

## KRIVULJE FETALNOG RASTA, USPORENI FETALNI RAST I FETALNA DISMATURENOST FETAL GROWTH CHARTS, FETAL GROWTH RESTRICTION AND FETAL DYSMATURITY

*Ante Dražančić*

*Pregled*

*Ključne riječi:* fetus, rast fetusa, usporeni rast fetusa, krivulje rasta, dismaturnost

**SAŽETAK.** U hrvatskim rodilištima su do sada učinjene četiri krivulje fetalnog rasta: Zagreb 1988, Zagreb 2005, Split 2005 i Rijeka 2007 godine. Cilj rada je bio međusobno usporediti postojeće četiri krivulje i njih s ostalim krivuljama indoeuropske populacije. Hrvatske krivulje rasta *in toto*, za svu mušku i žensku djecu prvoročkinja i višeročkinja, u Zagrebu 1982. i u Rijeci 1996–2005, se po 50-centilnim vrijednostima slažu s dvije krivulje na višemilijunskom broju novorođenčadi indoeuropske etničke skupine u USA. Među hrvatskim krivuljama, diferencirano po rodosti majke i spolu djeteta, najviše su 50-centilne i 10-centilne vrijednosti u I- para s muškim djetetom u Splitu, a u I-para sa ženskim, M-para s muškim i M-para sa ženskim djetetom najviše su vrijednosti u Rijeci. Razlike 50-centilnih vrijednosti, između najviše i najniže, su u I-para-M 150 grama, u I-para-F 60, u M-para-M 90 i u M-para-F 60 grama. Razlike 10-centilnih vrijednosti po istom redoslijedu su 160 grama, 120, 100 i 160 grama. U odnosu na druge europske i USA krivulje, vrijednosti hrvatskih krivulja su niže nego u skandinavskim krivuljama, a vrlo su blizu USA krivuljama učinjenim na milijunskim uzorcima živorođene djece indoeuropske etničke skupine. Date su smjernice za izradu krivulja fetalnog rasta te sugestija za izradu hrvatske nacionalne krivulje.

*Review*

*Key words:* fetus, fetal growth, intrauterine growth restriction, growth-charts, dysmaturity

**SUMMARY.** In Croatian maternity hospitals exist four fetal growth-charts: Zagreb 1988, Zagreb 2005, Split 2005 and Rijeka 2007. The aim of the paper was to compare each other the existing four charts, and correlate them to the other Caucasian growth-charts, as well. Croatian growth charts *in toto*, for all male and female newborns in primigravida and plurigravidas, from Zagreb 1982 and Rijeka 1996–2005, correspond to two USA growth charts carried out on more millions of Caucasian newborns. Among Croatian charts *in toto* the highest 50-centiles and 10-centiles values are registered in Split. Differentiated according to parity and infant's gender the highest values were at I-paras male, I-paras female, M-paras male and M-paras female in Rijeka. The differences between the highest and lowest 50-centiles values are at I-paras-M 150 grams, at I-paras-F 60, at M-paras-M male 90 and at M-paras-F 50 grams. The differences in 10-centiles according to the same succession are 160 grams, 120, 100 and 160 grams. In relation to other European and USA Caucasian growth-charts, the Croatian values are lower than in Scandinavian countries, they are very close to USA charts done on millions specimens of liveborn indoeuropean infants. The guidelines for construction of fetal growth-charts are presented and the suggestion for construction of Croatian national fetal growth-chart is done as well.

### Uvod

Prve naznake o težini novorođenčeta potječu od francuskoga liječnika opstetričara Mauriceau-a<sup>(cit.1)</sup>, koji navodi težinu od 13 funti (oko 6 kg). No, prva »znanstvena« mjerjenja potiču od njemačkog opstetričara Roedera, koji za prosječnu težinu donošena novorođenčeta daje podatak od oko 6 funti (oko 3.038 g).<sup>(cit.1)</sup> Od kada postoji porodništvo, tj. od kada se ljudi rađaju, zna se da je dijete to veće i teže, što trudnoća dulje traje. Potterova<sup>2</sup> navodi podatke Streetera: težina ploda u drugom mjesecu trudnoće je 1,1 gram, da bi se u desetom mjesecu povećala na 3.405 grama. Međutim, sredinom 20. stoljeća su opstetričari uočili da nije uvijek tako. Ponaj-

prije, i starim je opstetričarima bilo poznato da se s 34 tjedana trudnoće može roditi dijete težine od 4000 g, a i teže.<sup>3</sup> Zatim, dosta je (oko 10%) plodova, čija je težina manja od uobičajene težine za dob trudnoće (*Mangelgeburt* njemačkih autora, hrvatski *nedostašcad*<sup>4</sup>).

Preokret u poimanju problema fetalnog rasta unio je još 1951. godine Thomson<sup>5</sup> svojim prvim mjerenjem novorođenačke populacije u Aberdeenu u Škotskoj. Svoj prvi uzorak je kasnije s Billewitzem i Hyttenom<sup>6</sup> podrobno razradio, što je objavljeno i u knjizi *Physiology of Human Pregnancy*.<sup>7</sup> Nakon toga je veći broj autora za svoje područje izradio krivulje fetalnog rasta.<sup>8–25</sup> Krivulja Lule Lubchenco je najpoznatija, njome obično

počinju svi radovi o fetalnom rastu, premda su njene vrijednosti, vjerojatno zbog nadmorske visine u Denveru-Coloradu, izrazito niže nego u drugim krivuljama indoeuropske populacije. Vrlo je značajan doprinos problematici pridonio Gruenwald, koji je u fiziologiji<sup>10</sup> fetalnog rasta jasno diferencirao dva pojma: nasljedni *genetski potencijal za rast* i stečenu *potporu za rast*. Potencijal za rast, po Gruenwaldu engl. *growth potential*, je nasljedni, on je *intrinsic*, može biti nasljedno niži (rasno, etnički uvjetovan) ili posljedica nepovoljnih okolišnih utjecaja na embrionalno tkivo (virusne infekcije, zračenje). Potpora za rast, po Gruenwaldu engl. *growth support*, je transplacentarni dotok hranidbenih tvari fetusu, u prvome redu glukoze i aminokiselina. Najčešći uzrok poremetnje posteljicne funkcije su posteljicne promjene, prvenstveno kod hipertenzivnih i diskoagulacijskih sindroma trudnoće, što je Gruenwald nazvao placentarnom insuficijencijom.<sup>12</sup> Široki pojam placentarne insuficijencije je kasnije zamijenjen za pojmove: usporeni fetalni rast, zastoj fetalnog rasta (IUGR, *intrauterine growth retardation*, bolje *intrauterine growth restriction*), izraz koji je u uporabi i danas, u svijetu i u nas.<sup>25-30</sup> Bili su predlagani i drugi nazivi, koji su također u uporabi: *small-for-dates*,<sup>31</sup> *fetal malnutrition*<sup>32</sup> i *small-for-gestational-age (SGA)*, kao suprotnost izrazu *appropriate-for-gestational-age (AGA)*.<sup>33</sup> Engleskom izrazu *fetal malnutrition* Scotta i Usherove<sup>31</sup> odgovaraju latinski izrazi *fetalna hipotrofija*, kao suprotnost *fetalnoj hipertrofiji* koja je karakteristična za neliječenu dijabetičku trudnoću. Dogovorno se za minus varijantu fetalnog rasta uzima težina <10. centile za dob trudnoće, a za plus varijantu >90. centile za dob trudnoće.

Valja odmah spomenuti da je IUGR širi pojam od SGA. Naime, fetus može npr. s 36 tjedana biti težine 3200 g, tada nastupi usporenje rasta, ono će se roditi s 40 tjedana i težinom od 3300 g; evidentno je usporenje rasta u razdoblju od 36. do 40. tjedna, ali kriterij za SGA, dijete od <10 centila nije udovoljen. Unatoč takvim rjeđim situacijama, dogovornog reda mora biti. Zato su u mnogim zemljama i regijama/rodilištima u svijetu, nakon Thomsonove prve<sup>5</sup> i detaljizirane druge<sup>6</sup> krivulje te krivulje Lule Lubchenco<sup>8</sup> iskonstruirane brojne druge krivulje.

## Konstrukcija krivulja fetalnog rasta

Pri konstrukciji krivulja rasta uvijek postoji više kriterija, koji su – više manje – jednoglasno prihvaćeni.

1. U izračun se uzimaju samo živorođena djeca, jer su mrtvorodena, posebice ona macerirana, lakša od normale. Uzimaju se samo jednoplodove trudnoće, jer su djeca višeplođovih trudnoća, nakon 34–36 tjedana, lakša od normale.
2. Uzorak se mora sastojati od iste etničke skupine, jer je među rasama znatna razlika težine novorođenčadi. Hytten i Leitch<sup>7</sup> spominju da je prosječna težina indoeuropske skupine 3300 g, a ostalih rasa oko ili manje od 3000 g: u južnoj Indiji i Ceylonu oko 2700 g, afrički pigmejci 2635 g. Rooth<sup>34</sup> daje

nešto svježije podatke porodnih težina: u Indiji 2771 g, Filipini 2889, Iran 3024, Japan 3029, Malezija 3057, Tajvan 3106, Venezuela 3206, Grčka 3287, Poljska 3380 i Irska 3478 grama.

3. Postoji razlika intrauterinog rasta prema spolu djeteta i prema rodnoći majke. Muška su djeca oko 150 grama teža od ženske, a djeca drugorotkinja i višerotkinja oko 100–150 grama teža od one prvorotkinja.<sup>6,34</sup> Zato za svako novorođenče valje prosuditi njegovu težinu s obzirom na rodnoću majke i spol djeteta, odnosno, pri izradi krivulje izraditi posebne centilne vrijednosti.
4. Pretile žene i visoke žene rađaju težu djecu od mršavih i niskih. Razlika je veća između pretilih i mršavih (oko 350 grama), nego između visokih i niskih (oko 150 grama). Potreban je posebni računarski program za grupiranje tih roditelja.<sup>6,34,35</sup>
5. Analizirani perinatalni uzorak mora biti dovoljno velik. Nije računarski problem za donošenje i terminsku djecu, jer je njih oko ili blizu 95%. Problem je s nedonošenom djecom, jer je njih oko 6–7%. To znači da će npr. u uzorku od 4000 živorođene djece biti oko 240 onih <37 tjedana. Kad se ona raspodijele u četiri skupine (po rodnoći i spolu) te po tjednima trudnoće, ostaje ih premalo za izračun srednjih vrijednosti i standardnih devijacija, odnosno medijane vrijednosti i centila. To se posebice odnosi na izrazito nedonošenu i vrlo nedonošenu djecu, kojih je zajedno tek oko 0,7%; to ih je na 4000 poroda samo 28. Zato gotovo svi autori, osim onih<sup>17,21-23</sup> koji analiziraju djecu na nacionalnoj razini, jednoj ili dvije godine redovitog rodilišnog zbroja dodaju nedonošenu djecu iz više ili mnogo godina.
6. Opće prihvaćeni uvjet je da se uvrštavaju žene s pravilnim menstruacijskim ciklusima i s poznatim datumom zadnje menstruacije. Neki autori<sup>18,19,34-37</sup> koriste i procjenu neonatalne zrelosti. U rodilišnim analizama traži se i ultrazvučna potvrda dobi trudnoće.<sup>21,34-37</sup>
7. Sve krivulje rasta izbacuju djecu s vidljivima manama razvoja, te onu s trisomijom-18 i Turnerovim sindromom.
8. Većina autora<sup>12,14,16,18,19,20,21,35</sup> isključuje (makrosomnu) djecu majki dijabetičarki, a neki autori ih smatraju normalnom varijacijom pa ih uključuju.<sup>8,13,15,34,36,37</sup>
9. Neki autori isključuju djecu s jakom pothranjenošću,<sup>12,18,19,21</sup> s »toksemijom trudnoće«<sup>14,16,21,35</sup> ili djecu majki s endokrinim bolestima, konzumacijom alkohola i pušenjem.<sup>35</sup>
10. Dobivene vrijednosti centila uvrštavaju se kao tekući tjedni<sup>8,34,37</sup> pa npr. 40. tjedan znači 39<sup>+1</sup> do 40<sup>+0</sup> tjedana, ili kao navršeni tjedni (40. navršeni tjedan znači tekući 41. tjedan, 40<sup>+1</sup> do 41<sup>+0</sup>). Neki autori<sup>6,22,23</sup> izražavaju tzv najbliži tjedan ili »nearest« week: 40. tjedan znači 39<sup>+4</sup> do 40<sup>+3</sup> dana amenoreje.

11. Krivulje se izražavaju kao medijane vrijednosti i centile (-5, -10, -25, 50, +75, +90, +95), a neke imaju i popratne srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama ( $\pm 1$  i  $\pm 2$  SD).

## Krivulje fetalnog rasta u indoeuropskim populacijama

U tablici 1. su prikazane medijane (50. centilne) i za IUGR (10. centilne) granične vrijednosti gotovo isklju-

čivo indoeuropskih etničkih skupina. Svi autori iz tablice nisu davali jednolične podatke, samo četiri autora<sup>6,13,18, 20</sup> imaju frakcionirane podatke za primipare s muškim djetetom (Ip-M), primipare sa ženskim djetetom (Ip-F), multipare s muškim (Mp-M) i multipare sa ženskim djetetom (Mp-F). Dvije su neindoeuropske skupine, u Japanu<sup>21</sup> i za američke crkinje,<sup>13,22</sup> u njih su vrijednosti niže. Među 18 krivulja, ako se promatraju brojke za ukupnu populaciju, ili za npr. Ip-M, uočava se da su više vrijednosti za skandinavsku populaciju.<sup>14,16,20</sup>

Tablica 1. Centilne težine djece indoeuropske etničke skupine rođene u 40. tjednu u različitim zemljama  
Table 1. Birthweight centiles of children of Causasian ethnic group born in the 40-th week in different countries

| Autor                                 | Područje<br>Region                  | Razdoblje<br>Period | Uzorak<br>Sample   | Rodnost, Spol<br>Parity, Gender                   | Centile – Centiles                   |                                      |                                      | Primjedba<br>Remark |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
|                                       |                                     |                     |                    |   | 10                                   | 50                                   | 90                                   |                     |
| Lubchenko et al. 1963 <sup>8</sup>    | Colorado                            |                     | 5635               | Svi – all<br>M<br>F                               | 2630<br>2700<br>2630                 | 3230<br>3290<br>3100                 | 3815<br>3880<br>3720                 |                     |
| McKeown & Record, 1953 <sup>9</sup>   | Birmingham                          | ?                   | ?                  | Svi – all   |                                      | 3434                                 |                                      |                     |
| Gruenwald, 1966. <sup>10</sup>        | Baltimore                           | ?                   | 12.500             | Svi – all   | 2720                                 | 3280                                 | 4060                                 |                     |
| Thomson et al, 1968. <sup>6</sup>     | Aberdeen                            | 1948.–64.           | 52.000             | Svi – All<br>Ip – M<br>Ip – F<br>Mp – M<br>Mp – F | 2,76<br>2,78<br>2,64<br>2,86<br>2,73 | 3330<br>3320<br>3190<br>3460<br>3290 | 3,95<br>3,88<br>3,70<br>4,00<br>3,92 | v. tekst            |
| Usher & McLean, 1969. <sup>12</sup>   | Montreal, Canada                    | 1959.–63.           | ?                  | Svi – All   | 2.560                                | 3480                                 | 4.400                                | 1)                  |
| Freeman et al, 1970. <sup>13</sup>    | Atlanta, USA,<br>bjelkinje – whites | 1959.–65.           | 7.547              | M<br>F  | 2730<br>2500                         | 3350<br>3210                         | 3.950<br>3780                        | 2)                  |
|                                       | Atlanta, USA,<br>crkinje – negroes  | 1965.–66.           | 9.800              | M<br>F  | 2680<br>2500                         | 3210<br>3100                         | 3730<br>3660                         |                     |
| Sterky, 1970. <sup>14</sup>           | Švedska                             | 1956.–57.           | 58.984             | Svi – all   | 3080                                 | 3596                                 | 4200                                 | 3)                  |
| Babson et al. 1970. <sup>15</sup>     | Oregon, USA                         | 1959.–66.           | 39.895             | Svi – all   | 2880                                 | 3448                                 | 4045                                 | 4)                  |
| Bjerkedal et al. 1973. <sup>16</sup>  | Norveška<br>Norway                  | 1967.–68.           | 125.485            | M<br>F  | 2970<br>2850                         | 3520<br>3380                         | 4100<br>3950                         |                     |
| Bevilaqua, 1975 <sup>17</sup>         | Parma, Italia                       | ?                   | 5.500              | M<br>F  | 3000<br>2900                         | 3550<br>3400                         | 4100<br>3950                         |                     |
| Radojković et al, 1975. <sup>19</sup> | Beograd,<br>Srbija                  | 1971.–73.           | 10.000             | Svi – all<br>M<br>F                               | 2958<br>3000<br>2860                 | 3528<br>3578<br>3470                 | 4175<br>4184<br>4091                 | 5)                  |
| Nikolić, 1973. <sup>18</sup>          | Novi Sad,<br>Vojvodina              | 1975.–77.           | 5.817              | Ip – M<br>Ip – F<br>Mp – M<br>Mp – F              | 2978<br>2800<br>3085<br>2920         | 3440<br>3320<br>3580<br>3440         | 4060<br>3860<br>4220<br>4020         | 6)                  |
| Polaček, <sup>cit.20</sup>            | Prag                                | 1981.–82.           | 2005               | M<br>F  | 2890<br>2543                         | 3426<br>3149                         |                                      |                     |
| Nishida et al. <sup>cit.20</sup>      | Japan                               |                     |                    | Svi – all   | 2500                                 | 3170                                 |                                      |                     |
| Niklassen et al, 1991. <sup>20</sup>  | Švedska – Sweden                    | 1977.–81.           | 191.455<br>184.433 | M<br>F  | 2730<br>2620                         | 3600<br>3440                         | 4500<br>4360                         | 7)                  |
| Zhang & Bowes, 1995. <sup>22</sup>    | USA,<br>Bjelkinje–whites            | 1989.               | 2.887.889          | Ip. – M<br>Ip. – F<br>Mp. – M<br>Mp – F           | 2885<br>2785<br>3100<br>2860         | 3430<br>3300<br>3655<br>3405         | 4015<br>3855<br>4245<br>3930         |                     |
|                                       | USA,<br>Crkinje – negroes           | 1989.               | 619.129            | Ip – M<br>Ip – F<br>Mp – M<br>Mp – F              | 2735<br>2640<br>2770<br>2665         | 3275<br>3150<br>3345<br>3205         | 3840<br>3705<br>3935<br>3790         |                     |
| Alexander et al, 1996. <sup>23</sup>  | USA                                 | 1991.               | 3.808.689          | Svi – All   | 2685                                 | 3400                                 | 4107                                 |                     |
| Hof et al, 2000 <sup>24</sup>         | Euro growth                         | ?                   | 2.245              | M<br>F  | 2900<br>2811                         | 3450<br>3300                         | 4013<br>3853                         | 8)                  |

Ip = primipara; Mp = secundipara i/and multipara; M = muški spol, male gender; F = ženski spol, female gender

1) Nearest week. Isključeni dijabetes i jaka pothranjenost; 2) Nearest week. Zajedno I-pare i M-pare; 3) Isključeni dijabetes i hipertenzija >150 mm Hg; 4) Nearest week; 5) Isključeni dijabetes, IUGR i jaka neslaganja; 6) Isključeni dijabetes, patološki rast, sve teže bolesti novorođenčeta; 7) Srednje vrijednosti  $\pm 2$  SD. Vrijednosti iz dijagrama, nema tablica. Isključene trudnoće s mogućim utjecajem na rast fetusa (dijabetes?, hipertenzije?); 8) Novorođenačke vrijednosti iz 22 europska grada u sklopu mjerenja rasta djece do 36 mjeseci života

Najimpresivnije su krivulje Zhanga i Bowesa<sup>22</sup> te Alexandera,<sup>23</sup> koje su izrađene na nacionalnoj bazi podataka u USA, na ogromnom milijunskom broju novorođenčadi. Pri takvoj obradi je dovoljno velik broj izrazito nedonošene (<28 tjedana) i vrlo nedonošene (27–31 tjedan) djece. Na tri milijuna živorođenih je oko 0,7% ili oko 21000 te djece. Ako ih se rasporedi u 9 tjedana te u 4 podskupine po rodosti majke i spolu djeteta, još uvijek je u svakoj od 36 podskupina blizu 600 novorođenčadi istoga spola i rodosti majke. Unutar takve podskupine ne će medijanu vrijednost bitno promijeniti različiti stas majke, te 10-centilnu vrijednost možda oko 30 SGA djece ili 90-centilnu vrijednost oko 30 makrosomne djece majki dijabetičara.

## Hrvatske krivulje rasta

U hrvatskom pučanstvu su do sada učinjene četiri krivulje fetalnog rasta. Najstarija je ona Dražančić, Pevec-Stupar i Kern.<sup>34</sup> Obuhvaća djecu 5025 roditelja iz jednododovih, živorođenih trudnoća u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu iz 1982. godine. Isključena su mrtvorodena djeca, djeca s krupnim manama razvoja, djeca iz višeplođovih trudnoća te djeca majki s nepoznatim datumom zadnje menstruacije. Nisu isključena djeca majki s hipertenzijom, preeklampsijom, usporenim rastom i diabetes melitusom. Budući da je bio prema-

len uzorak nedonošene djece, posebice one male dobi trudnoće, toj kohorti su dodana nedonošena djeca iz 1980. i 1981. godine, tako da je ukupni broj novorođenčadi bio 5692. Na kraju trudnoće je svako dijete dobio »konačnu procjenu« dobi trudnoće, na temelju trajanja amenoreje, ispravka dobi pregledom ultrazvukom u drugom tromjesečju trudnoće te neonataloške procjene neonatalne zrelosti. Dob trudnoće je izražena u tekućim tjednima.

Druga po redoslijedu je krivulja rasta Ivane Kolčić i sur.,<sup>37</sup> djece roditelja iz iste Klinike, rođene 2001. godine, kojima su dodata nedonošena djeca (28–36 tjedana) iz 2000., 2002. i 2003. godine. Ukupno su bila 4.252 novorođenčeta, samo iz Zagreba i Zagrebačke županije, bez djece majki zavičajnih u drugim dijelovima Hrvatske. Isključni kriteriji su bili isti kao u radu Dražančića i sur.,<sup>34</sup> a dob trudnoće izražena u tekućim tjednima.

Treća po redoslijedu je krivulja Roje, Tadina, Marušića i sur.<sup>36</sup> Uzorak su bila novorođenčad 16.563 majki iz jednododovih trudnoća, koje su rodile s 22 do 42. navršena tjedna trudnoće iz 2001.–2003. godine te sva nedonošćad iz prethodnoga 15. godišnjeg razdoblja (1986.–2000.) te još 775 nedonošćadi mlađe od 33 tjedna iz 1975.–1985. godine. Isključni kriteriji su bili isti kao u dvije ranije spomenute krivulje.<sup>34,37</sup> Vrijednosti su iskazane u navršenim tjednima trudnoće.

Tablica 2. Usporedba donošene novorođenčadi u 40. tekućem tjednu po četirima krivuljama rasta iz hrvatskih rodilišta  
Table 2. The comparison of term newborns's weight in the 40-th week in relation to growth chart from Croatian maternity hospitals.

| Autor                               | Područje<br>Region | Razdoblje<br>Period | Uzorak<br>Sample | Rodnost i spol<br>Parity and gender | Centile – Centiles |      |      |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|------|------|
|                                     |                    |                     |                  |                                     | 10                 | 50   | 90   |
| Dražančić et al, 1988 <sup>34</sup> | Zagreb             | 1982                | 5.592            | Svi – All                           | 2890               | 3401 | 3961 |
| Prpić et al, 2007 <sup>35</sup>     | Rijeka             | 1996.–05.           | 19.996           |                                     | 2900               | 3470 | 4000 |
| Dražančić et al, 1988 <sup>34</sup> | Zagreb             | 1982.               | 456              | I-p. M                              | 2870               | 3400 | 3910 |
| Kolčić et al, 2005. <sup>37</sup>   | Zagreb             | 2001                | 251              |                                     | 2836               | 3429 | 4022 |
| Roje et al, 2005. <sup>36</sup>     | Split              | 2001.–03            | 688              |                                     | 3000               | 3550 | 4100 |
| Prpić et al, 2007 <sup>35</sup>     | Rijeka             | 1996.–05.           | 1225             |                                     | 2959               | 3480 | 3950 |
| Dražančić et al, 1988               | Zagreb             | 1982.               | 471              | I-p. F                              | 2780               | 3280 | 3800 |
| Kolčić et al, 2005.                 | Zagreb             | 2001                | 234              |                                     | 2707               | 3306 | 3904 |
| Roje et al, 2005.                   | Split              | 2001.–03            | 616              |                                     | 2800               | 3250 | 3800 |
| Prpić et al, 2007                   | Rijeka             | 1996.–05.           | 1061             |                                     | 2890               | 3340 | 3850 |
| Dražančić et al, 1988               | Zagreb             | 1982.               | 404              | M-p. M                              | 3030               | 3510 | 4120 |
| Kolčić et al, 2005.                 | Zagreb             | 2001                | 280              |                                     | 2972               | 3551 | 4131 |
| Roje et al, 2005.                   | Split              | 2001.–03            | 887              |                                     | 3000               | 3600 | 4250 |
| Prpić et al, 2007                   | Rijeka             | 1996.–05.           | 1322             |                                     | 3070               | 3595 | 4150 |
| Dražančić et al, 1988               | Zagreb             | 1982.               | 433              | M-p. F                              | 2910               | 3390 | 4020 |
| Kolčić et al, 2005.                 | Zagreb             | 2001                | 265              |                                     | 2810               | 3399 | 3990 |
| Roje et al, 2005.                   | Split              | 2001.–03            | 354              |                                     | 2900               | 3400 | 4000 |
| Prpić et al, 2007                   | Rijeka             | 1996.–05.           | 1232             |                                     | 2970               | 3450 | 3980 |

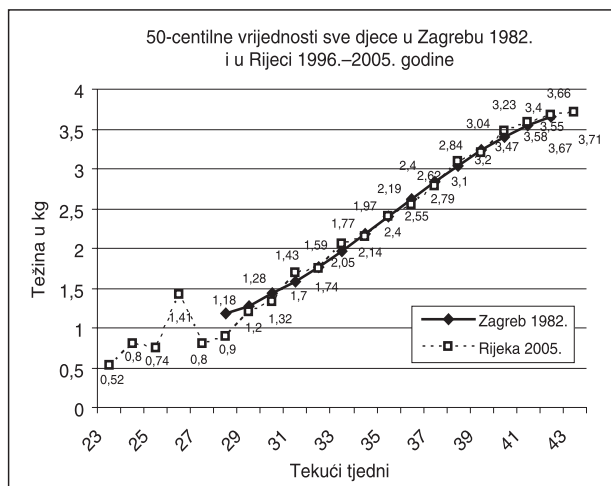
I-p.M = primiparas male; I-p.F = primiparas female; M.p.M. = multiparas male; M-p.-F = multiparas female. Vrijednosti navršenih tjedana iz krivulja Roje i sur. te Prpić i sur. prikazane kao tekući tjedni. The completed weeks from the tables of Roje et al.<sup>36</sup> and Prpić et al.<sup>35</sup> presented as running weeks. Uokvireno [punom crtom] = najveća težina u podskupini, uokvireno [isprekidanim crtom] = najniža težina u skupini; framed [full line] = the biggest weight in the subgroup; framed with [interrupted line] = the lowest weight in the subgroup.



Četvrta po redu je krivulja Igora Prpića i sur.<sup>35</sup> Analizirane su centilne vrijednosti 19.996. novorođenčadi rođene u desetgodišnjem razdoblju (1996.–2005. godina). Isključena su mrtvorodena djeca, ona s malformacijama, djeca majki s nesigurnim trajanjem trudnoće i majki s kroničnim bolestima (hipertenzija, endokrine bolesti, maligne bolesti) te djeca majki koje su tijekom trudnoće konzumirale alkohol, psihoaktivne droge i pušile. Isključena su i djeca u kojih je postojala razlika veća od dva tjedna prema nalazu ultrazvučne biometrije ili neonatološke procjene zrelosti. Tim je isključivanjem prvotni uzorak od 29.121 novorođenčeta smanjen na

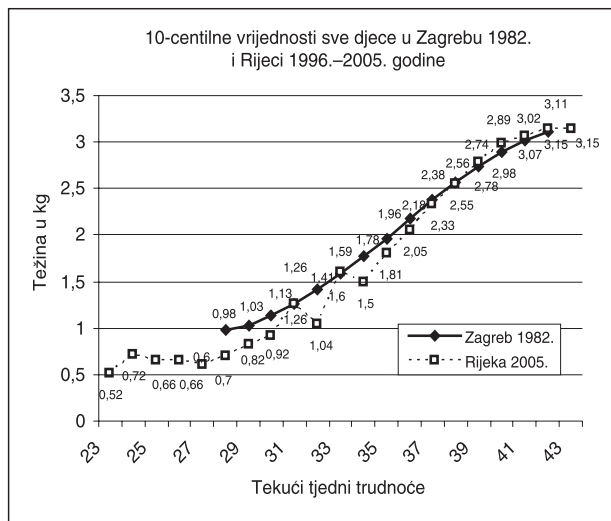
19.996 novorođenčadi. Dob trudnoće je data u navršenim tjednima.

U tablici 2. prikazane su 50-centilne, 10-centilne i 90-centilne vrijednosti četiriju do sada objavljenih krivulja za 40. tekući tjedan odnosno za 39. navršeni tjedan u hrvatskim rodilištima. Na slikama 1.–4. prikazane su 50-centilne i 10-centilne vrijednosti za sve izračunate tjedne i za sve četiri krivulje.



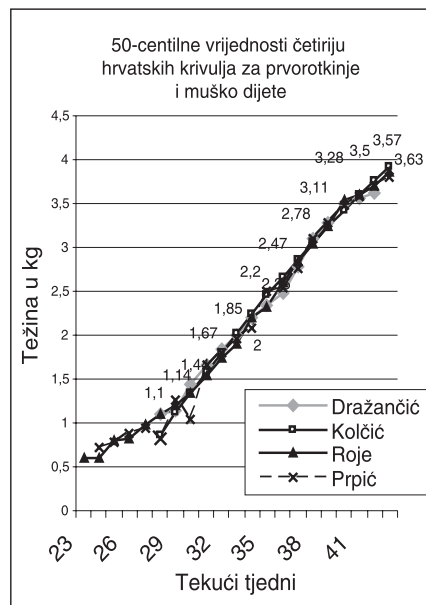
Slika 1. 50-centilne vrijednosti za svu djecu u Zagrebu 1982. i u Rijeci 1996.–2001. Vrijednosti za Zagreb na gornjoj krivulji, za Rijeku na donjoj krivulji.

Figure 1. 50-centile values for all infants in Zagreb 1982 and in Rijeka 1996–2001. Values for Zagreb on the upper curve, for Rijeka on the lower curve.



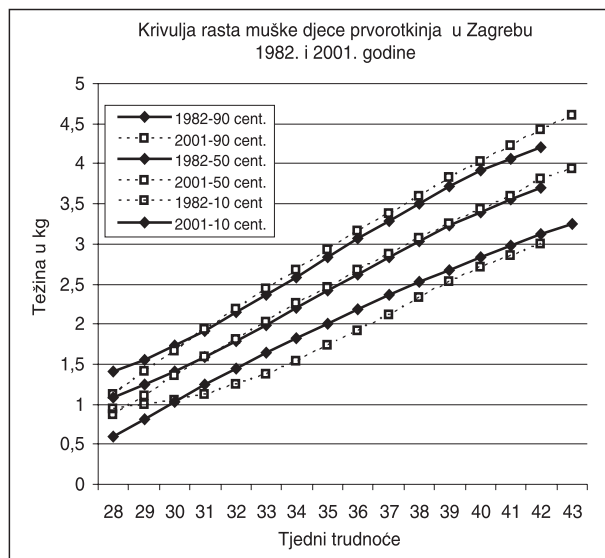
Slika 2. 10-centilne vrijednosti za svu djecu u Zagrebu 1982. i u Rijeci 1996.–2001. Vrijednosti za Zagreb na gornjoj krivulji, za Rijeku na donjoj krivulji.

Figure 2. 10-centile values for all infants in Zagreb 1982 and in Rijeka 1996–2001. Values for Zagreb on the upper curve, for Rijeka on the lower curve.



Slika 3. 50-centilne za prvotkinje i muško dijete iz svih četiriju hrvatskih krivulja. Upisane vrijednosti su iz krivulje Dražančić et al. 1982.<sup>34</sup>

Figure 3. 50-centile values for primiparas and male gender from all four Croatian curves. The data are from the chart Dražančić et al. 1982.<sup>34</sup>



Slika 4. Krivulja rasta muške djece prvotkinja u Zagrebu 1982. i 2001. godine. Dvije najgornje krivulje su 90-centile, srednje krivulje 50-centile, donje dvije krivulje 10-centile.

Figure 4. Growth curves of the male children of primiparas in Zagreb 1982 and 2001. Two two uppermost curves are 90-centiles, the two middle curves 50-centiles, the two lowest curves are 10-centiles.

## Analiza hrvatskih krivulja

### Cjelokupni uzorak

Samo dvije krivulje, Zagreb, 1982.<sup>34</sup> i Rijeka 1996–05.<sup>35</sup>, imaju tablične vrijednosti za svu djecu. Ako ih u *tablici 2.* pogledamo, vidimo da su u 40. tjednu 10-centilne vrijednosti gotovo iste, a 50-centilna vrijednost u Rijeci je teža za 69 grama te 90-centilna teža za 39 grama.

### Podskupine po rodosti majke i spolu djeteta

**Prvorotkinje muška djeca (I-p-M.).** Općenito su najteža djeca u Splitu, a najlakša u Zagrebu 1982. 50-centilna novorođenčad u Splitu su 150 grama teža i 90-centilna 190 grama teža nego u Zagrebu 1982.

**Prvorotkinje ženska djeca (I-p.F.).** 50-centilna djeca Rijeke su najteža (3340 g), za 90 grama odskaku od djece u Splitu (3250 g). 10-centilna djeca u Rijeci (2890 g) su za 183 grama teža od one u Zagrebu 2001. (2707 g). 90-centilna djeca su najteža u Zagrebu 2001. godine (3904 g), za 104 grama odskaku od iste djece u Zagrebu 1982. i Splitu (3800 g).

**Višerotkinje muška djeca (M-p.M.).** U podskupini 50-centila najteža su djeca u Splitu (3600 g), za 90 g nadmašuju djecu u Zagrebu 1982. (3510 g). 10-centilna djeca su najteža u Rijeci (3070 g), za 98 grama nadmašuju onu iz Zagreba 2001. (2972 g). 90-centilna djeca su najteža u Splitu (4250 g), za 130 grama nadmašuju onu iz Zagreba 1982. (4120 g).

**Višerotkinje ženska djeca (M-p.F.).** 50-centilna djeca su najteža u Rijeci (3450 g), za 60 grama nadmašuju djecu iz Zagreba 1982. (3390). 10-centilne vrijednosti su najviše u Rijeci (2970 g), za 160 grama nadmašuju vrijednosti iz Zagreba 2001. (2810 g). 90-centilne vrijednosti su najviše u Zagrebu 1982. (4020 g), za 40 grama nadmašuju najnižu vrijednost u Rijeci (3980 g).

Na *slici 1.* prikazane su vrijednosti za ukupni uzorak (za svu djecu) za Zagreb 1982<sup>34</sup> i za Rijeku 1996–2005<sup>35</sup> za 50. centilu i na *slici 2.* vrijednosti za 10. centilu. Naime, za Zagreb 2001.<sup>37</sup> i Split 2005.<sup>36</sup> su date vrijednosti po rodosti majke i spolu djeteta, a nisu date vrijednosti za svu djecu, pa ne možemo usporediti sve četiri krivulje. Iz *slike 1.* se vidi da su 50-centilne vrijednosti identične u 35. tekućem tjednu (2400 grama) i nakon toga se neznatno razlikuju. Prije 35. tjedna su riječke vrijednosti dosta varijabilne, vjerojatno zbog malog uzorka.

U radu Roje i sur.<sup>36</sup> je prikazano izrazito neslaganje točnosti dijagnoze fetalne hipotrofije novorođenčadi splitskog rodilišta uporabom »zagrebačkih« standarda i novih »splitskih« standarda: u nedonošene novorođenčadi je po zagrebačkoj krivulji bilo 21,6% SGA djece, što je vrlo visoki postotak, a po splitskoj krivulji 10,3%. Je li ta diskrepancija nastala ne računajući da je zagrebačka krivulja 1982. rađena po tekućim, a splitska po navršenim tjednima? Prvi autor splitske krivulje (usmeno priopćenje) kaže da je izračun rađen uzevši u obzir tekuće odnosno navršene tjedne.

Na *slici 2.* su unesene 10-centilne vrijednosti Zagreba 1982. i Rijeke, vrijednosti koje su granične za dijagnosu SGA novorođenčadi. U 38. tjednu su vrijednosti identične (2,55 kg), prije toga su riječke vrijednosti niže, a nakon toga više od zagrebačkih.

Sve četiri krivulje iz hrvatskih rodilišta imaju izražene vrijednosti po rodosti majke i spolu djeteta. Za usporedbu su na *slici 3.* prikazane vrijednosti za mušku djecu prvorotkinja. Za tu podskupinu novorođenčadi sve četiri 50-centilne krivulje prate jedna drugu, razlike su minimalne, na grafikonu neuočljive.

Pri usporedbi zagrebačkih krivulja iz 1982. i 2001. godine (*slika 4*) može se dobiti i uvid u eventualnu akceleraciju rasta fetusa. Poznati su podaci o »sekularnom trendu«, odnosno akceleraciji fetalnog rasta. U Japanu<sup>38</sup> je, zahvaljujući poboljšanim socijalno ekonomskim okolnostima, od 1945–46. na 1957–58. godinu porasla težina ročne djece od 2915 na 3225 grama. U nas je Krpina<sup>39</sup> u zadarskom rodilištu ustanovio istu pojavu. Promatrajući centilne vrijednosti u zagrebačkoj Klinici KBC-a, (*slika 4.*) vidi se u 2001. godini veća težina muške djece prvorotkinja, kao više 50-centilne i 90-centilne vrijednosti, od onih iz 1982. godine. U *tablici 2.* su u sve četiri podskupine 50. centile za 9 do 70 grama više 2001. nego 1982. godine. I 90-centilne su vrijednosti više, ali 10-centilne su iz nepoznata razloga niže. Je li, unutar zagrebačke perinatalne populacije nastala akceleracija rasta?

### Učestalost, mortalitet i morbiditet nedostaščadi

Podatci o učestalosti usporena fetalnog rasta (IUGR), točnije o rađanju djece premale za dob (<10 centila, SGA), u odnosu na novorođenčad normalna rasta (10–90 centila, AGA) su u literaturi različiti. Podatci o učestalosti u 15 literaturnih referenci su navedeni u *tablici 3.*, koja je proširena tablica ranijega rada.<sup>40</sup> Učestalost SGA djece se kreće od najmanje 3,8%,<sup>50</sup> 4,05%,<sup>56</sup> 4,7%<sup>13,54</sup> sve do 9–11,8%.<sup>48,59,51,45</sup> Razlike potječu iz veličine uzorka te o rabljenoj krivulji za vrijednost <10 centila (SGA), odnosno o ulaznim kriterijima za svako novorođenče. Zanimljivi su podaci Fabrea i sur.,<sup>57</sup> temeljeni na »Spanish perinatal mortality survey«, kako je učestalost SGA djece porasla od 4,9% 1980. na 7,0% 1992. godine.

**Mortalitet SGA djece** je tri do četiri puta viši nego u AGA djece, kao što se vidi u svim citatima *tablice 3.* Mortalitet je viši u SGA nedonošene djece<sup>27,57</sup>, nego u one donošene, viši je kod intenzivnijeg usporenja rasta (<5. centile)<sup>27</sup>. Mortalitet ovisi o uzroku IUGR: viši je u djece majki s uteroplacentalnom insuficijencijom i rano nastalim IUGR, u one s hipertenzijom/ /preeklampsijom majke<sup>27,55,56</sup>, u novorođenčadi asimetričnog oblika, nego u simetričkom zastoju rasta djece s manjim genetskim potencijalom. Patoanatomski<sup>58</sup> se najčešće kao uzrok perinatalne smrti u SGA djece nalazi asfiksija: u 26,2% od 103 perinatalno umrla i obducirana djeteta u Hrvatskoj 2005. godine. U mrtvorodenih je taj postotak još

Tablica 3. Učestalost fetalnog usporena rasta i perinatalni mortalitet djece  
Table 3. The frequency of the growth restriction and the perinatal mortality of infants

| Autor   | Razdoblje<br>Period | Broj trudnica<br>N°of pregnant women | Učestalost<br>Frequency | Mortalitet / Mortality<br><10 cent. 10–90 cent. |        |
|---|---------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|--------|
| Beard & Roberts <sup>1970.41</sup>            | 1968                | 1888                                 | 8,2‰                    | 82,0‰   | 20,0‰  |
| Lugo & Cassady, 1971. <sup>422</sup>          | 1968/69.            | 3047                                 | 7,6%                    | 94,4‰   | 31,8‰  |
| Dražančić et al. 1972. <sup>25</sup>          | 1972                | 2000                                 | 6,3%                    | 68,0‰   | 17,0   |
| Kurjah et al. 1974. <sup>43</sup>             | 1968.–73.           | 21.318                               | 4,7%                    | 80,0‰   | –      |
| Kurjak et al. 1980. <sup>44</sup>             | 1974.–79.           | 897                                  | –                       | 85,9‰   | –      |
| Calver et al. 1982. <sup>45</sup>             | –                   | 381                                  | 11,8%                   | –   | –      |
| Bakketeig et al. 1984. <sup>46</sup>          | 1979.–80.           | 1908                                 | 7,0%                    | 10,0‰   | 6,0‰   |
| Rantacallio 1885. <sup>47</sup>               | 1985.               | 12058                                | 7,5%                    | *35,3‰  | *11,3‰ |
| Persson et al. 1986. <sup>48</sup>            | 1976.–77.           | 3.197                                | 9,0%                    | –   | –      |
| Hepburn & Rosenberg, 1986. <sup>49</sup>      | 1983.               | 1.302                                | 9,9%                    | 23,3‰   | 7,6‰   |
| Laurin & Persson, 1987. <sup>50</sup>         | 1.983               | 2.008                                | 3,8%                    | –   | –      |
| Backe & Nackling, 1993. <sup>51</sup>         | 1988.–89.           | 1.908                                | 9,3%                    | –   | –      |
| Piper et al. 1996. <sup>52</sup>              | 1970–85             | –                                    | –                       | **27 ‰  | **9 ‰  |
| Langhoff-Roos & Lindmark, 1997. <sup>53</sup> | –                   | 1.544                                | 6,7%                    | 48,1‰   | –      |
| Čuk et al, 2000. <sup>54</sup>                | 1987.–99.           | 43.334                               | 4,7%                    | 109,3‰  | –      |
| Tadin et al. 2000. <sup>55</sup>              | 1999.               | 4.564                                | 7,4%                    | 63,0‰   | 15,0‰  |
| Čuržik, 2000. <sup>56</sup>                   | 1997–99.            | 7.792                                | 4,05%                   | –   | –      |
| Fabre et al. 2006 <sup>57</sup>               | 1980.–92.           | –                                    | 4,9%→7,0%               | 82,8‰   | 24,0‰  |

\* Rani neonatalni mortalitet – Early neonatal mortality; \*\* Neonatalni mortalitet s 35–36 tjedana – Neonatal mortality at 35–36 wks

viši, asfiksija je nađena u 30,8%, a ako se pribroje i plodovi s maceracijom (26,5%) asfiksija je vjerojatno uzrok smrti u 57,3% mrtvorodne SGA djece<sup>58</sup>.

Obrnuti pristup, tražeći fetuse s usporenim rastom u kohorti svih mrtvorodjenih i perinatalno umrlih u Hrvatskoj u 2006. godini,<sup>40</sup> prikazan je u *tablici 4. i na slici 5*. Od 217 mrtvorodjenih bilo je 37,3% (81) plodova težine <5 centila i 14,8% (32) težine 5–10 centila, ukupno 52,1% nedostašćadi. Frekvencija mrtvorodne SGA djece je najveća u 28.–31. tjednu trudnoće (27 od 44 –

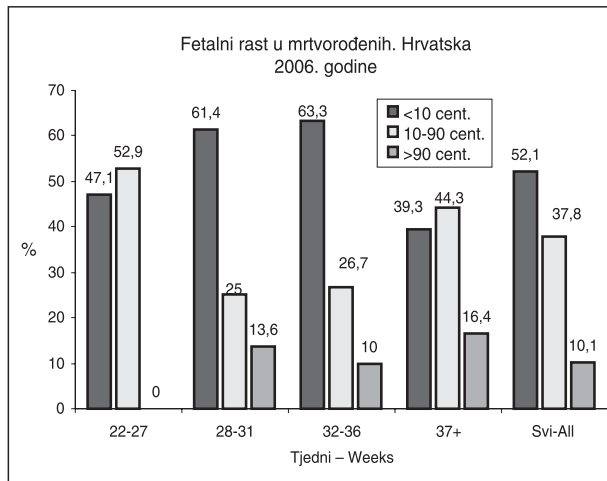
61,4%) te u 32.–36. tjednu (38 od 66 – 63,3%). Učestalost SGA djece u rano neonatalno umrlih je nešto niža, ukupno čini 30,4% (42 od 138), a u 32–36. tjednu 42,9% (9 od 21). Povećanu zastupljenost SGA djece u perinatalno umrlima su ranije opisali Hovatta i sur.,<sup>59</sup> Backe i sur.,<sup>60</sup> Gardosi i sur.<sup>61,62</sup>

Ovisnost perinatalne smrti o dobi trudnoće je posebice jasna iz Španjolske:<sup>57</sup> stopa smrtnosti SGA djece prema AGA djeci je u španjolskoj studiji za 28–32 tjedana bila 637,4‰ prema 306,5‰, za 32–37 tjedana 411,3‰

Tablica 4. Intrauterini rast djeteta u perinatalno umrlih u 2006. godini.<sup>40</sup>  
Table 4. Intrauterine growth in perinatally dead infants in 2006.<sup>40</sup>

| Centile | Tjedni trudnoće – Gestational weeks |       |               |      |               |      |             |      | Ukupno<br>N=217 |       |       |
|---------|-------------------------------------|-------|---------------|------|---------------|------|-------------|------|-----------------|-------|-------|
|         | 22–27<br>N=51                       |       | 28–31<br>N=44 |      | 32–36<br>N=60 |      | ≥37<br>N=62 |      |                 |       |       |
| FM      | <5                                  | 11    | 21,6%         | 22   | 50,0%         | 32   | 53,3%       | 16   | 26,2%           | 81    | 37,3% |
|         | 5–10                                | 13    | 25,5%         | 5    | 11,4%         | 6    | 10,0%       | 8    | 13,1%           | 32    | 14,8% |
|         | 10–90                               | 27    | 52,9%         | 11   | 25,0%         | 16   | 26,7%       | 28   | 44,3%           | 82    | 37,8% |
|         | 90–95                               | 0     |               | 3    | 6,8 %         | 1    | 1,7%        | 3    | 4,9%            | 7     | 3,2%  |
|         | >95                                 | 0     |               | 3    | 6,8%          | 5    | 8,3%        | 7    | 11,5%           | 15,   | 6,9%  |
|         |                                     | N=67  |               | N=17 |               | N=21 |             | N=33 |                 | N=138 |       |
| RNM     | <5                                  | 5     | 7,5%          | 5    | 29,4‰         | 6    | 28,6‰       | 9    | 27,3%           | 25    | 18,1‰ |
|         | 5–10                                | 12    | 17,9%         | 1    | 5,9%          | 3    | 14,3%       | 1    | 3,0%            | 17    | 12,3‰ |
|         | 10–90                               | 49    | 73,1%         | 10   | 58,8%         | 6    | 28,6%       | 20   | 6,0%            | 85    | 61,6‰ |
|         | 90–95                               | 1     | 1,5%          | 1    | 5,9%          | 0    |             | 1    | 3,0%            | 3     | 2,2‰  |
|         | >95                                 | 0     |               | 0    |               | 6    | 28,6%       | 2    | 6,0%            | 8     | 5,6‰  |
|         |                                     | N=118 |               | N=61 |               | N=81 |             | N=95 |                 | N=355 |       |
| PNM     | <5                                  | 16    | 13,6‰         | 27   | 44,3‰         | 38   | 46,9‰       | 25   | 26,3%           | 106   | 29,9% |
|         | 5–10                                | 25    | 21,2‰         | 6    | 9,8‰          | 9    | 11,1%       | 9    | 9,5%            | 49    | 13,8% |
|         | 10–90                               | 76    | 64,4‰         | 21   | 34,4‰         | 22   | 27,2‰       | 48   | 50,5%           | 167   | 47,0% |
|         | 90–95                               | 1     | 0,9‰          | 4    | 6,6‰          | 1    | 1,2‰        | 4    | 4,2%            | 10    | 2,8%  |
|         | >95                                 | 0     |               | 3    | 4,9‰          | 11   | 13,6‰       | 9    | 9,5%            | 23    | 6,5%  |

FM = mrtvorodjeni – stillbirths; RNM = rano neonatalno umrli – early neonatally died; PNM = perinatalno umrli – perinatally died. Učestalost u % kurzivom – rate in per cent by italic



Slika 5. Plodovi <10 centila, 10–90 centila i oni >90 centila u 217 mrtvorođenih plodova po skupinama gestacijske dobi u Hrvatskoj 2006. godine  
Figure 56. Fetuses <10 centiles, 10–90 centiles and >90 centiles among 217 stillborns in relation to gestational age groups in Croatia in the year 2006.

prama 52,8%, za 37–42 tjedna 46,0 prama 3,6%, a nakon 42. tjedna 15,2% prama 4,0%.

*Neonatalni mortalitet* je u nedostašćadi povišen<sup>47,52</sup>, što je već navedeno u *tablici 3*. Neonatalni mortalitet uvelike ovisi o dobi trudnoće novorođenčeta i njegovoj porodnoj težini. U našem ranijem radu<sup>27</sup> je neonatalno umrlo 2 od 79 živorođene nedostašćadi (27,0‰) majki s preeklampsijom, jedno s 33. i drugo s 35. tjedana i s porodnom težinom 1460 i 1100 grama. SGA djeca, lakša od 5 i 10 centila, znatno su zastupljenija u rano neonatalno umrlih, nego AGA djeca.

*Neonatalni morbiditet*, barem što se tiče nekih dijagnoza, je dosta različit. *Neonatalna asfiksija* je česta pojava, posebice pri asimetričnom zastoju rasta.<sup>63</sup> Lugo i Cassady<sup>42</sup> govore o pojavnosti od 37%. I u našem istraživanju o patoanatomskom uzroku smrti u Hrvatskoj smo bili našli neonatalnu asfiksiju kao uzrok smrti u 26/138 (18,8%) rano neonatalno umrle djece. Čuk i sur.<sup>54</sup> nalaze hipoksiju i acidozu u 6,43% od 2.062 nedostašćeta. U sklopu neonatalne asfiksije pojavnost *hipoksično ishemične encefalopatije* se javlja podjednako često kao u AGA djece. Kasne posljedice, u smislu razvojnih smetnji se nalaze u oko 2,6% djece. U prospektivnom istraživanju Paule Rantakallio<sup>47</sup> 105,9% nedostašćadi imaju neki hendikep i zahtijevaju posebnu školu, u odnosu na 52,1% AGA djece. I podatci o *respiracijskom distres sindromu* (RDS) su različiti. Dok Piper i sur.<sup>52</sup> u SGA djece nalaze veću učestalost RDS-a, Scott i Usher<sup>31</sup> te Baribar i Sánchez<sup>63</sup> nalaze podjednaku učestalost u SGA i AGA djece iste dobi trudnoće; cerebralna krvarenja i periventrikularne leukomalacije ovisе o težini i razvoju djeteta. Usporenje fetalna rasta nije zaštita za RDS! Čuk i sur.<sup>53</sup> su u riječkom rodilištu ustanovili RDS u 4,78% nedostašćadi. Od ostalih neonatalnih komplikacija spominju se češća neonatalna hipoglikemija i nekrotizirajući enterokolitis.

## IUGR i dismaturnost

Za IUGR (*zastoj fetalnog rasta, usporeni fetalni rast, intrauterine growth retardation/restriction*) isprva je korišten naziv placentarna insuficijencija.<sup>10,11</sup> Zatim je naziv IUGR raščlanjen na dva osnovna oblika: na simetrični (proporcionalni, sinkroni) te na asimetrični (disproporcionalni, asinkroni).<sup>26,28,29,65</sup> Simetrični IUGR zahvaća težinu, duljinu i opseg glave fetusa. Simetrično usporenje rasta je »unutrašnje«, »intrinsic«, posljedica je niskoga potencijala za rast (rasna skupina, vrlo male na i mršava majka), što može rezultirati rađanjem potpuno zdrava djeteta, manjih dimenzija. Ili je simetrično usporenje rasta usporedni fenomen kongenitalnih anomalija, posljedica djelovanja toksičkih čimbenika (virusne infekcije, radijacija, parabiotički dvojci), pri čemu su vrlo rano zahvaćeni posteljica i fetus, i prije faze blastule. Kod simetričnog IUGR broj stanica u fetalnim organima je smanjen (hipoplazija)<sup>64,66</sup>. IUGR počinje rano, ultrazvučnom embriometrijom i biometrijom se može otkriti prije 24. tjedna. U 25–50% simetričnih usporenja se mogu ustanoviti kromosomske (aneuploidija) ili druge mane razvoja. Kongenitalne anomalije su u Hrvatskoj 2005. godine nađene u 22,3% od 103 perinatalno umrle nedostašćeta, a u 56,0% od 25 rano neonatalno umrle nedostašćadi.<sup>58</sup> U tih fetusa sa simetričnim IUGR nema hipoksemije ni hipoglikemije, CTG zapisi i doplerska istraživanja su normalna, nema ni neonatalne asfiksije, dijete će biti donošeno, ako nema kongenitalnih anomalija normalno će se postnatalno razvijati.

Drugi tip IUGR-a je asimetrični, disproporcionalni, asinkroni. Taj oblik IUGR-a je uvjetovan placentarnom insuficijencijom, najčešće zbog vaskularnih promjena posteljice, koje ograničavaju transplacentarni prijelaz glukoze (i aminokislina).<sup>30</sup> Novorođenče je mršavo, bez masnoga tkiva, ali normalne duljine i opsega glavičice, razvija se intrauterina (i neonatalna) hipoksemija i hipoglikemija. Preraspodjelom krvotoka, što se najbolje očituje u promjeni doplerskog ACM/UA omjera, fetus nastoji štedjeti O<sub>2</sub> i glukozu za svoje vitalne organe (mozak, srce, bubrezi). Rezultat je pothranjenost, distrofija, uz normalni broj smanjenih, hipotrofičnih stanica.<sup>65,67</sup> Fetalna pothranjenost, koja se ranije nazivala *distrofija i dismaturnost*, može biti izraz uteroplacentarnih vaskularnih promjena, koje promjenom protoka krvi i/ili promjenom hemokorijalne membrane ograničavaju prehranu fetusa ili je posljedica gladovanja majke. U razvijenim zemljama asimetrični tip uzrokovan placentarnim promjenama čini dvije trećine, a u zemljama u razvoju obrnuto, nedovoljna prehrana majke čini oko dvije trećine svih slučajeva zastoja rasta. Danas su u knjigama porodništva i perinatalne medicine jasno prihvaćena ta dva tipa IUGR-a.<sup>28,67</sup>

Spomenuta dva tipa IUGR-a nisu uvijek jasno razgraničena. Ako gladovanje majke rano počne, već u prvom ili početkom drugog tromjesečja, a gladovanje je paradigma asimetričnog usporenja rasta, razvit će se »miješani« simetrični zastoj rasta: dijete će biti hipotrofično, ali smanjene duljine i opsega glavičice. Carrera i sur.<sup>30</sup> taj



oblik nazivaju »*Type III: extrinsic semiharmonious*« ili »*extrinsic symmetrical*« *growth retardation*.

Za prosudbu usporena fetalnog rasta vrlo je prikladan izračun ponderalnog indeksa.<sup>68,69</sup> Ponderalni indeks (PI) = težina neonatusa u gramima x 100 / duljina u cm<sup>3</sup>. PI se tijekom trudnoće povećava, od oko 2,16 s 24 tjedna na 2,71 s 38 tjedana i nakon toga se ne mijenja.<sup>69</sup> Fiziološka placentarna insuficijencija kraja trudnoće?! PI je karakteristično smanjen kod asimetričnog usporjenja rasta, a ne mijenja se kod simetričnoga IUGR.

Pojam IUGR odnosno fetalne hipotrofije je usko povezan s pojmom fetalne distrofije, koja je najprije uočena u prenošenosti kao *postmaturi*, *dismaturi* sindrom. Usporeni rast se u prenošene djece pripisuje Ballantyneu,<sup>70</sup> premda on u svojoj monografiji o prenošenosti eksplicitno govori da se kod prenošenosti radi o krupnoj djeci. O dismaturnoj i distrofičnoj djeci u prenošenosti jasno se još 1958. godine izražavaju Runge i Bach,<sup>71</sup> a Clifford<sup>72</sup> je vrlo podrobno razgraničio tri stupnja fetalne dismaturnosti: fetus je mršav, bez potkožnog masnog tkiva, navorane kože, redovito prekriven mekonijem, ruku »poput pralje«, ima sve karakteristike asimetričnog, disproporcionalnog usporjenja rasta. Valja spomenuti da je Mestwerdt<sup>73</sup> još prije nego su izrađene krivulje fetalnog rasta,<sup>6-8</sup> u trudnica s preeklampsijom naglasio povezanost predterminalske fetalne distrofije (hipotrofije) s placentarnom insuficijencijom.

**Dijagnostika usporena fetalnog rasta** zasniva se na fizikalnim metodama, na prosudbi veličine uterusa i fetusa kliničkom palpacijom, mjerenjem udaljenosti fundusa uterusa od simfize te na ultrazvučnim mjerenjima.<sup>40</sup> Točnost mjerenja udaljenosti fundusa od simfize se kreće od oko 25–30%% do visokih 86,0%. Točnost fetalnog rasta mjerenjem biparijetalnog promjera se kreće od 25% do 50%, a kombinacijom s opsegom abdomena, omjerom BPD/AC i duljinom femura i do 100%. U izračunu dobi trudnoće, pri izradi krivulja fetalnog rasta, danas se preporuča korekcija »menstrualne dobi« ultrazvučnom cefalometrijom s oko 18 tjedana trudnoće. Doduše, Rossavik i Fishburne<sup>75</sup> su u trudnica nakon IVF postupka, s točno poznatom dobi trudnoće, pokazali da mjerenja BPD-a nisu uvijek prediktivna za dob trudnoće.

**Terapija usporena fetalnog rasta**, unatoč različitim pokušajima, ostaje na liječenju hipertenzije, ako postoji, na pojačanu prehranu majke, ako »gladuje«. Mirovanje i ležanje na lijevom boku, koje vjerojatno povećava uteroplacentni optok krvi, uz točan nadzor fetoplacentarne respiratorne (in)suficijencije, kardiografski i doplerskim ultrazvukom, s pravodobnom intervencijom, jedini je racionalni postupak. Ni to nije bila svrha ovoga pregleda.

**Rane neonatalne posljedice usporena fetalnog rasta** se očituju već u neonatalno doba, one su u članku već spomenute.

**Kasne posljedice usporena fetalnog rasta.** Graviditetne vaskularne bolesti majke (hipertenzija trudnoće, preeklampsija) disponiraju za razvoj hipertenzije i hipertenzivnih komplikacija u kasnijem životu *iste majke*:

Smith i Walsh<sup>76</sup> su nedavnom epidemiološkom studijom pokazali da trudnice koje su imale preeklampsiju i/ili rodile hipotrofično dijete, sedam puta češće umiru ili obole od ishemične bolesti srca. Prvi poticaj za istraživanje utjecaja niske porodne težine fetusa, točnije usporena fetalnog rasta, na pojavnost bolesti u kasnijem postnatalnom životu i u odrasloj dobi je potaknuo DJP Barker.<sup>77,78</sup> Autor i suradnici su epidemiološkim studijama u Britaniji našli znakovito viši krvni tlak i frekvenciju pulsa u *djece dobi 10 godina* te u odraslih osoba s 36 godina života, ako su rođeni kao SGA. Veća učestalost koronarne srčane bolesti u *odraslih osoba* rođenih kao SGA djeca je potvrđena i u Južnoj Indiji.<sup>77</sup> Niska porodna težina (fetalna hipotrofija) rizični je čimbenik i za pojavu dijabetesa tipa-2 i intolerancije glukoze u kasnijem životu.<sup>80</sup> SGA novorođenčad sa 64 godine života tri puta češće obole od intolerancije glukoze, nego ona normalne težine (40% prama 14%). Obrnuto, žene s policističnim ovarijskim sindromom kao novorođenčad su veće težine i rođene od majke s višim BMI. Hipoteza »fetalnog podrijetla bolesti« pretpostavlja da promjene u fetalnoj prehrani i endokrinom statusu rezultiraju razvojnim prilagodbama, koje trajno mijenjaju strukturu, fiziologiju i metabolizam fetusa te na taj način u odrasloj dobi predisponiraju jedinku za kardiovaskularne, metaboličke i endokrine bolesti.<sup>1,81</sup>

## Zaključak i preporuke

U četiri krivulje fetalnog rasta iz hrvatskih rodilišta vrlo su male razlike medijanih (50-centilnih) vrijednosti u 40. tjednu trudnoće, s tendencijom nešto teže djece u Rijeci i Splitu. U dijagramima rasta za *svu novorođenčad* u Zagrebu (1982) i Rijeci, ucrtane krivulje za 50. centilu prate od 29. tjedna jedna drugu. 10-centilne vrijednosti su do 37. tjedna u Rijeci nešto niže. U muške djece prvotkinja sve četiri krivulje 50-centilnih vrijednosti prate jedna drugu, a među 10-centilnim vrijednostima ima razlika.

Izrada i uporaba vlastite krivulje fetalnog rasta može se preporučiti, barem za veća rodilišta s velikim brojem poroda. Bila bi korisna izrada nacionalne krivulje fetalnog rasta za cijelu Hrvatsku. Do sada izrađene četiri krivulje (Zagreb, Split i Rijeka) ne pokazuju veće regionalne razlike. Na ukupnom broju od godišnje blizu 42.000 živorođene djece može se za djecu od 22–27 tjedana u svakom tjednu očekivati oko 26 djece, što je samo po 6 djece istog spola i pariteta majke. Za živorođene 28.–31. tjedan ta je brojka oko 15, a za one rođene u 32.–36. tjednu oko 95. Zato bi, barem za djecu izrazito niske i vrlo niske dobi trudnoće, trebalo uključiti barem pet godina.

Krivulja rasta bi se mogla izraditi retrospektivno iz baze podataka prijave poroda Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo. Retrospektivna krivulja na velikom uzorku od oko 200.000 novorođenčadi vjerojatno bi poništila onih oko 10% trudnoća u kojima amenoreja ne odgovara fetalnoj gestacijskoj dobi.

Preciznija bi bila prospektivna studija, pri izradi koje bi barem u rodilištima s više od ili oko 1000 poroda

godišnje trebala biti kvalificirana liječnička osoba koja bi isključila blizance, djecu s kongenitalnim anomalijama, djecu majki s nesigurnim podacima o zadnjoj menstruaciji. Ta bi osoba, uz pomoć učinjenih ultrazvučnih mjerenja tijekom trudnoće i neonatalne procjene zrelosti djeteta, u svakoj prijavi poroda i djeteta bila kompetentna za »konačnu prosudbu« dobi trudnoće.

U prospektivnoj izradi nacionalne krivulje fetalnog rasta moglo bi se izračunati »idealni rast« djeteta, u majki »idealne« težine i visine, s »optimalnom« prehranom i posljedično normalnim prirastom težine tijekom trudnoće.<sup>6,7</sup> Otvoreno je pitanje je li se u nas ranije izračunata prosječna visina (163,7±5,96 cm) i težina (61,0±8,6 kg) trudnica<sup>34</sup> u zadnjih 25 godina promijenila, odnosno postoje li regionalne razlike?

Pri izradi nacionalne krivulje rasta trebalo bi se držati posvuda usvojenih i danas važećih kriterija: centilne vrijednosti bi valjalo izraziti u navršenim tjednima; u prospektivnoj studiji bi trebalo isključiti trudnice s višeplođovom trudnoćom, s mrtvorodenom i malformiranim djecom; trudnice s nepoznatom ili nesigurnom zadnjom menstruacijom te one trudnice u kojih postoji neslaganje amenoreje s ultrazvučnim nalazima u prvom i drugom tromjesečju i neonatalnom procjenom zrelosti djeteta za više od tjedan dana.

Trudnice s dijabetesom i drugim teškim bolestima trudnoće (preeklampsije, jače hipotrofična djeca, gigantska djeca) ne bi trebalo isključiti iz obrade. Te su trudnice dio opće trudničke populacije. Svrha krivulje rasta nije dobiti »idealni« rast djeteta u trudnica s »idealnom« konstitucijom i »optimalnom« prehranom, već presjek cijele populacije. Djeca tog presjeka, ona 50. centile, ili i ona 25.–75. centile se mogu vrjednovati optimalnima.

Za raščlambu utjecaja antropometrijskih čimbenika i utjecaja okoliša (prehrane majke, bolesti trudnoće) dovoljne su studije u pojedinim većim rodilištima, što je već rađeno u svijetu i u nas.

## Literatura

1. Carrera JM, Sera B, Devesa M. Fetal growth characteristics. U: Kurjak A, Chervenak F. (eds.). Textbook of perinatal medicine, 2-nd ed. London: Parthenon – Informa Healthcare, vol.II, 2006: 1215–7.
2. Potter EI. Pathology of the fetus and infant. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1961.
3. Stoeckel W. Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena: Gustav Fischer, 1923.
4. Vidaković S. Opstetričko-ginekološka propedeutika. II. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 1973.
5. Thomson AM. Growth curves for fetal crown-rump length in mm and fetal weight. Br J Nutr 1951;5:158–66.
6. Thomson AM, Billewicz WZ, Hytten WE. The assessment of fetal growth. J Obstet Gynaecol Br Cwlth 1968;75:903–16.
7. Hytten FE, Leitch I. The physiology of human pregnancy. Oxford: Blackwell, 1964.

8. Lubchenco LO, Hansman Ch, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live-born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793–800.

9. McKeown T, Record RG. The influence of placental size on foetal growth in man with special reference to multiple pregnancy. J Endocrinol 1953;9:418–26.

10. Gruenwald P. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. Am J Obstet Gynecol 1966;94:1112–9.

11. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and in infants of mothers with diabetes, hypertension or isoimmunisation. Am J Obstet Gynecol 1966;94:1120–32.

12. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level. J Pediatr 1969;74:901–10.

13. Freeman MG, Graves WL, Thompson R. Indigent negro and Caucasian birth. Weight-gestational age tables. Pediatrics 1970;46:9–15.

14. Sterky G. Swedish standard curves for intrauterine growth. Pediatrics 1970;46:7–9.

15. Babson SG, Behrman RE, Lessel R. Fetal growth: live-born birth-weight for gestational age of white middle class infants. Pediatrics 1970;45:937–44.

16. Bjerkedal T, Bakketeig L, Lehmann EH. Percentiles of birth weights of single, live births at different gestation periods. Acta Paediatr Scand 1973;62:449–57.

17. Bevilacqua G, Moretti M. Intrauterine growth of newborns infants in Parma. U: Salvadori B. (ed.) Therapy of feto-placental insufficiency. Frankfurt-Berlin, etc: Springer 1975;232–5.

18. Nikolić Lj. Intrauterini rast živorođene djece. Jugoslav pedijatr 1973;16:131–

19. Radojković Z, Ivanović Lj, Avramović K. Standardi intrauterinog rasta živorođene dece. Jugoslav ginekologopstet 1975; 15:99–106.

20. Štembera Z, Kravka A, Mandys F. Epidemiology of fetal growth retardation in developed countries. U: Kurjak A, Beazley JM (eds.). Fetal Growth Retardation: Diagnosis and Treatment. Boca Raton, Florida: CRC Press 2000;17–28.

21. Niklassen A, Ericsson A, Fryer JG, Karlberg G, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standard for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977–1981). Acta Paediatr Scand 1991;80:756–62.

22. Zhang J, Bowes WA. Birth-weight-for-gestational-age patterns by race, sex and parity in the United States population. Obstet Gynecol 1995;86:200–8.

23. Alexander C, Hines J, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynaecol 1996;87:163–8.

24. Hof MA, Haschke E, and the Euro-Growth Study. Euro growth references for length, weight and body circumferences. J Paediatr Gastroenterol Nutr 2000;3(Suppl.1):14–38.

25. Dražančić A, Baršić E, Beliciza M, Ivić J, Audy S, Latin V, Kuvačić I. Dijagnoza i liječenje placentalne insuficijencije u trudnoći. Beograd: Zbornik radova VII. Kongresa ginekologopstetričara Jugoslavije. 1972;105–31.

26. Dražančić A. Intrauterini zastoj rasta fetusa. Etiologija, patogeneza, dijagnoza i liječenje. U: Perinatalni dani 1974. Zagreb: Medicinska naklada, 1974:15–27.

27. Dražančić A, Gorečan V, Kuvačić I, Latin V, Kurjak A, Polak J. Analiza 79 trudnoća s intrauterinim zastojem rasta. U: Perinatalni dani 1974. Zagreb: Medicinska naklada, 1974:93–106.

28. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast. U: Kurjak A. i sur. Ginekologija i perinatologija, III. izdanje. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003;vol.II:66–106
29. Carrera JM, Serra B, Pratis B. Classification of intrauterine growth restriction. U: Kurjak A, Chervenak F. (eds.). Textbook of perinatal medicine, 2-nd ed. London: Parthenon – Informa Healthcare, vol.II, 2006: 1270–9.
30. Buttler NR, Bonham. Perinatal mortality survey. Edinburgh: Livingstone 1963.
31. Scott KE, Usher R. Fetal malnutrition. Its incidence, causes, and effects. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:951–63.
32. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:1103–14.
33. Rooth G. Low birth weight revised. *Lancet* 1980;i:639–41.
34. Dražančić A, Pevec-Stupar R, Kern J. Rast fetusa u Zagrebu. *Jugoslav Ginekol Perinatol* 1988;28:13–20.
35. Prpić I, Krajina R, Radić J, Petrović O, Mamula O, Haller H, Baždarić K, Vukelić-Šarunić A. Porodna težina i duljina novorođenčadi rođene u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Gynaecol Perinatol* 2007;16:136–43.
36. Roje D, Tađin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M, Branica D, Čerškov K, Đirlić M, Markovina D. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu. *Gynaecol Perinatol* 2005;14:69–74.
37. Kolčić I, Polašek O, Pfeifer D, Smolej-Narančić N, Ilijić M, Bljajić D, Biloglav Z, Ivanišević M, Đelmiš J. Birth weight of healthy newborns in Zagreb area. *Coll Antropol* 2005;29:257–62.
38. Gruenwald P, Funakawa H, Mitau S, Nishimura T, Takeuchi S. Influence of environmental factors on fetal growth in man. *Lancet* 1967;i:1026.
39. Krpina V. Akceleracija fetalnog rasta. *Jugoslav Ginekol Perinatol* 1985;25:65–8.
40. Dražančić A, Rodin U. Uzroci fetalne i perinatalne smrtnosti u Hrvatskoj u 2006. godini. Zanemaren usporeni rast djeteta. *Gynaecol Perinatol* 2007;16(Suppl.2):S34–S43.
41. Beard RW, Roberts GM. A prospective approach to the diagnosis of intrauterine growth retardation. *Proceedings RCOG* 1970;63(5):501–2.
42. Lugo G, Cassady G. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:615–22.
43. Kurjak A, Gorečan V, Latin V. Naša iskustva s antenatalnom i postnatalnom skrbi 1000 nedostaščadi. U: Perinatalni dani 1974. Zagreb: Medicinska naklada 1974;131–7.
44. Kurjak A, Kirkinen P, Latin V. Biometric and dynamic ultrasound assessment of small-for-dates infants: report of 260 cases. *Obstet Gynecol* 1980;56:281–4.
45. Calver TP, Crean EE, Newcomb RG, Persson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus distance. *Br Med J* 1982;285:846–9.
46. Bakketeig LS, Eik-Nes SH, Jacobsen B, et al. Randomized controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *The Lancet* 1984;ii:207–11.
47. Rantacallio P. A 14 years follow-up of children with normal and abnormal weight for their gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:62–9.
48. Persson B, Stangenberg M, Lunel NO et al. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis-fundus height. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:206–11.
49. Hepburn M, Rosenberg G. An audit on the detection and management of small-for-gestational-age babies. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:212–6
50. Laurin J, Persson PH. Ultrasound screening for detection of intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:493–500.
51. Backe B, Nackling J. Effectiveness of antenatal care: a population based study. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:727–32.
52. Piper J, Xenakis EMJ, McFarland M et al. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity than appropriately grown premature infants. *Obstet Gynecol* 1996;87:169–74.
53. Langhoff-Ross J, Lindmark J. Obstetric interventions and perinatal asphyxia in growth retarded term infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(Suppl.165):39–43.
54. Čuk J, Mamula O, Prodan M, Frković A. Dijagnostika poremetnji rasta ploda. *Gynaecol Perinatol* 2000;9(Suppl.2):31–8.
55. Tađin I, Roje D, Vulić M, et al. Dovršenje trudnoće s fetalnom hipotrofijom. *Gynaecol Perinatol* 2000;9(Suppl.2):41–4.
56. Čuržik D, Hrgović B, Bukumira D, Rubin M, Kalajžić T. Mogućnosti liječenja intrauterinog zastoja rasta. *Gynaecol Perinatol* 2000;9(Suppl.2):38–41.
57. Fabre E, Gonzales de Agüero R, de Augustin L, Ezquerria A. Intrauterine growth restriction: Concept and epidemiology. U: Kurjak A, Chervenak F (eds.). Textbook of perinatal medicine, 2-nd ed. London: Parthenon – Informa Healthcare, vol. II, 2006:1238–46.
58. Dražančić A, Rodin U. Uzroci perinatalnih smrti u Hrvatskoj 2005. godine. *Gynaecol Perinatol* 2007;16:115–31.
59. Hovatta O, Lipasti A, Raopolola J, Karjalainen O. Causes of stillbirth: a clinicopathological study of 243 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90(8):601–6.
60. Backe B, Nakling J. Effectiveness of antenatal care: a population based study. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:727–32.
61. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:524–30.
62. Gardosi J, Kady SM, McGeown PM, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *Br Med J* 2005;331:113–7.
63. Baribar R, Sánchez L. Growth restricted newborns: Characteristics and management. U: Kurjak A, Chervenak F. (eds.). Textbook of perinatal medicine, 2-nd ed. London: Parthenon – Informa Healthcare, vol.II, 2006:1313–25.
64. Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perinat Med* 1974;2:147–60.
65. Robertson WB, Brosens IA, Dixon HG. The pathology of feto-placental insufficiency in hypertensive pregnancy, U: Salvadori (ed.). Therapy of fetoplacental insufficiency. Berlin etc: Springer, 1975:83–97.
66. Winick M. Cellular growth of the fetus and placenta. U: Waisman HA, Kerr G. Fetal growth and development. New York etc: McGraw-Hill Co., 1968:19–27.
67. Dražančić A. Abnormalni fetalni rast. U: Dražančić A i sur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga 1994:268–73.
68. Vintzilos AM, Lodeiro JG, Feinstein SJ, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochinson DJ. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986;67:584–8.



69. Roje D, Banovic I, Tadin I. Gestational age – the most important factor of fetal ponderal index. *Yonsei Med J* 2004; 45(2):273–80.

70. Ballantyne JW. The problem of the postmature infant. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1902;2:521–54.

71. Runge H, Bach HG. Das überreife Neugeborene. *Dtsch Med Wschr* 1958;83:1770–4.

72. Clifford SH. Pediatric aspects of the placental dysfunction syndrome in postmaturity. *JAMA* 1957;165:1663–5.

73. Mestwerdt G. Ueber den Fetus dysmaturus. *Geburtsh Frauenhk.* 1960;20:595–9.

74. Dražančić A. Dismaturnost fetusa i insuficijencija placente. *Lij. Vjes* 1974;96:498–503.

75. Rossavik JK, Fishburne JL. Conceptional age, menstrual age, and ultrasound ages. A second trimester comparison of pregnancies with known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol* 1989;73:243–9

76. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129290 births. *Lancet* 2001;357:2002–6.

77. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989; 298:564–7.

78. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.

79. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996;348:1269–73.

80. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991;303:1019–23

81. Goodfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1344–52.

Članak primljen: 08. 12. 2008; prihvaćen: 10. 01. 2009.

Adresa autora: Prof. dr. Ante Dražančić, Jakova Gotovca 7, 10000 Zagreb, E-mail: ante.drazancic@zg.t-com.hr



**VIJESTI**  
**NEWS**

**5<sup>th</sup> International Symposium  
DIABETES AND PREGNANCY  
Sorrento, Italy, March 26–28, 2009**

**Symposium chairmen:** Moshe Hod, Israel, Gian Carlo di Renzo, Italy, Domenico Fedele, Italy, Umberto Simeoni, France, Michael Wendling, United Kingdom.

**Secretaries:** Rony Chen, Yariv Yogev, Israel

**Lectures (preliminary list).** Pregnancy as a tissue culture experience – after 30 years what have we learned? • Preterm labour – the use of tocolytics and steroids • HAPO Study Highlights • Diabetic ketoacidosis • New treatment modalities Insulin analogues • Can pregnant diabetics be treated with oral hypoglycemic agents • Diabetes in pregnancy, women, and development • Women and diabetic pregnancy – the role of international organization • Obesity & Metabolic syndrome. From prepregnancy to postdelivery • Can we diagnose and prevent all congenital anomalies? • Should we recommend HbA1c <6% for conception • The offspring of diabetic mother – short and longterm outcome • Intrauterine programming • Diabetes and women's life cycle • New technologies • Neonatal metabolism • Neonatal hypoglycemia – Should we redefine according to HAPO study? • Neonatal hypoglycemia • Hot topics from the BENCH – Basic science • Mode of delivery in diabetic pregnancy. Should we perform CS for all diabetic pregnancies?

**Registration fees.** Participants: € 425–495; Residents/Midwives € 265–325; Accomp. persons € 90.

**Hotel accommodations.** Single rooms: € 150–285; Double rooms € 180–305.

**Symposium secretariat.** KENES International, 1–3 Rue de Chantepoulet, CH 1211, Geneva 1, Switzerland.

Fax: +41 22 732 2850; E-mail: dip@kenes.com