد که با وزن کم نوزادان در زمان تولد همراه است، ناشی از محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، اختلالات ژنتیکی و کروموزومی است [۱۰].

وزن کم هنگام تولد می‌تواند نشان دهنده ترکیبی از محدودیت رشد داخل رحمی و زودرسی نوزادان باشد. مطالعات انسانی کمی بر روی وزن کم هنگام تولد وجود دارد که بطور جداگانه محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) و زودرسی را بررسی کرده باشد. وزن هنگام تولد، وزنی است که نوزاد در لحظه تولد بدست می‌آورد. این وزن باید در همان ساعت اول زندگی، قبل از اینکه نوزاد به‌طور چشمگیری بعد از تولد وزن از دست دهد، اندازه‌گیری شود. وزن هنگام تولد، به‌خصوص وزن کم در هنگام تولد یکی از مهمترین مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک و هدفی برای سلامت عمومی محسوب می‌شود. زیرا یکی از مهمترین عواملی است که روی مرگ‌ومیر نوزادان

محدودیت رشد داخل رحمی از عوارض شایع بارداری است که می‌توان آن را ناتوانی جنین در رسیدن به اندازه‌ای که به‌صورت ژنتیکی برنامه‌ریزی شده است، تعریف کرد که در آن نوزاد تازه متولد شده کوچکتر از حالت نرمال است و به مقدار طبیعی در رحم مادر رشد نمی‌کند. IUGR<sup>۱</sup> با افزایش مرگ‌ومیر نوزادان و کودکان و بزرگسالان، افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی و دیابت نوع ۲ همراه است [۱] بروز IUGR در نوزادان بین ۳ تا ۷ درصد از کل جمعیت است [۲].

در محدودیت رشد داخل رحمی نوزاد کامل (ترم) در هنگام تولد وزن کمتر از صدک ۱۰ را نشان می‌دهد، اگرچه صدک‌های ۳ و ۵ یک مرز محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) است که در زایمان‌ها استفاده می‌شود. در واقع نوزادانی که وزنشان پایین‌تر از ۵مین صدک باشد، به‌خصوص اگر زیر صدک ۳ باشد خیلی بیشتر احتمال دارد که دارای مشکلات شدید باشند و همچنین خطر عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت برای محدودیت رشد نوزادانی که قبل از موعد مقرر (زودرس) به دنیا آمده‌اند، بیشتر است. IUGR ممکن است نتیجه‌ای از اختلال در عملکرد جفت، نقص عضو جنین، عفونت‌های داخل رحمی یا عوامل مادری باشد، که در ادامه بیشتر درباره عواملی که باعث محدودیت رشد داخل رحمی می‌شود؛ صحبت می‌کنیم [۳].

حدود ۵۰ سال قبل یعنی زمانی که محدودیت رشد داخل رحمی به وضوح تشخیص داده نشده بود، وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (زیر صدک دهم) تعریفی از نارس بودن نوزاد بیان می‌شد. از عواقب طولانی مدت محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) می‌توان به شروع زودرس دیابت و به بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی و سندروم‌های متابولیک اشاره کرد. همان‌طور که گفته شد محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) اصطلاحی مورد استفاده برای توصیف آهسته و غیرطبیعی از رشد جنین است. این اختلال نشان دهنده عدم رشد جنین در یک نرخ رشد پیش‌بینی شده است، همچنین محدودیت رشد داخل رحمی از SGAs<sup>۲</sup> (کوچک برای سن حاملگی)؛ که در آن جنین سالم و طبیعی اما کوچک است؛ به‌طور کامل باید متمایز شود. محدودیت رشد نشان می‌دهد که رشد جنین توسط عوامل ناشی در مادر، محیط‌زیست او و یا ذاتاً در جنین محدود شده است. در کشورهای توسعه یافته به استثنای اختلالات ساختاری یا کروموزومی جنینی، توسعه غیرطبیعی عروق جفت برای اکثریت اختلالات رشد جنین در حاملگی‌های تک قلویی گزارش شده است (۴) عوامل بسیار زیادی باعث محدودیت رشد داخل رحمی می‌شود. از جمله عوامل مادری شامل؛ افزایش

تأثیر می‌گذارد.

وزن کم هنگام تولد وزنی کمتر از ۲۵۰۰ گرم تعریف می‌شود. وزن هنگام تولد با دو فرآیند مهم کنترل می‌شود؛ مدت زمان بارداری و نرخ محدودیت رشد (مدت زمان بارداری از اولین روز از آخرین دوره قاعدگی محاسبه می‌شود). پس می‌توان این طور بیان کرد که وزن کم هنگام تولد؛ نتیجه دوره بارداری کوتاه (نوزاد زودرس) یا عقب ماندگی رشد داخل رحمی یا ترکیبی از این دو است.

این پردازش توانست به طبقه‌بندی نوزادان کم‌وزن هنگام تولد کمک کند؛ که این طبقه‌بندی به قرار زیر است: ۱. زودرس یا تولد زودرس: سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته (کمتر از ۲۵۹ روز)

۲. محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR): وزن کمتر از صدک ۱۰ برای بارداری و سن حاملگی بیشتر از ۳۷ هفته.

۳. ترکیبی از نارس بودن و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)

با این وجود جدا کردن نوزادان با وزن کم در هنگام تولد از نوزادان IUGR می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. چون احتمال دارد یک نوزاد با وزن ۲۷۰۰ گرم در ۴۱ هفتگی، IUGR در نظر گرفته شود، اگرچه وزنش در هنگام تولد کم نیست (کمتر از ۲۵۰۰ گرم نیست). در حالی که نوزادی با وزن ۲۴۰۰ گرم در ۳۳ هفتگی ممکن است IUGR در نظر گرفته نشود، اگرچه نوزاد وزن کم در هنگام تولد دارد [۱۱]. پس می‌توان اظهار داشت که زودرسی و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) به وضوح در اتیولوژی با هم متفاوت هستند و فقط IUGR به احتمال زیاد یک نقطه پایانی بالقوه در اپیدمیولوژی جهش نقش دارد. به همین دلیل لازم است که IUGR اولیه و IUGR ثانویه را از هم جدا کرد. IUGR ثانویه بیشتر ناشی از ناهنجاری‌های کروموزومی (مثلاً حضور آنیوپلوئیدی می‌تواند باعث محدودیت رشد داخل رحمی شود) و ناهنجاری‌های شدید مادرزادی و ... است. در IUGR اولیه و ناهنجاری‌های کروموزومی و مادرزادی دخیل نیستند. از جمله عواملی که در IUGR اولیه در حاملگی‌های تک‌قلویی و در زنانی که هیچ بیماری مزمنی ندارند تأثیر می‌گذارد؛ شامل: جنسیت نوزاد، قومیت، قد مادر، وزن قبل از بارداری، قد و وزن پدر و مادر، وزن هنگام تولد مادر، تعداد حاملگی، سابقه نوزاد قبلی با وزن کم هنگام تولد، افزایش وزن حاملگی، مصرف کالری، عوارض عمومی، مالاریا، مصرف سیگار، مصرف الکل و تنباکو هستند که این عوامل به‌طور مستقیم بر روی محدودیت رشد جنین تأثیر می‌گذارد. بعضی از فاکتورها هم به‌طور غیرمستقیم بر روی محدودیت رشد جنین تأثیر می‌گذارند؛

به‌طور مثال می‌توان به وضعیت اجتماعی - اقتصادی اشاره کرد [۱۲] در بررسی نقش این عوامل، ژنتیک و محیط زیست فرد جدا می‌شود. از موارد ذکر شده، عوامل ژنتیکی‌ای که بر روی IUGR تأثیرگذار هستند شامل؛ جنسیت نوزاد، قومیت، قد مادر، وزن قبل از بارداری مادر و وزن هنگام تولد مادری. قد و وزن مناسب مادر و وزن هنگام تولد مادر ممکن است پتانسیل ژنتیکی مادر برای رشد داخل رحمی را نشان دهد. با این حال لازم به تأکید است که یک همپوشانی بین این عوامل و عوامل محیطی دیگر وجود دارد. بنابراین می‌توان گفت که اتیولوژی IUGR پیچیده است و از صفات چند عاملی<sup>۵</sup> است. یعنی هم عامل محیط و هم عامل ژنتیک روی آن تأثیر می‌گذارد.

یک سری فاکتورهایی هستند که بر مرگ‌ومیر پیش از تولد<sup>۶</sup> در شروع زودرس و دیررس محدودیت رشد جنینی (FGR)<sup>۷</sup> مؤثر هستند. شروع زودرس محدودیت رشد جنینی به‌عنوان سن حاملگی در ۳۴ هفتگی و شروع دیررس محدودیت رشد جنینی، سن حاملگی بیشتر از ۳۴ هفته در نظر گرفته می‌شود. مرده‌زایی (مرگ قبل از تولد)، پره‌اکلامپسی، درجه‌ای از افزایش مقاومت عروقی شریان بندناف و شریان رحمی که ارتباط معناداری با مرگ پیش از تولد در شروع زودرس محدودیت رشد جنینی نشان داده است. اما وزن کمتر از صدک ۳ و الیگوهایدرامنیوس<sup>۸</sup> شدید، جدا شدن زودرس جفت در شروع دیررس محدودیت رشد جنینی با مرگ پیش از تولد ارتباط دارد. علاوه بر این در شروع دیررس محدودیت رشد جنینی افزایش مقاومت عروق شریان رحمی به‌طور چشمگیری از عروق بندناف بیشتر بوده که در داپلر مشاهده شده است. شریان بندناف می‌تواند به‌عنوان عاملی پیش‌بینی کننده از عوارض جانبی در محدودیت رشد جنین‌ها در نظر گرفته شود. علاوه بر این، سرعت سنجی داپلر عروق رحم که قادر به شناسایی محدودیت رشد جنین‌ها است، افزایش خطر ابتلا به نتایج نامطلوب پیش از تولد را نشان می‌دهد، حتی اگر سرعت سنجی داپلر عروق بندناف طبیعی باشد. با توجه به روش‌های فعلی محدودیت رشد داخل رحمی در واقع تفاوت انواع زودرس و دیررس است [۱۳]. شروع زودرس محدودیت رشد جنینی معمولاً با داپلر غیرطبیعی عروق بندناف و عروق رحمی و غالباً با پره‌اکلامپسی تشخیص داده شد. اما، شروع دیررس محدودیت رشد جنینی همبستگی قوی با مرگ پیش از تولد دارد. با این حال شروع دیررس تغییرات کمتر در الگوی جریان داپلر شریان بندناف و عروق رحمی نشان می‌دهد و همچنین با پره‌اکلامپسی نیز ارتباط کمتری دارد. بر اساس سونوگرافی‌هایی که انجام می‌دهند دور سر جنین، دور شکم جنین و طول

مقابل گامت زنان به وسیله متیلاسیون سیتوزین یا تغییرات هیستونی را ظاهر می‌کند و منجر به بیان تک آلی ژن‌های مشخصی در فرزندان می‌شود. ژن‌های نقش‌گذاری شده اغلب مربوط به کنترل رشد هستند و این ژن‌ها نشان‌دهنده یک همبستگی قوی از مناطق ایمپرینتینگ با اثر آن بر رشد هستند. نمونه‌ای از ژن ایمپرینت واقع روی کروموزوم 11p15.5 است؛ شامل IGF2، CDKN1C و PHLDA2 است که در جفت و کبد بیان می‌شود و در درون جفت، کنترل رشد جنین را بر عهده دارد. ژن ایمپرینت دیگری که بر روی کروموزوم انسانی 7q32 مشاهده شد، ژن MEST است که این ژن بیان پدری دارد و در مادر بیان نمی‌شود. منطقه کنترل ایمپرینتینگ (ICR) بر روی کروموزوم تعیین می‌کند که کدام ژن فعال و کدام ژن غیرفعال بماند. در واقع بیان تغییر یافته PHLDA2 و MEST با تغییرات متیلاسیون DNA در مراکز ایمپرینتینگ همراه نبوده [۱۶] در یک مجموعه ۶ ژن ایمپرینتینگ که به طور متفاوت بیان شده بودند، بررسی شدند که در جفت‌های IUGR بیان PHLDA2 افزایش و بیان ژن‌های MEST، GATM، MEG3، GNAS، PLAGL1 کاهش یافته بود. همچنین در نمونه‌های IUGR mRNA، ژن IGF2 کاهش پیدا کرده بود و mRNA ژن CDKN1C افزایش پیدا کرده بود. ژن H19/IGF2 که ژنی ایمپرینت است، نقش مهمی در تمایز سلولی و تکثیر بر عهده دارد و باعث تنظیم ژنی در دوران جنینی و رشد و توسعه نوزاد در ابتدای تولد می‌شود. در واقع ژن IGF2 یک فاکتور رشد است و دارای بیان آلل پدری/مهار آلل مادری است. در نتیجه دیرومی تک والدی (UPD) مادری باعث سندروم راسل سیلور می‌شود، که در بیشتر مواقع بر اثر حذف کروموزوم پدری اتفاق می‌افتد که باعث عقب ماندگی رشد جنین می‌شود. این ژن‌های گفته شده که در رابطه با IUGR بررسی شده‌اند معمولاً سندرومی بوده و ژن‌های ایمپرینتی که دخیل در IUGR و غیرسندرومی باشند کمتر روشن شده و مطالعه شده‌اند [۱۷].

### تشخیص IUGR:

تشخیص محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) نخست با سونوگرافی است. فرد سونوگرافی دقیقی در ابتدا خواهد داشت، در این بخش آناتومی کودک به خوبی چک می‌شود و اگر نقص ساختاری داشته باشد در سونوگرافی نشان می‌دهد که ممکن است مسئول تأخیر رشد در کودک باشد. امکان دارد آمنیوسنتزی هم برای چک کردن کروموزوم‌های غیرنرمال پیشنهاد شود. به خصوص اگر نقص ساختاری در سونوگرافی با محدودیت رشد شدید به نظر برسد. بسته به وضعیت فرد

استخوان ران اندازه‌گیری می‌شود و با استانداردهای رشد طبیعی مقایسه می‌شود، علاوه بر این وزن جنین، حجم مایع آمنیوتیک و عروق رحم و شریان بندناف در داپلر بررسی می‌شود. بر اساس آزمایشاتی که انجام دادند، در نوزادان محدودیت رشد یافته، میانگین سن حاملگی در زنان ۳۴-۳۵+۳/۱۸ سونوگرافی در این زمان نشان می‌داد ۳/۴۹+۳۱/۰۷ هفته بود. وزن هنگام تولد ۶۳۴/۷۵+۱۸۱۲/۷۵ گرم بود و در بعضی از آن‌ها پره‌اکلامپسی وجود داشت. متوسط سن حاملگی در مرگ پیش از تولد به طور چشمگیری کمتر است و همچنین وزن این جنین‌ها نیز در هنگام تولد کمتر از نوزادان طبیعی است. در زنان با مرگ پیش از تولد، معمولاً نوزاد مرده قبلی، پره‌اکلامپسی و جدا شدن زودرس جفت به طور چشمگیری بیشتر است. پس به طور کلی سرعت‌سنجی داپلر غیرطبیعی از عروق بند ناف و شریان رحم با مرگ پیش از تولد در شروع زودرس محدودیت رشد جنین در ارتباط است و در مقایسه با شروع زودرس محدودیت رشد جنینی، تغییرات بندناف و شریان رحم در شروع دیررس محدودیت رشد جنینی کمتر است و همچنین پره‌اکلامپسی نیز کمتر است. در عوض در شروع دیررس محدودیت رشد جنینی معمولاً الیگوهایدرامنیوس شدید است. بندناف غیرطبیعی و شریان‌های رحمی داپلر، پره‌اکلامپسی و تخمین وزن کمتر از صدک ۳ از عوامل مهم مرگ پیش از تولد در شروع زودرس محدودیت رشد جنینی است و وزن کمتر از صدک ۳ و الیگوهایدرامنیوس از عوامل مرگ پیش از تولد در شروع دیررس محدودیت رشد جنینی محسوب می‌شود [۱۴].

تغییرات اپی ژنتیک، تغییرات پایدار در بیان ژن هستند که به تغییرات در توالی DNA مربوط نیست. یعنی هیچ تغییری در توالی DNA ایجاد نمی‌شود. هر گونه اختلال در محیط‌زیست می‌تواند محیط داخل رحمی را دستخوش تغییر قرار دهد که بر رشد جنین تأثیر می‌گذارد؛ به وسیله تغییر عملکرد ژن از طریق سلول‌های پرتوان که به سرعت در حال تکثیر هستند و یا به وسیله سلول‌های مشتق شده انتهایی که خیلی آهسته تکثیر پیدا می‌کنند. نمونه‌هایی که در معرض شرایطی شبیه IUGR، دیابت مادر و یا چاقی مادر قرار می‌گیرند، بر روی عملکرد بسیاری از انواع مختلف سلول‌ها از طریق جایگاه‌های خاص و ژنوم گسترده تغییرات اپی ژنتیکی تأثیر می‌گذارد [۱۵].

نقش‌گذاری ژنومی (imprinting) پدیده‌ای اپی ژنتیکی است که نشانه‌های متفاوتی در کروماتین گامت مردان، در

کند [۲۰].

برنامه‌های ویژه برای زنان در معرض خطر: وزن کم هنگام تولد (پره ترم یا SGA) که احتمالاً همراه با ضعف‌های اجتماعی است که از طریق سوءتغذیه مادر، افزایش استرس و افزایش خطر عفونت و فقر است. در زنانی که تصور می‌شود در معرض خطر وزن کم در هنگام تولد هستند (وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم) برایشان حمایت اجتماعی در نظر گرفته شده است که از جمله این برنامه‌ها می‌توان به ترک سیگار اشاره کرد.

از جمله راه‌های جلوگیری از محدودیت رشد در زنان با اختلالات فشار خون در بارداری ممکن است شامل جلوگیری از شروع پره‌اکلامپسی، بهینه‌سازی درمان فشار خون بالا در دوران بارداری و مدیریت محافظه کارانه از پره‌اکلامپسی شدید بخصوص قبل از رسیدن کامل نوزاد (ترم) است. عوامل ضد پلاکتی مورد استفاده برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی باعث کاهش ۱۰ درصدی نوزادان SGA می‌شود و می‌تواند خطر IUGR، پره‌اکلامپسی و فشار خون بالا را تا ۱۰ درصد کاهش دهد. استرس اکسیداتیو در توسعه پره اکلامپسی نقش ایفا می‌کند. در نتیجه استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان عاملی جلوگیری‌کننده پره اکلامپسی است، اما مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها هیچ کاهشی در خطر تولد نوزادان SGA و IUGR ندارد [۲۱].

درمان محدودیت رشد داخل رحمی:

تعدادی از درمان‌هایی که برای IUGR ارائه شده؛ شامل: استراحت در بستر، تصفیه اکسیژن مادری، درمان با مواد غذایی، رفع فشار شکمی، افزایش حجم پلاسما و بلوکه کردن کانال‌های کلسیم است [۲۲].

پی نوشت‌ها:

1. Intrauterine growth restriction
2. Small for gestational age
3. Chronichypertension
4. Preeclampsia
5. Multifactorialtraits
6. Prenatal
7. Fetal growth restriction
8. Oligohydramnios

ممکن است به فرد آزمایش‌های خون پیشنهاد شود که اگر عفونت یا لخته شدن خون مقصر باشد، نشان داده شود [۱۸]. هر دو تا چهار هفته فرد یک سونوگرافی خواهد داشت، برای اینکه اندازه بچه و سرعت رشدش را از آخرین سونوگرافی چک کند و میزان مایع آمنیوتیک درون رحم فرد را تخمین بزند. از جریان داپلر هم استفاده می‌کنند که با استفاده از امواج صوتی مقدار و سرعت جریان خون در رگ‌های خونی را اندازه‌گیری می‌کنند. از این آزمون برای بررسی جریان خون در بندناف و عروق مغز نوزاد استفاده می‌شود. نظارت بر جفت، سرعت و ضربان قلب کودک را اندازه‌گیری می‌کنند. آمنیوستنز؛ می‌تواند عفونت و یا برخی ناهنجاری‌های کروموزومی که باعث IUGR می‌شود را تشخیص دهد. به‌طور کلی اگر فرد در نزدیکی هفته ۳۷ هفتگی حاملگی باشد، اگر بچه نتواند استرس را تحمل کند و یا خود فرد نتواند زایمان طبیعی را ادامه دهد- مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید است - در این صورت زایمان زودرس خواهد شد و به فرد سزارین القا می‌شود [۱۹].

### پیشگیری از محدودیت رشد داخل رحمی:

استراتژی پیشگیری به‌عنوان پیشگیری اولیه و ثانویه است. پیشگیری اولیه که در واقع پیشگیری اصلی است، پیشگیری از بیماری در افراد حساس و حفاظت از آن‌ها در برابر عوامل خطر است. پیشگیری ثانویه، پیشگیری از عوارض بعد از علائم اولیه توسعه یک بیماری، برای جلوگیری از آسیب جبران‌ناپذیر از این بیماری است. کلید این پیشگیری در هر برنامه این است که افراد حساس یا افراد در معرض خطر را شناسایی کنند. حضور هر یک از عوامل خطر شناخته شده باید به‌عنوان هشدار برای پزشک باشد که احتمال اختلال در رشد جنین را بدهد. همچنین در دهه گذشته، تلاش‌های زیادی برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی شده است؛ به‌عنوان مثال استفاده از برخی عناصر کم‌مصرف، ویتامین‌ها و یا رژیم غذایی خاص مانند اسیدهای چرب اشباع نشده باعث پیشگیری از پره‌اکلامپسی می‌شود. همچنین استفاده از یک هپارین کم وزن از لحاظ مولکولی و همچنین اسید استیل سالیسیلیک به‌طور چشمگیری فرکانس پره‌اکلامپسی را کاهش می‌دهد. آسپرین نیز در پیشگیری از پره‌اکلامپسی مؤثر بوده است. در نتیجه پیشگیری از پره‌اکلامپسی می‌تواند تا حدودی از بروز IUGR جلوگیری

## References

- [1]. Toutain J, Prochazkova-Carlotti M, Cappellen D, Jarne A, Chevret E, Ferrer J, et al. Reduced placental telomere length during pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *PloS one*. 2013; 8(1): e54013.
- [2]. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2009; 6: 332-6.
- [3]. Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Joó JG. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013; 170(1): 96-9.
- [4]. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191(2): 481-7.
- [5]. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 353:i1753.
- [6]. Grivell R, Dodd J, Robinson J. The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009; 23(6): 795-807.
- [7]. Gaccioli F, Lager S. Placental Nutrient Transport and Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in physiology*. 2016; 7.
- [8]. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Team LNSS. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *The lancet*. 2005; 365(9462): 891-900.
- [9]. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995; 173(4): 1049-57.
- [10]. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 194(4): 921-31.
- [11]. Czeizel AE. Intrauterine growth retardation as a potential endpoint in mutation epidemiology. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1993; 296(3): 211-9.
- [12]. Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. Parental factors associated with intrauterine growth restriction. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2015; 143(11-12): 701-6.
- [13]. Muresan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Medical ultrasonography*. 2016; 18(1): 19-30.
- [14]. Demirci O, Selçuk S, Kumru P, Asoğlu MR, Mahmutoğlu D, Boza B, et al. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 54(6): 700-4.
- [15]. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM, editors. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Seminars in reproductive medicine*; 2009: NIH Public Access.
- [16]. Gonzalez-Rodriguez P, Cantu J, O'Neil D, Seferovic M, Goodspeed DM, Suter MA, et al. Alterations in Expression of Imprinted Genes from the H19/IGF2 Loci in a Multigenerational Model of IUGR. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016.
- [17]. McMinn J, Wei M, Schupf N, Cusmai J, Johnson E, Smith A, et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2006; 27(6): 540-9.
- [18]. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 178(6): 701-11.
- [19]. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 2002; 99(3): 490-6.
- [20]. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, et al. A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin-molecular mechanisms. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2016.
- [21]. Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus. *Current diabetes reports*. 2016; 16(5): 39.
- [22]. Beischer NA. Treatment of fetal growth retardation. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1978; 18(1): 28-33.

## Environmental and genetic factors affecting intrauterine growth restriction in the human populatio

<sup>1</sup>Sara Rafiee ,Dor Mohammad Kordi Tamandani\*<sup>2</sup>

1. Msc. student of genetic, Department of Biology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
2. Associate professor of molecular genetic, Department of Biology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

### Abstract

IUGR is a major causes and silent illness and death in the embryonic and infants population, which in it infants growth potential is less than natural state. IUGR phrase and small for gestation age often used interchangeably. Although, there is small difference between these two. IUGR/SGA as a result different etiology including maternal factors, placenta and fetus arise. That recently genetic factors added to it. IUGR may be caused by maternal smoking, infections agents and chromosomal or genetic abnormalities, maternal abnormalities, but in most cases secondary cause is placenta insufficiency. IUGR often causes complications in the third trimester of pregnancy which is associated with symptoms of preeclampsia. The pathophysiology of IUGR is associated with placenta insufficiency. It remains unclear, but the damage is usually caused due to failure of trophoblast invasion which causes intermittent blood flow the space between the intervillous that this also in turn causes local oxidative stress.

Received: 2016/06/14

Accepted: 2016/09/26

**Keywords:** FGR, IUGR, preeclampsia, SGA

