

# ABNORMALNOSTI FETALNOG RASTA

---

**Jung, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:576717>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Valentina Jung**

**ABNORMALNOSTI FETALNOG RASTA**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Valentina Jung**

**ABNORMALNOSTI FETALNOG RASTA**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2018.**

Mentor rada: doc.dr.sc.Aleks Finderle

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc.Tea Štimac,dr.med.
2. doc.dr.sc.Ozren Mamula,dr.med.
3. doc.dr.sc.Vedran Frančšković,dr.med.

Rad sadrži 29 stranica, 0 slika, 4 tablice , 26 literaturnih navoda.

# Zahvale

Bez potpore svojih najbližnjih ne bi uspjela ostvariti svoj san iz djetinjstva. Najveće hvala roditeljima, sestri, djedu, baki i noni koji su bili uz mene od prvog trenutka i nikada nisu prestali vjerovali u mene. Zahvaljujem se zaručniku koji je proživio zajedno samnom sve dobre i loše trenutke na fakultetu i pružio nesebičnu potporu i ljubav kroz cijelo studiranje. Veliko hvala jednoj posebnoj osobi koju sam upoznala na studiju, Kristini, koja je uvijek bila uz mene.

I za kraj, zahvaljujem se mentoru na stručnoj pomoći oko izrade diplomskog rada te svim nastavnicima koji su sudjelovali u mom obrazovanju.

## Sadržaj rada

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Svrha rada</b> .....	2
<b>3. Pregled literature</b> .....	3
3.1. Fiziološki razvoj ploda.....	3
3.1.1. Embrionalno razdoblje.....	3
3.1.2. Fetalni rast.....	4
3.1.3. Faktori koji utječu na fetalni rast .....	5
3.1.4. Monitoriranje fetalnog rasta.....	6
3.2. Makrosomija .....	7
3.2.1. Definicija i podjela.....	7
3.2.2. Prevalencija.....	8
3.2.3. Etiologija, patogeneza i klinička slika .....	8
3.2.3.1. Fetalni čimbenici.....	8
3.2.3.2. Majčini čimbenici .....	9
3.2.3.2.1. Gestacijski dijabetes melitus.....	9
3.2.4. Dijagnoza i smjernice za porod.....	10
3.2.5. Komplikacije.....	11
3.2.6. Prevencija.....	12
3.3. Intrauterini zastoje rasta.....	13
3.3.1. Etiologija.....	16
3.3.1.1. Fetalni čimbenici.....	16

3.3.1.1.1. Strukturne i numeričke aberacije kromosoma ploda .....	16
3.3.1.1.2. Kongenitalne anomalije i infekcije .....	17
3.3.1.1.3. Višeploidne trudnoće .....	17
3.3.1.2. Placentarni čimbenici .....	18
3.3.1.2.1. Mozaicizam ograničen na placentu .....	18
3.3.1.2.2. Ishemijske placentarne bolesti .....	18
3.3.1.2.2.1. Abrupcija placente .....	18
3.3.1.2.2.2. Preeklampsija .....	19
3.3.1.3. Poremećaji pupkovine i morfologije placente .....	19
3.3.1.4. Majčini čimbenici .....	20
3.3.2 Dijagnoza .....	21
3.3.3. Porod, postnatalni razvoj i komplikacije .....	22
3.3.4. Prevencija i smjernice kod intrauterinog zastoja u rastu ploda .....	23
<b>4. Zaključci .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Sažetak .....</b>	<b>25</b>
<b>6. Summary .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>27</b>
<b>8. Životopis .....</b>	<b>30</b>

# POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

LGA – eng. *large gestational age*

IUGR – eng. *intrauterine growth restriction*

SGA – eng. *small for gestational age*

PI – eng. *ponderal index*

SLE – sistemski erimatozni lupus

CRL - udaljenost tjeme trtica

CTG - kardiotokografija

BMI - eng. *body mass index*

HAPO – eng. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*

OGTT - oralni glukoza tolerans test



# 1.Uvod

Porodajna masa je rezultat genetskog potencijala za rast te količini raspoloživog supstrata koji fetus dobiva putem posteljice. Promjene u fetusu, placenti ili majci mogu dovesti do nastanka makrosomije ili zastoja u rastu. Fetalna makrosomija se može definirati kao masa novorođenčeta iznad 4000 ili 5000 grama. Veća porodajna masa rizični je čimbenik za nastanak intrapartalnih komplikacija majke ili novorođenčeta.

Intrauterini zastoj u rastu nastaje zbog smanjene mogućnosti fetusa za adekvatan rast. Uzročnici mogu biti razni od genetskih abnormalnosti fetusa do uteroplacentarne insuficijencije te bolesti majke. Potrebna je detaljna dijagnostička obrada trudnica i adekvatno perinatološko znanje da bismo smanjili mortalitet i morbiditet fetusa povezan s navedenim poremećajima. (1, 2)

## **2. Svrha rada**

Jedan od većih izazova u ginekologiji 21.stoljeća predstavlja rana dijagnostika i prevencija poremećaja fetalnog rasta. Zbog sve veće incidencije pretilih majki te pregestacijske i gestacijske šećerne bolesti dolazi do razvoja makrosomije u fetusa. Suprotno tome, kronične bolesti majke i razni toksini ometaju razvoj ploda dovodeći do intrauterinog zastoja u rastu ploda.

Zbog širine problematike ovim radom obrađujemo najčešća stanja koja dovode do abnormalnosti fetalnog rasta.

# 3. Pregled literature

## 3.1. Fiziološki razvoj ploda

Fiziološki razvoj ploda dijelimo u dva razdoblja: embrionalno i fetalno doba. Embrionalno razdoblje traje prvih osam tjedana te se dijeli u rano ili preembrionalno (prva 3 tjedna) i embrionalno (4. – 8. tjedna). Fetalno razdoblje proteže se od 9. tjedna do rođenja djeteta. Rano razdoblje trudnoće, koje obuhvaća prva tri mjeseca života, obilježeno je stvaranjem svih organskih sustava procesom organogeneze. Ova faza je karakterizirana niskom koncentracijom kisika u plodu te se stoga se naziva histiotrofičnom fazom. Kasno razdoblje trudnoće koje slijedi do poroda obilježeno je prelaskom fetusa na hemotrofičnu fazu prehrane zbog intenzivnog metabolizma.

### 3.1.1. Embrionalno razdoblje

Embrionalno razdoblje započinje oplodnjom odnosno procesom spajanja spermija i oocite koja se događa u ampularnom djelu jajovoda. Nakon stapanja membrane spolnih stanica dolazi do kortikalne reakcije koja sprječava polispermiju. U tom trenutku dolazi do završetka druge mejićke diobe u oociti te stvaranja ženskog i muškog pronukleusa koji spajanjem stvaraju zigotu. Brazdanje je proces koji slijedi 24-36 sata nakon oplodnje kada diobom nastaje 8-stanična morula, a zatim 16-stanična blastocista. Blastomere se naknadno stapaju te diferenciraju embrij u dva dijela: vanjski dio (trofoblast) te unutarnji (embrioblast). Implantacija nastaje između 5. i 6. dana adherencijom blastociste na endometrij. Trofoblast putem proteolitičkih enzima prodire u endometrij 7 dana od oplodnje. Dolazi do diferencijacije trofoblasta na sincitotrofoblast i citotrofoblast. Sljedeći korak je uspostava uteroplacentarnog protoka krvi koji

nastaje zahvaljujući sinciotrofoblastu koji, šireći se u endometriji, prodire do majčinih kapilara koje se spajaju s lakunama u sinciotrofoblastu. Drugi tjedan razvoja završava nastankom dvoslojnog zametnog štita u kojem se stanice embrioblasta raspoređuju u dva sloja: epiblast i hipoblast. Epiblast je gornji sloj visokih cilindričnih stanica dok hipoblast čine niske kubične stanice. Amnionska šupljina se formira ulaskom tekućine između stanica epiblasta dok stanice hipoblasta čine oklop primitivne žumančane vreće.

Gastrulacija je proces kod kojeg u trećem tjednu razvoja nastaju embrionalni zametni listići. Primitivna pruga nastaje između 14. i 15. dana u epiblastu nakon čega dolazi do razvoja primitivnog čvorića na kranijalnom dijelu pruge. Migracijom stanica epiblasta kroz primitivnu prugu dolazi do stvaranja intraembrionalnog mezoderma koji je smješten između epiblasta i hipoblasta. Spajanjem intraembrijskog mezoderma s izvanembrionalnim mezodermom dolazi do stvaranja troslojnog zametnog štita koji se sastoji od mezoderma ektoderma i endoderma.

Primitivni kardiovaskularni sustav započinje sa svojim razvojem 17. dana od oplodnje zbog sve intenzivnijeg razvoja embrija. Krajem trećeg tjedna dolazi do završetka stvaranja primitivne embrionalne cirkulacije te dolazi do početka razvoja neuralne cijevi procesom neurulacije. Središnji zametni listić, mezoderm, čini potporno tkivo ljudskoga tijela stvaranjem skeletnog, mišićnog sustava i urogenitalni sustava. Ektoderm se diferencira u živčano tkivo i derivate kože. Probavno crijevo je derivat endoderma koji čini osnovu probavnog i dišnog sustava. (1)

### 3.1.2. Fetalni rast

Fetalni rast uključuje dvije vrste staničnoga rasta: hiperplaziju i hipertrofiju stanica. Prvih 16 tjedana gestacije dolazi do stanične hiperplazije obilježenom intenzivnom diobom stanica.

Druga faza uključuje izmjenično djelovanje hiperplazije i hipertrofije stanica do 32. tjedna. U posljednoj fazi dominira stanična hipertrofija s kojom dolazi do povećanja volumena stanica

Tablica 1. Masa ploda i CRL prema lunarnim mjesecima gestacije

Mjeseci gestacije	Masa ploda (g)	CRL (cm)
2	1,0	2,3
3	14,0	7,4
4	105	11,6
5	310	16,4
6	640	20,8
7	1080	24,7
8	1670	28,3
9	2400	32,1
10	3300	36,2

Izvor: Đelmiš i sur.: Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada Zagreb. 2014

Prirast tjelesne mase u fetusa prema razdobljima je primjerice: 5 g/dan u 14. tjednu, 10 g/dan u 25. tjednu te 30 - 35g/dan između 32. i 34. tjedna. Tjedni koji sljede do poroda obilježeni su usporenjem rasta fetusa. (3)

### 3.1.3. Faktori koji utječu na fetalni rast

Faktori koji izravno utječu na fetalni rast su intrinzični i okolišni faktori. Intrinzični faktori su genetsko nasljeđe, spol i etnicitet. Geni su glavni čimbenici koji određuju genetski potencijal rasta fetusa. Sukladno tome, novorođenčad koja su ispod 10. percentile za rast prema

percentilnim krivuljama, a uredne su fiziologije, definirani su kao konstitucijski malenom. Etnicitet majke utjeće na rast fetusa koje se može utvrditi po percentilnim krivuljama određenih populacija. Muški spol dovodi do bržeg rasta i do rođenja djeteta veće porođajne mase u odnosu na ženski spol. Etiologija nije razjašnjena iako se razmišlja o ulozi Y kromosoma.

Okolišni čimbenici koji utječu na rast fetusa su majčini faktori te uteroplacentarna funkcija. Majčini faktori su tjelesna masa majke, prirast na tjelesnoj masi u trudnoći, kronične bolesti te paritet. Veća tjelesna masa majke i veliki dobitak na tjelesnoj masi donosi povećani rizik za rođenje makrosomnog djeteta. Promjene u strukturi placente i maternice dovode do poremećaja uteroplacentarne cirkulacije i, posljedično, do ugrožavanja rasta fetusa. (1)

#### 3.1.4. Monitoriranje fetalnog rasta

Kako u fiziološkim, tako i u patološkim trudnoćama potrebno je nadzirati rast fetusa. Ispravno praćenje rasta fetusa moguće je isključivo ukoliko je ispravno definirana gestacijska dob, koju određujemo, osim anamnestički, fetalnom biometrijom i mjerenjem udaljenosti fundus simfiza. U tekstu koji slijedi navest ćemo najznačajnije metode praćenja fetalnog rasta.

Biometrija fetusa je metoda kojom pomoću ultrazvuka mjerimo biparijetalni promjer fetalne glavice, dužinu bedrene kosti i opseg trbuha. Provedenim analizama dolazimo do rezultata koji potom isčitavamo u već postojećim percentilnim krivuljama fetalnog rasta.

Između 16. i 36. tjedna gestacijsku dob određujemo mjerenjem udaljenosti fundus simfiza. Udaljenost između fundusa maternice i simfize u centrimetrima odgovara starosti fetusa u tjednima s devijacijom od 2 cm.

Biofizilani profil uključuje fetalnu srčana frekvenciju, fetalni tonus, fetalne pokrete disanja, pokrete trupa i volumen amnijske tekućine. Biofizikalni profil je direktan pokazatelj aktivnosti središnjeg živčanog sustava koji je ovisan o količini kisika u fetalnom krvotoku. Pretraga uključuje trideset minutno praćenje aktivnosti fetusa ultrazvučnom sondom.

Dopplerskom analizom fetalnog krvotoka procjenjujemo fetalnu oksigenaciju. Arterije nama dostupne za analizu su središnja cerebralna arterija i aorta fetusa, umbilikalna i maternična arterija. Pretraga je od velikog značaja kod intrauterinog zastoja u rastu uzrokovanog disfunkcijom posteljice.

Kardiotokografija je metoda koja određuje kontrakcije uterusa i srčanu akciju fetusa. Dvije su vrste kardiotokografije: direktna i indirektna. Indirektna kardiotokografija ili vanjska je metoda kod koje se na majčin abdomen postavljaju dvije sonde koje prate otkucaje fetalnog srca i trudove. Direktna metoda koristi elektrodu koja se postavlja izravno na glavu fetusa u slučaju puknuća fetalnih ovoja dok je druga elektroda postavljena na trbušnu stijenku roditelja. Kardiotokografiju je moguće učiniti pod opterećenjem (*oksitocin stress test*) te bez opterećenja (*non stress test*).<sup>(1)</sup>

## 3.2. Makrosomija

### 3.2.1. Definicija i podjela

Makrosomija se definira porođajnom masom novorođenčeta iznad 4000 ili 4500 grama, odnosno dijete veliko za dob (*large for gestation age*) kada je težina iznad 90. percentile za određenu gestacijsku dob. Makrosomno novorođenče je veliko, disproporcionalnog trupa, širokih ramena,

većeg promjera ekstremiteta, veće debljine kožnog nabora i većeg udjela masti u ukupnog težini.

Podjela makrosomije je sljedeća: (4)

1. stupanj: 4000-4499 g

2. stupanj: 4500- 4999 g

3. stupanj: iznad 5000 g

### 3.2.2. Prevalencija

U svijetu prevalencija rođenja makrosomnog novorođenčeta koje teži više od 4000 grama iznosi 9 %, dok za rođenje djeteta iznad 5000 grama iznosi 0,9 %. U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija iznosi 8 % za djecu iznad 4000 grama, a 1,1% za one iznad 4500 grama.

(5)

### 3.2.3. Etiologija, patogeneza i klinička slika

Etiologija makrosomije je multifaktorijalna te uključuje kombinaciju fetalnih i majčinih čimbenika.

#### 3.2.3.1. Fetalni čimbenici

Strukturalne i numeričke aberacije u kariogramu dovode do razvoja različitih sindroma koji su povezani s makrosomijom. U daljnjem tekstu navest ćemo najčešće sindrome.

Pallister-Killinan sindrom nastaje zbog mozaicizma za tetrasomiju 12. kromosoma. Novorođenče je hipotono, poremećene pigmentacije, facijalnom dismorfijom te izraženom mentalnom retardacijom.



Sotosov sindrom ili cerebralni gigantizam obilježen je prenatalnim i posnatalnim pretjeranim rastom, zastojem u neuro-kognitivnom razvoju te makrocefalijom. Sindrom može nastati sporadično ili autosomno dominantnim tipom nasljeđivanja mutacijom NSD gena na 5. kromosomu.

Perlman sindrom idiopatske je etiologije, a nasljeđuje se autosomno recesivno. U kliničkoj slici dominira kraniofacijalna dismorfija, promjene na bubrezima te kriptorhizam s mentalnom retardacijom.

Simposon-Golabi-Behmel sindrom nasljeđuje se X vezano. Sindrom je karakteriziran makrocefalijom, kongenitalnim srčanim greškama te generaliziranom hipotonijom. (6)

#### 3.2.3.2. Majčini čimbenici

Incidencija makrosomije raste iznad 30. godine starosti žene, multiparitetom, pretilošću majke, povećanim dobitkom na tjelesnoj težini u trudnoći, poremećenim metabolizmom glukoze, prenošenošću te ukoliko je bilo prethodnih rađanja takve djece. (2)

##### 3.2.3.2.1. Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus vrsta je šećerne bolesti koja je nastala u trudnoći ili je prvi puta dijagnosticirana u trudnoći. Jedna je od najčešćih komplikacija vezanih uz trudnoću, a njezina kontrola utječe na razvoj ploda i komplikacije koje mogu nastati u novorođenačkoj dobi.

Kronična hiperglikemija dovodi do povećanog lučenja inzulina, a hiperinzulinemija dovodi do hipertrofije tkiva osjetljivih na inzulin. Iz navedenog razloga dolazi do povećanja ukupne tjelesne mase u fetusa, uz umjereno povećanje duljine tijela i selektivnu organomegaliju.

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se na osnovu kriterija određenim HAPO studijom koji su sljedeći :

- natašte glukoza > 5,1mmol/L
- nakon 1 sata od OGTT glukoza > 10 mmol/L
- nakon 2 sata od OGTT glukoza > 8,5 mmol/L

Potrebno je da samo jedan od navedenih kriterija bude alteriran da bismo potvrdili gestacijski dijabetes u trudnice. Manifestni dijabetes definiramo koncentracijom glukoze natašte > 7 mmol/L, glukoza nakon dva sata od OGTT > 11,1 mmol/L ili ako je »slučajni« nalaz koncentracije glukoze > 11,1 mmol/L. (7)

Šegregur i sur. proveli su istraživanje koje je obuhvatilo 351 trudnicu s gestacijskim dijabetesom na odjelu Klinike za ženske bolesti i porode KBC u Zagrebu u razdoblju od 1995 do 2003 godine. Cilj istraživanja je bio utvrditi BMI na početku trudnoće i prirast tjelesne mase u trudnica, te utjecaj BMI na fetalni rast. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine: jedne koje su bile isključivo na dijeti te druge koje su primale inzulinsku terapiju. Rezultati su pokazali da u trudnica na inzulinu je BMI bio veći, i veća je bila učestalost BMI  $\geq 25$ , dok je kod trudnica na dijeti bio prisutan veći prirast tjelesne mase. Razlike vrijednosti porodnih masa, porođajnih duljina i učestalost rađanja makrosomne djece između dvaju skupina nisu nađene.(2)

#### 3.2.4. Dijagnoza i smjernice za porod

Ultrazvučni pregled zlatni je standard u praćenju rasta fetusa međutim pokazao se nedovoljno osjetljiv za otkrivanje makrosomije. U ranoj trudnoći specifičnost i senzitivnost su izrazito niske, dok pri kraju senzitivnost je u rasponu od 33 – 69 %, a specifičnost 77 - 89 %. U slučaju povećanog volumena amnijske tekućine tri puta je veća incidencija rađanja makrosomnog djeteta. Kako bi specifičnost testa bila veća, osim duljine femura, opsega abdomena i

biparijetalnog promjera, može se mjeriti i volumen glavice, torakalni promjer, razmak između ramena, obraza, promjer malog mozga i debljina subkutanog tkiva. (1)

Razne studije pokušale su definirati konkretne smjernice načina dovršetka trudnoće s makrosomnim fetusom. Predloženo je uzeti kao granicu za carski rez 5000 grama za fetus, međutim nisu još provedene randomizirane kliničke studije koje bi to potvrdile.(8)

### 3.2.5. Komplikacije

Porod makrosomnog djeteta predstavlja veću mogućnost komplikacija za fetus i majku. Prolaskom djeteta kroz porođajni kanal mogu nastati laceracije i hemoragije s posljedičnim produljenim porodom. S druge strane, kod novorođenčeta može doći do traumatskih povreda kao što su, ozljeda brahijalnog pleksusa ili frakture kostiju. Istraživanje je pokazalo da porod novorođenčadi iznad 4500 grama dovode do veće incidencije otežanog vaginalnog poroda i lošeg ishoda za dijete. (9)

Berardi suradnici proveli su istraživanje koje je uključivalo 100 majki i njihovu novorođenčad prateći ishod poroda. Prevalencija makrosomne djece iznad 5000 grama iznosila je 10 %. Od sveukupnog broja žena, 73 trudnoća je porodilo svoje dijete vaginalnim putem od kojih 14 je imalo komplikacije. One su uključivale 5 slučajeva Erbove paralize, 4 frakture klavikule i 2 perinatalne asfiksije, bez smrtnih slučajeva. Analizirajući podatke, došli su do zaključka da je carski rez preporučljiv za fetuse iznad 5000 grama, dok u svim drugim slučajevima treba dati prednost vaginalnom porodu. (8)

Distocija ramena označava stanje kada dolazi do uklještenja fetalnih ramena za simfizu. Ona se dijeli u visoku ili longitudinalnu i duboku ili transverzalnu. Globalno incidencija komplikacije

iznosi 1 : 140 poroda. Fiziološki, porod ramena mora slijediti glavicu u vremenskom intervalu od najviše 60 sekundi. (10) Komplikacije zastoja fetalnih ramena u porođajnom kanalu dovode do ozljede brahijalnog plexusa, frakture klavikule te laceracije mekog porođajnog puta. Ozljede brahijalnog plexusa zastupljene su u rasponu od 2 - 16 %. Dvije su vrste mogućih ozljede plexusa: Erbova paraliza i Klumpkeova paraliza. (11)

### 3.2.6. Prevencija

Prevencija makrosomije sastoji se od kontrole rizičnih čimbenika u trudnice. Potrebno je regulirati tjelesnu težinu uz adekvatnu prehranu te održavati dobru kontrolu glikemije. Unatoč provedenim mjerama održavanja glukoze u normalnim granicama, trudnice koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 imaju i dalje visoku prevalenciju makrosomije koja je između 13 - 38 %.

Rizični faktori koji potvrđeno imaju najveći utjecaj na rođenje makrosomnog djeteta su: multiparitet, debljina, šećerna bolest te ranija rađanja makrosomnog djeteta. Unatoč tome, Berard i suradnici su svojim istraživanjem zaključili da niti jedan od parametra nema dovoljno jaku prediktivnu vrijednost te posljedično tome, i majke bez rizičnih čimbenika mogu rađati makrosomnu djecu. (8)

### 3.3. Intrauterini zastoj rasta

Intrauterini zastoj rasta označava stanje fetusa pri kojemu ono ne postiže u cijelosti svoj potencijal za rast. Zastoj u rastu nastaje zbog međudjelovanja genetskog nasljeđa i okolišnih čimbenika. Za procjenu rasta fetusa nalazimo različite parametre, među kojima najbitniji su mala porođajna masa za gestacijsku dob (SGA) i ponderalni indeks. (12)

Mala porođajna masa za gestacijsku dob definirana je kao tjelesna masa novorođenčeta ispod 10. percentile za određenu gestacijsku dob. Navedeni pojam nije precizan zbog toga što ne razlikuje novorođenče koje je konstitucijski malo od onoga s intrauterinom zastojem u rastu. Posljedično tome može doći do propusta u prepoznavanju djece s intrauterinim zastojem u rastu, a koja su u granicama normale po tjelesnoj masi.

Ponderalni indeks određujemo stavljanjem u omjer porođajnu masu u gramima s duljinom ploda u centimetrima. Indeks pokazuje linearan porast između 30. – 37. tjedna, dok kasnije njegova vrijednost ostaje jednaka. Čimbenici koji najviše utječu na njegovu vrijednost su mišići i tjelesna masa novorođenčadi. Istraživanja su pokazala da nizak ponderalni indeks dovodi do veće incidencije nastanka perinatalne asfiksije. (13)

Tablica 2. Porodajna težina po gestacijskoj dobi prvorotkinje

	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
	Prvorotkinje muški							Prvorotkinje ženski						
28	940	940	980	1100	1350	1440	1440	910	970	990	1010	1250	1330	1380
29	1020	1020	1090	1140	1240	1420	1420	930	1160	1090	1230	1300	1340	1340
30	1000	1040	1160	1440	1610	1750	1800	1120	1150	1320	1420	1540	1630	1650
31	1300	1300	1430	1670	1890	2040	2040	1100	1510	1490	1580	1700	1840	1900
32	1330	1530	1710	1850	2050	2150	2310	1130	1560	1590	1720	1800	1070	2370
33	1370	1610	1800	2000	2280	2500	2630	1450	1650	1700	1960	2160	2350	2450
34	1410	1770	1960	2200	2360	2550	2470	1420	1650	1760	2080	2280	2440	2495
35	1520	1950	2220	2350	2520	2760	2960	1450	2200	2000	2300	2530	2670	2840
36	1980	2075	2280	2470	2790	3020	3100	2130	2200	2350	2470	2710	2850	2990
37	2020	2150	2530	2780	3000	3220	3460	2140	2490	2460	2640	2920	3150	3300
38	2490	2630	2830	3110	3340	3550	3670	2290	2730	2750	3010	3300	3600	3700
39	2510	2720	3020	3280	3580	3770	4020	2500	2890	3000	3200	3470	3690	3820
40	2790	3000	3230	3500	3780	4000	4240	2750	2930	3100	3370	3650	3850	4000
41	2960	3080	3300	3570	3840	4070	4240	2760	2810	3170	3430	3680	3850	4070
42	2860	3010	3300	3630	3920	4150	4270	2720	3100	3100	3410	3610	4030	4100

Izvor: Dražančić A et al. Rast fetusa u Zagrebu. Jugosl ginekol perinatal 28,1988;1-2:13-20

Tablica 3. Porodajna težina po gestacijskoj dobi višerotkinje

	5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
	Višerotkinje muški							Višerotkinje ženski						
28	990	1030	1125	1170	1270	1310	1570	950	1040	950	1180	1190	1200	1360
29	1320	1130	1320	1400	1600	1700	1760	1080	1080	1100	1250	1350	1460	1460
30	1090	1180	1280	1500	1690	1770	2030	1050	1170	1260	1420	1600	1750	1850
31	1230	1300	1760	1830	1940	2030	2180	1040	1330	1480	1650	1780	1900	2140
32	1320	1330	1670	1810	1940	2060	2120	1230	1360	1600	1730	1960	2050	2100
33	1720	1780	1910	2000	2160	2390	2540	1500	1570	1780	2000	2270	2500	2620
34	1730	1910	2080	2240	2430	2620	2760	1640	1770	1880	2120	2350	2530	2870
35	1770	1930	2240	2380	2490	2700	2930	1620	1780	2050	2320	2500	2620	2730
36	1900	2130	2380	2510	2760	3050	3160	1940	2100	2300	2450	2700	2900	2970
37	2150	2290	2550	2800	3060	3420	3600	2250	2400	2530	2790	2960	3390	3600
38	2530	2700	2960	3160	3480	3640	3750	2500	2650	2900	3120	3300	3580	3800
39	2850	2940	3200	3450	3720	3930	4140	2590	2770	2990	3210	3510	3850	4150
40	3000	3100	3360	3650	3910	4230	4410	2840	3000	3170	3480	3760	4100	4250
41	3140	3260	3450	3700	4000	4300	4470	2940	3000	3270	3600	3850	4080	4200
42	3040	3180	3440	3700	4200	4490	4560	3000	3100	3360	3550	4100	4580	4590

Izvor: Dražančić A et al. Rast fetusa u Zagrebu. Jugosl ginekol perinatal 28,1988;1-2:13-20

Zastoj u rastu dijeli se na simetričan i asimetričan poremećaj rasta. Simetričan poremećaj rasta označava smanjenje porodajne mase, duljine te opsega glave fetusa. Nastaje u prvom trimestru trudnoće zbog kongenitalnih infekcija, kromosomskih aberacija i uniparentne disomije koji dovode do poremećaja u diobi stanica. Asimetričan poremećaj rasta nastaje u drugom djelu trudnoće zbog redukcije nutrijenata, bilo zbog placentalne insuficijencije ili majčine patologije. Nastaje centralizacija krvotoka, koja dovodi do rađanja djeteta sa povećanom cirkumferencijom glave, dok su dužina i masa smanjene. Prema percentilnim krivuljama dijelimo IUGR na umjereni (3.-10.) i teški IUGR (ispod 3.).

Dashe i suradnici su proveli su kohortno istraživanje o prevalenciji kongenitalnih anomalija između djece s asimetričnim zastojem u rastu. Novorođenčad s asimetričnim zastojem u rastu bila je povezana s većom incidencijom *major* anomalija u odnosu na simetričnu novorođenčad.(14)

### 3.3.1. Etiologija

Intrauterini zastoj rasta uzrokuju poremećaji na razini fetusa, posteljice i majke.

#### 3.3.1.1. Fetalni čimbenici

##### 3.3.1.1.1. Strukturne i numeričke aberacije kromosoma ploda

Promjene u broju ili strukturi kromosoma uzrokuju zastoj u rastu fetusa u intervalu od 5 do 20 %. Najčešće strukturne anomalije su aneuploidije, među kojima su Downov, Patauov i Turnerov sindrom. Strukturne anomalije koje uzrokuju zastoj su delecije i duplikacije kromosoma.

Sindrom mačjeg plača nastaje terminalnom delecijom 5. kromosoma i incidencija je 1/15 000 živorođene djece. Novorođenče ima karakteristični plač poput mačke te okruglasto lice. U djetinjstvu lice je trokutasto uz mikrognatiju i mentalnu retardaciju. Wolf-Hirschorn sindrom javlja se 1/50 000 poroda i nastaje zbog terminalne delecije 4. kromosoma. U kliničkoj slici dominira zastoj rasta, mikrocefalija i mentalna retardacija.

Genomski upis je reverzibilna promjena ekspresije gena kojom se mijenja genska ekspresija ovisno o roditeljskom porijeklu. U zdravoj populaciji aktivna je samo jedna radna kopija gena, dok je druga imprintirana. Posljedično tome, gubitkom upravo aktivnog alela, nema sinteze proteina te dolazi do razvoja sindroma. Russel-Silver sindrom nastaje zbog uniparentne disomije majčinog porijekla koji zahvaća 7. ili 11. kromosom. Novorođenčad imaju česte epizode



hipoglikemije zbog smanjenog apetita, te u kasnijom dobi izražen nizak rast, anomalije probavnog sustava te mentalnu retardaciju. (15)

#### 3.3.1.1.2. Kongenitalne anomalije i infekcije

Kongenitalne anomalije su u najvišem postotku udružene s promjenama u kariogramu fetusa. Prema kliničkom značaju dijelimo ih u minor i major anomalije te kombinirane ili izolirane. Major anomalije su one koje dovode do velikih disfunkcija te zahtijevaju kirurški zahvat. Takve anomalije su najviše zastupljene u djece sa zastojem u rastu. Izolirane anomalije zastupljene su samo u manjem broju djece sa IUGR-om. Malik i suradnici proveli su istraživanje o zastupljenosti srčanih anomalija između novorođenčadi rođene sa IUGR-om te zdrave djece. Istraživanje je pokazalo da djeca rođena sa zastojem u rastu pokazuju veću učestalost nastanka kongenitalnih srčanih anomalija. (16)

Transplacentarni prijenos infekcije majke na fetus javlja se u 5-10 % slučajeva. Najvažniji uzročnici istih su navedene u TORCH akronimu. Akronim obuhvaća sljedeće infektivne uzročnike kongenitalnih anomalija: *Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus* i *Herpes virus simplex* tip 1 i 2. Najčešći uzročnici su *Toxoplasma gondii* i infekcija citomegalovirusom u prvom trimestru trudnoće. (1)

#### 3.3.1.1.3. Višeploidne trudnoće

Rast fetusa u višeploidnim trudnoćama ovisi o broju plodova u maternici. Rađanje djeteta sa zastojem u rastu nastaje zbog nemogućnosti uspostave adekvatne količine nutrijenata i razvoja multiplih komplikacija u takvim trudnoćama. Komplikacije su brojne među kojima su najvažnije preeklampsija i međublizanački transfuzijski sindrom. (1)

### 3.3.1.2. Placentarni čimbenici

Patologija koja zahvaća placentu dovodi do disfunkcije procesa koji održavaju plod na životu. Redukcija nutritivnih i respiracijskih procesa dovodi do zastoja rasta ploda. Genetske, ishemijske i promjene u strukturi posteljice dovode do ispada njene funkcije.(1)

#### 3.3.1.2.1. Mozaicizam ograničen na placentu

Mozaicizam ograničen na placentu označava mozaičan kariotip koji se nalazi isključivo u placentarnom tkivu. Posljedično tome, mozaicizam utječe na funkciju posteljice dovodeći do poremećaja u razvoju ploda. Kaulosek i Dill su po prvi puta opisali promjenu, analizirajući posteljicu novorođenčadi rođene s idiopatskim IUGR-om. Mozaicizam ograničen na placentu dijelimo u tri vrste: tip 1 - ako zahvaća citotrofoblast, tip 2 - ako zahvaća ekstraembrijski mezenhim i tip 3 koji je kombinacija prethodno navedenih. Aberantna stanična linija dovodi do razvoja aneuploidije koja najčešće uključuje trisomiju. Trisomija 16 dovodi do IUGR-a, prijevremenog poroda i kongenitalnih anomalija.(17)

#### 3.3.1.2.2. Ishemijske placentarne bolesti

Bolesti koje dovode do poremećaja cirkulacije u posteljicu su abrupcija placente te preeklampsija.

##### 3.3.1.2.2.1. Abrupcija placente

Abrupcija placente označava prijevremeno odljuštenje posteljice koja je uredno smještena u maternici. Najčešće nastaje nakon prvog trimestra i to nakon 32. tjedna gestacije. Krvarenje je u pravilu iz majčinih fetalnih arterija, dok je fetalno krvarenje rijetko. Etiologija je nepoznata, a

čimbenici rizika su starija dob trudnice, preeklampsija, trombofilija te konzumacija alkohola i droga. Fetalni čimbenici koji utječu na razvoju abrupcije su višeplodna trudnoća i polihidramnij.

Odljuštenje posteljice može biti subkliničko obilježeno neznatnim krvarenjem do kliničkih oblika s obilnim vaginalnim krvarenjem koji dovode do ugrožavanje života ploda i trudnice. (18)

#### 3.3.1.2.2. Preeklampsija

Preeklampsija klinički je sindrom koji dovodi do pojave hipertenzije, edema i proteinurije u trudnica. Bolest se najčešće javlja u prvorodiljama, te njena incidencija globalno iznosi 7%. Glavni patofiziološki mehanizam je generalizirana disfunkcija endotela koja dovodi do povišenje perifernog otpora i stoga povišenje arterijskog tlaka. Disfunkcija endotela dovodi i do smanjenog uteroplacentarnog protoka dovodeći do zastoja u rastu ploda. Dugoročno neregulirana arterijska hipertenzija uvjetovat će razvoju eklampsije. Eklampsija označava javljanje konvulzija u trudnica sa hipertenzijom, koje nisu uzrokovane bolestima centralnog živčanog sustava. (19)

#### 3.3.1.3. Poremećaji pupkovine i morfologije placente

Poremećaji pupčane vrpce koji dovode do IUGR-a uključuju abnormalno polazište pupkovine iz placente koje može biti iz središta (*insertio paracentralis*) i na rubu (*insertio marginalis*) te sa plodovih ovoja (*insertio velamentosa*). Manjak jedne umbilikalne arterije može također uzrokovati poremećaj u rastu fetusa.

Placentarna mezenhimalna displazija strukturalni je poremećaj placente koji se očituje placentomegalijom koja je hidatiformna, ispunjena vezikulama. Displazija placente može dovesti do rođenja zdravog djeteta, djeteta sa zastojem u rastu ili razvoja Beckwith-Wiedermann sindroma. (20)

### 3.3.1.4. Majčini čimbenici

U sljedećoj tablici navest ćemo najčešće bolesti trudnice koje pridonose razvoju intrauterinog zastoja u rastu fetusa.

Tablica 4. Faktori povezani s razvojem IUGR-a

Kronične bolesti	Bolesti povezane sa trudnoćom	Sredstva ovisnosti	Jatrogeni čimbenici	Ostali čimbenici
Arterijska hipertenzija	Preeklampsija	Alkohol	Varfarin	Potharnjenost majke
Kronična bubrežna bolest	Eklampsija	Droge	Valproat	Mali dobitak na težini tijekom trudnoće
Dijabetes melitus	Abrupcija placente	Pušenje duhana	Antineoplastični lijekovi	Metode medicinske potpomognute oplodnje
Malapsorpcijske bolesti	/	/	Zračenje	Malformacije maternice
Autoimune bolesti (SLE i antifosfolipidni sindrom)	/	/	Antimetaboliti (folna kiselina)	Dob trudnice manje od 16 ili više od 35.
Kronična plućna bolest	/	/	/	Kratki razmak između dviju trudnoća
Cijanotične srčane bolesti	/	/	/	Majka pod kroničnim stresom
Hematološke bolesti (anemije, trombofilije ...)	/	/	/	/

Izvor: Iz reference (1)

Toksini kao što su sredstva ovisnosti značajno pridonose oštećenja ploda. Pušenje duhana, posebice u zadnjem tromjesečju, dovodi do značajnog smanjenja porođajne mase. Konzumacija alkohola dovodi do nastanka fetalnog alkoholnog sindroma koji je karakteriziran IUGR-om, kongenitalnim anomalijama i poremećajima u rastu.(1)

### 3.3.2 Dijagnoza

Pravovremena dijagnoza intrauterinog zastoja od velikog je značaja za smanjenje perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Studije su pokazale da novorođenčad s IUGR-om imaju osam puta veći rizik za razvoj drugih bolesti te 3 puta veći mortalitet. Postupak kod intrauterinog zastoja u rastu se sastoji od utvrđivanja etiološkog čimbenika, nadziranja trudnoće te planiranju mogućeg završetka trudnoće. Potrebno je diferencirati plod koji je zbog konstitucijskih faktora manji ali zdrav od onoga koji je zbog ranije navedenih čimbenika u zastoju rasta.

Ultrazvučnom biometrijom kojom mjerimo biparijetalni promjer, abdominalni opseg i dužinu femura određujemo tjelesnu težinu fetusa. U slučaju izoliranog smanjenja abdominalnog opsega radi se o asimetričnom tipu zastoja u rastu. S druge strane, ukoliko dolazi do smanjenja svih parametara, sumnja se postavlja na simetričan tip IUGR-a. Ultrazvučnom pretragom određujemo volumen plodove vode koji spada u parametre biofizikalnog profila. U slučaju zastoja smanjuje se protok krvi kroz bubrege te posljedično tome smanjenjem bubrežne filtracije nastaje oligohidramnija. U IUGR-u izrazito je vidljivo smanjenje potkožnog masnog tkiva. Dopplerskom analizom krvotoka možemo utvrditi abnormalni protok kroz dvije najznačajnije arterije: pupčane arterije i srednje moždane arterije. (1)

Kongenitalne anomalije su najčešće povezane sa simetričnim zastojem u rastu, a detektiraju se u prvoj polovici trudnoće. Istraživanja su pokazala da su malformacije zatupljene u deset posto

slučajeva intrauterinog zastoja u rastu. Amniocenteza i biopsija korionskih resica su metode invazivne prenatalne dijagnostike. Biopsija korionskih resica izvodi se između 16. i 18. tjedna trudnoće transabdominalnom punkcijom amnijske tekućine. Biopsija korionskih resica primjenjuje se u prvom trimestru trudnoće (11. - 13.tjedan) pod ultrazvučnom kontrolom. Preliminarni nalaz uključuje kulturu stanica citotrofoblasta koja služi za potvrđivanje fetalnog porijekla stanica. Konačan nalaz dobiva se kulturom stanica mezenhimalne strome koji je najbolji pokazatelj kariotipa fetusa. Indikacije za invazivne metode dijagnostike mogu biti starija životna dob trudnice, pozitivni nalazi testova probira na kromosomopatije, nalaz aberacija u kromosomima u prethodnim trudnoćama te ukoliko je roditelj mirni nosioc strukturnim aberacija kao što su translokacije i inverzije. (17)

### 3.3.3. Porod, postnatalni razvoj i komplikacije

Čimbenici koji određuju odluku o dovršenju trudnoće su: gestacijska dob, doplerska procjena fetalnog krvotoka, biofizički profil i detekcija rizičnih faktora za uteroplacentarnu insuficijenciju.

Pri intrauterinim zastojem u rastu ploda trudnoća se može nastaviti ako je kardiotokografski nalaz pod opterećenjem i u mirovanju uredan, biofizički profil *score* 8 ili veći, uredan doplerski utvrđen protok fetalnih arterija i vena uz urednu količinu amnijske tekućine. Porod kod takvih trudnoća se vrši između 38 i 39 tjedna gestacije. (1)

Pilliod i suradnici su svojim istraživanjem dokazali da rizik za smrt fetusa s IUGR-om proporcionalno raste s gestacijskoj dobi, dok je obrnuto proporcionalna s percentilom procijenjene porođajne tjelesne mase. Novorođenčad ispod treće percentile imaju rizik za

mrtvorodenost od 58/10 000, ona ispod 5. percentile 43,9/10 000, a ispod 10. centile je 26,3/10 000 dok plodovi normalne mase imaju rizik od samo 5. (21)

Placentarni i majčini čimbenici koji uzrokuju da fetus zaostaje u razvoju dovode do promjena u radu svih organskih sustava. Kasna komplikacija IUGR-a je razvoj metaboličkog sindroma koji uključuje inzulisku rezistenciju, šećernu bolest neovisnu o inzulinu, dislipidemiju i kronične kardiovaskularne i bubrežne bolesti. Kanaka i suradnici dokazali su da u pubertetu ženska djeca mogu razviti ovarijski hiperandrogenizam i preuranjene adrenarhe. (22)

Postnatalno novorođenče da bi nadoknadilo manjak u rastu započinje s ubrzanim rastom (*catch up growth*). U najvećem broju slučajeva novorođenče uspije nadoknaditi manjak tjelesne težine u prvih šest mjeseci života, dok 15-20% i dalje zastoja u rastu. (23)

Palloto i suradnici su svojim istraživanjem došli do zaključka da ukoliko u prve dvije godine života nije došlo do nadoknade rasta, polovica djece neće nikada postignuti visinu vršnjaka.(24)

#### 3.3.4. Prevencija i smjernice kod intrauterinog zastoja u rastu ploda

Ciljane terapije koja bi uklonila zastoj u rastu nema međutim postoje faktori na koje možemo utjecati. Potrebno je zadovoljiti osnovne metaboličke potrebe fetusa uz adekvatnu prehranu trudnice te savjetovati mirovanje da bi se poboljšao dotok krvi u fetus.

Postnatalno, ukoliko dijete nije dostiglo u prve 2-3 godine života zadovoljavajući rast, može se primjeniti terapija hormonom rasta. Hokkem-Koelega i suradnici dokazuju da hormon rasta ima povoljan učinak in a neurokognitivni razvoj djeteta. (25)

Niske doze acetilsalicilne kiseline pokazale su se učinkovite kao sekundarna prevencija preeklampsije, međutim potrebno je pažljivo titritati dozu lijeka.(26)

Porod nakon 34.tjedna trudnoće smatra se idealnim ciljem u liječenju IUGR-a, zbog veće fetalne zrelosti. Ukoliko stanje fetusa ili majke nije ugroženo preporučljiv je prirodan put porođaja. (1)

## 4. Zaključci

- U suvremenoj perinatologiji ispravna dijagnostika poremećaja fetalnog rasta utječe na perinatalni ishod.
- Unatoč velikom broju istraživanja stručnjaci se nisu usaglasili koju ćemo porođajnu masu smatrati makrosomijom.
- Vaginalni porod je prva opcija rađanja fetusa do 5000 grama.
- Najveća incidencija porođajnih komplikacija odnosi se na e tjelesne mase iznad 5000 grama.
- Intrauterini zastoj u rastu definiran je porođajnom masom ispod 10. percentile ili ispod dvije standardne devijacije za određenu gestacijsku dob.
- Postporođajni tijek u djeteta nakon intrauterinog zastija u rastu karakteriziran je ubrzanim rastom kako bi nadoknadilo intrauterini zaostatak u rastu.
- Idealan termin poroda za fetus sa IUGR-om bez komplikacija je između 38 i 39 tjedna.



## 5. Sažetak

Abnormalnosti fetalnog rasta uključuju dva temeljna pojma : makrosomiju i intrauterini zastoj u rastu. Definicija makrosomije razlikuje se ovisno o literaturi, a određena je masom novorođenčeta u rasponu od 4000 do 5000 grama. Makrosomno novorođenče nalazi se iznad 90. percentile u percentilnim krivuljama za određenu gestacijsku dob. Rizični faktori koji mogu dovesti do razvoja takvog stanja su: dijabetes mellitus majke, multiparitet, prethodno rađanje makrosomnog djeteta te pregestacijski BMI iznad 25,0. Nažalost, dolazi do rađanja djece bez navedenih rizičnih faktora, zbog nedovoljno jako prediktivne vrijednosti istih.

Intrauterini zastoj u rastu označava fetus koji nije postigao u potpunosti svoj potencijal za rast. Uzročnici koji dovode do tog stanja su genetske anomalije u fetusa i okolišni čimbenici koji uključuju abnormalnosti u uteroplacentarnom protoku i bolesti trudnice. Dijagnostika uključuje monitoriranje životnih funkcija fetusa *color doppler*-om, kardiokografijom i ultrazvučnim praćenjem rasta fetusa.

Terapija koja bi djelovala na etiološkog agensa koji dovodi do poremećaja rasta fetusa nema, međutim rješenje predstavlja odabir ispravnog trenutka za porod djeteta.

## 6. Summary

There are two main types of fetal growth abnormalities: macrosomia and intrauterine growth restriction. Depending on literature, macrosomia is characterised by an excessive fetus birth weight, which can be from 4000 g up to 5000 g, or even greater. A macrosomic newborn founds itself above the 90th percentile in the percentile curves for the established gestational age. The risk factors that may lead to the development of such condition are: gestational diabetes mellitus, multiparity, premature macrosomic birth and pregestational BMI greater than 25. Unfortunately, babies are born without knowing those risk factors, because of their insufficient predictive values.

Intrauterine growth restriction is characterized by a fetus which has not achieved its genetically determined potential size. The factors leading to this condition are fetal genetic anomalies and others which include abnormalities in the uteroplacental blood flow and pregnant women diseases. The diagnosis includes fetal monitoring of its vital functions by means of color doppler ultrasound, cardiotocography and ultrasound observation of fetal growth.

There is no treatment that could act properly on the etilogic agent that causes the fetal growth disfunction, but a solution could be choosing the proper moment of the childbirth.

## 7. Literatura

1. Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija, Medicinska naklada, Zagreb 2014.
2. Šegregur J. Utjecaj na fetalni rast indeksa fetalne težine i prirasta tjelesne mase u trudnica sa gestacijskim dijabetesom. *Gynaecol Perinatol* 2009;18(3):118–122.
3. Mardešić D. Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2016.
4. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003. 188:1372.
5. Koyanagi A1, Zhang J, Dagvadorj A et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet*. 2013. 9;381(9865):476-83.
6. Vora N, Bianchi DW. Genetic Considerations in the Prenatal Diagnosis of Overgrowth Syndromes. *Prenat Diagn*. 2009. 29(10): 923–929.
7. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M : Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol* 2010;19(2):86–89.
8. Berard J, Dufour P, Vinatier D, et al. Fetal macrosomia: Risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77( 1 ):51–9.

9. McFarland LV, Raskin M, Daling JR, Benedetti TJ. Erb/Duchenne's palsy: a consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstet Gynecol.* 1986. 68(6):784-8.
10. Habek D. Asistirani porod kod distocije fetalnih ramena. *Gynaecol Perinatol* 2005;14(4):166–170.
11. Lagerkvist AL, Johansson U, Johansson A, Bager B, Uvebrant P. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery, and residual impairment at 18 months of age. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(6):529-34.
12. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics* 1991; 48:511.
13. Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45:59.
14. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, et al: Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 96(3):321, 2000.
15. Turnpenny P, Ellard S: Emeryjeve osnove medicinske genetike, Medicinska naklada, Zagreb, 2011
16. Malik S, Cleves MA, Zhao W, et al. Association between congenital heart defects and small for gestational age. *Pediatrics* 2007; 119:e976.
17. Kalousek DK, Vekemans M, Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 1996;33:529-533.

18. Tikkanen M. Etiology, clinical manifestations, and prediction of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010. 89(6):732-40.
19. Uzan J, Carbonnel M, Piccone O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 467–474.
20. Parveen Z, Tongson-Ignacio JE, Fraser CR, Killeen JL, Thompson KS. Placental mesenchymal dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2007. 131(1):131-7.
21. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:318.
22. Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:150-7.
23. Botero, D.; Lifshitz, F., 1999., Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth, *Curr Opin Pediatr*, 11, 340.-347.
24. Palloto, E. K.; Kilbride, H.W., 2006., Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol 49, No 2, 257-269.
25. Hokken-Koelega, A.; Van Pereren, Y.; Arends, N., 2005, Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age, *Horm Res*, 64, Suppl 3, 95-9
26. Atallah A.; Lecarpentier E; Goffinet F :Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs.* 2017; 77(17): 1819–1831.

## **8. Životopis**

Valentina Jung rođena je 26. Velječe 1994 godine u Puli. Nakon završetka Osnovne škole u Vodnjanu, upisuje Talijansku srednju školu Dante Alighieri u Puli. 2012 godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine Sveučilišta u Rijeci.