



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јована З. Милосављевић

**Фактори удружени са фето-ембрионалним  
застојем у расту плода**

докторска дисертација

Крагујевац, 2022



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Jovana Z. Milosavljević

**Faktori udruženi sa feto-embrionalnim  
zastojem u rastu ploda**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2022



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Jovana Z. Milosavljević

**Factors associated with feto-embryonic growth  
restriction**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

**ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Јована Милосављевић
Датум и место рођења: 20.01.1992. године, Приштина, Република Србија
Садашње запослење: Истраживач приправник, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода
Број страница: 112
Број слика: (слика 0, табела 26, графикона 0)
Број библиографских података: 516
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу;
Научна област (УДК): Медицина
Ментори: Проф. др Ивана Живановић Мачужић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија; Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација.
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 26.10.2021. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације:
IV-03-273/11 од 12.04.2022. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;</li><li>2. Доц. др Петар Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;</li><li>3. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан.</li></ol>
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
Датум одбране дисертације:

**IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE**

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Jovana Milosavljević
Datum i mesto rođenja: 20.01.1992. godine, Priština, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Istraživač pripravnik, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Faktori udruženi sa fetu-embriionalnim zastojem u rastu ploda
Broj stranica: 112
Broj slika: (slika 0, tabela 26, grafikona 0)
Broj bibliografskih podataka: 516
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu;
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentori: Prof. dr Ivana Živanović Mačužić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Anatomija; Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti Farmakologija i toksikologija; Klinička farmacija.
<b>Ocena i odbrana</b>
Datum prijave teme: 26.10.2021. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-273/11 од 12.04.2022. godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prof. dr Aleksandra Dimitrijević, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo, predsednik;</li><li>2. Doc. dr Petar Arsenijević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo, član;</li><li>3. Prof. dr Zoran Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Farmakologija, Klinička farmakologija i toksikologija, član.</li></ol>
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
Datum odbrane disertacije:

**THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE**

<b>Author</b>
Name and surname: Jovana Milosavljević
Date and place of birth: 20.01.1992., Priština, Republic of Serbia
Current employment: Research trainee, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: Factors associated with feto-embryonic growth restriction
No. of pages: 112
No. of images: (images 0, tables 26, graphs 0)
No. of bibliographic data: 516
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac;
Scientific area (UDK): Medicine
Mentors: Assoc. prof. Ivana Živanović Mačuzić, Associated professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Anatomy; Prof. Slobodan Janković, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific fields Pharmacology and toxicology; Clinical pharmacy.
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date: 26.10.2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: IV-03-273/11 from 12.04.2022.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Assoc. prof. Aleksandra Dimitrijević, Associated professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Gynecology and obstetrics, president;</li> <li>2. Assis. prof. Petar Arsenijević, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, Univeristy of Kragujevac, for the narrow scientific field Gynecology and obstetrics, member;</li> <li>3. Prof. Zoran Todorović, Full professor of Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrow scientific field Pharmacology, Clinical pharmacology and toxicology, member.</li> </ol>
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
Date of Dissertation Defense:

**Сажетак**

**Увод:** Упркос развоју ултразвучних метода које се могу користити за рано откривање застоја у расту плода (*Fetal Growth Restriction- FGR*), интраутерини *FGR* остаје непрепознат до рођења у већини случајева. Циљ овог истраживања је био да се идентификују фактори ризика који доприносе појави *FGR*-а у трудноћи и рађању новорођенчади која су мала за гестацијску старост (*Small for Gestational Age- SGA*).

**Материјал и метод:** Истраживање је дизајнирано као бидирекционална кохортна студија која је спроведена на популацији трудница које су праћене и контролисане у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Степен интраутерусног развоја плода је процењиван израчунавањем процењене телесне тежине фетуса (*Estimated Fetal Weight- EFW*) помоћу ултразвучно измерених анатомских параметара раста фетуса. Фетуси чија *EFW* се налазила испод 10-ог центила на графикону раста прилагођеном за пол и гестацијску старост били су означени као *FGR*, док су новорођенчад чија је телесна тежина на рођењу била испод 10-ог центила сматрана за *SGA*.

**Резултати:** Фактори ризика за појаву *FGR*-а или *SGA* били су мања телесна висина мајке (*FGR* у другом и трећем триместру и *SGA*), мања животна старост мајке (*FGR* у другом триместру), пушење у току трудноће (*FGR* у трећем триместру и *SGA*), протеинурија у трудноћи (*FGR* у другом и трећем триместру и *SGA*) и употреба кортикостероида у трудноћи (*SGA*), док је суплементација гвожђем имала протективно дејство на појаву *FGR*-а у трећем триместру трудноће.

**Закључак:** Идентификовани фактори ризика могу бити имплементирани у клиничку праксу као важан допунски елемент скрининга за појаву застоја у расту плода у трудноћи.

**Кључне речи:** застој у расту плода, мали за гестацијску старост, фактори ризика.

**Abstract**

**Introduction:** Despite the development of ultrasound methods that can be used for early detection of fetal growth restriction (*FGR*), intrauterine *FGR* remains unrecognized until birth in most cases. The aim of this research was to identify risk factors that contribute to the occurrence of *FGR* during pregnancy and the birth of infants who are small for gestational age (*SGA*).

**Material and methods:** The research was designed as a bidirectional cohort study that was conducted on the population of pregnant women who were monitored and controlled within the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the University Clinical Center Kragujevac. The degree of intrauterine fetal development was assessed by calculating the estimated fetal body weight (*EFW*) using ultrasound-measured anatomical parameters of fetal growth. Fetuses whose *EFW* was below the 10th percentile on the fetal growth chart adjusted for gender and gestational age were classified as *FGR* fetuses, while newborns weighing less than the 10th percentile were considered *SGA*.

**Results:** Significant risk factors associated with *FGR* or *SGA* in our study were lower maternal body height (*FGR* during the second and third trimesters and *SGA*), younger maternal age (*FGR* during the second trimester), smoking during pregnancy (*FGR* during the third trimester and *SGA*), proteinuria in pregnancy (*FGR* during the second and third trimesters and *SGA*) and use of corticosteroids in pregnancy (*SGA*), while iron supplementation was a protective factor for the occurrence of *FGR* during the third trimester of pregnancy.

**Conclusion:** Identified risk factors can be implemented in clinical practice as an important additional element of screening for *FGR* during pregnancy.

**Key words:** fetal growth restriction, small for gestational age, risk factors.



## Садржај

1. Увод.....	1
1.1. Интраутерини раст и развој фетуса .....	1
1.2. Дефиниција фето-ембрионалног застоја у расту плода.....	2
1.3. Класификација застоја у расту фетуса .....	4
1.4. Етиологија застоја у расту плода .....	7
1.4.1. Матернални узроци <i>FGR</i> -а .....	7
1.4.1.1. Хроничне болести мајке као узрочници <i>FGR</i> -а .....	7
1.4.1.1.1. Хипертензивни поремећаји .....	7
1.4.1.1.2. Аутоимунске болести .....	7
1.4.1.1.3. Остале хроничне болести .....	7
1.4.1.2. Малнутриција као узрок <i>FGR</i> -а.....	8
1.4.1.3. Животне навике мајке као узрок <i>FGR</i> -а .....	8
1.4.1.4. Употреба лекова у трудноћи као узрок <i>FGR</i> -а.....	8
1.4.1.5. Хемијско загађење животне средине као узрок <i>FGR</i> -а.....	8
1.4.1.5.1. Фталати ко узрок <i>FGR</i> -а .....	8
1.4.1.5.2. Бисфенол А као узрок <i>FGR</i> -а .....	9
1.4.1.5.3. Кадмијум као узрок <i>FGR</i> -а.....	9
1.4.1.6. Матерналне генетске мутације као узрок <i>FGR</i> -а.....	9
1.4.2. Фетални узроци <i>FGR</i> -а .....	10
1.4.2.1. Хромозомске аномалије као узрок <i>FGR</i> -а .....	10
1.4.2.2. Генетски синдроми као узрок <i>FGR</i> -а .....	10
1.4.2.3. Конгениталне инфекције као узрок <i>FGR</i> -а.....	10
1.4.2.4. Вишеструка трудноћа као узрок <i>FGR</i> -а.....	10
1.4.3. Утероплацентални узроци <i>FGR</i> -а .....	11
1.5. Епидемиологија застоја у расту плода .....	13
1.5.1. Епидемиологија застоја у расту плода у Европи .....	13
1.5.2. Епидемиологија застоја у расту плода у Северној Америци .....	13
1.5.3. Епидемиологија застоја у расту плода у Јужној Америци.....	14
1.5.4. Епидемиологија застоја у расту плода у Африци .....	15
1.5.5. Епидемиологија застоја у расту плода у Азији .....	15
1.5.6. Епидемиологија застоја у расту плода у Аустралији .....	16
1.6. Скрининг и дијагностика застоја у расту плода .....	16
1.6.1. Сонографска фетална биометрија .....	16
1.6.1.1. Дужина тела фетуса од темена до тртице – дужина ембрионалне крунице ( <i>CRL</i> ).....	17
1.6.1.2. Бипаријетални дијаметар ( <i>BPD</i> ) .....	17

1.6.1.3.	Обим главе фетуса ( <i>HC</i> ) .....	17
1.6.1.4.	Дужина фемура ( <i>FL</i> ) .....	17
1.6.1.5.	Обим абдомена ( <i>AC</i> ) .....	18
1.6.1.6.	Тумачење <i>EFW</i> израчунате применом сонографске феталне биометрије.....	18
1.6.2.	Висина фундуса (дна материце) .....	19
1.6.3.	Ултразвучни маркери за скрининг застоја у расту плода .....	20
1.6.4.	Биохемијски маркери за скрининг застоја у расту плода.....	21
1.7.	Компликације које прате застој у расту плода .....	21
1.7.1.	Кардиоваскуларне болести које настају као последица застоја у расту плода.....	22
1.7.2.	Болести бубрега које настају као последица застоја у расту плода .....	22
1.7.3.	Болести јетре које настају као последица застоја у расту плода .....	23
1.7.4.	Метаболички поремећаји који настају као последица застоја у расту плода.....	23
1.7.5.	Болести плућа које настају као последица застоја у расту плода.....	23
1.7.6.	Поремећаји имунског система који настају као последица застоја у расту плода.....	24
1.7.7.	Неуролошки поремећаји који настају као последица застоја у расту плода.....	24
1.8.	Управљање трудноћама компликованим застојем у расту плода .....	25
1.8.1.	Одређивање термина порођаја у трудноћама компликованим застојем у расту плода .....	27
1.8.2.	Фармакотерапија застоја у расту плода .....	27
2.	Циљеви и хипотезе студије .....	28
2.1.	Циљеви студије .....	28
2.2.	Хипотезе студије.....	28
3.	Материјал и метод .....	29
3.1.	Врста студије.....	29
3.2.	Истраживачка популација .....	29
3.3.	Варијабле које су мерене у истраживању .....	29
3.4.	Снага студије и величина узорка .....	32
3.5.	Статистичка обрада резултата.....	32
4.	Резултати.....	34
4.1.	Социо-демографске и клиничке карактеристике трудница .....	34
4.1.1.	Поремећаји гестације .....	35
4.1.2.	Придружене болести .....	35
4.1.3.	Употреба суплемената и лекова.....	36
4.1.4.	Квалитет и разноврсност исхране трудница.....	36

---

4.2.	Клиничке и антропометријске карактеристике новорођенчади .....	37
4.3.	Интраутерини развој плода у другом триместру трудноће .....	39
4.3.1.	Мерење анатомских (биометријских) параметара раста фетуса .....	39
4.3.2.	Процена степена развоја плода током другог триместра .....	40
4.4.	Интраутерини развој плода у трећем триместру трудноће .....	43
4.4.1.	Мерење анатомских (биометријских) параметара раста фетуса .....	43
4.4.2.	Процена степена развоја плода током трећег триместра .....	44
4.5.	Степен развоја плода на рођењу .....	47
4.6.	Фактори удружени са појавом застоја у расту плода у другом триместру трудноће .....	49
4.7.	Фактори удружени са појавом застоја у расту плода у трећем триместру трудноће .....	53
4.8.	Фактори који утичу на појаву <i>SGA</i> новорођенчади .....	57
4.9.	Фактори који утичу на телесну тежину новорођенчади на рођењу .....	59
4.10.	Фактори који утичу на телесну дужину новорођенчади на рођењу .....	60
4.11.	Фактори који утичу на обим главе новорођенчади на рођењу .....	61
5.	Дискусија .....	62
6.	Закључци .....	76
7.	Литература .....	78

## 1. Увод

### 1.1. Интраутерини раст и развој фетуса

Интраутерини раст и развој фетуса до скоро није био предмет значајнијег проучавања. Све до средине 20. века сматрало се да раст и развој плода имају континуирани карактер. Тек су опсежнија истраживања спроведена последњих деценија 20. века показала да се интраутерини раст плода одиграва експоненцијално [1].

Процес перинаталног развоја одвија се у три фазе. Прве две недеље након зачећа познате су као герминални стадијум, од треће до осме недеље дешава се ембрионални стадијум, док је период од девете недеље па до порођаја познат као фетални период. Фетус најинтензивније расте у периоду између 28. и 38. недеље трудноће, када линеарно добија нешто више од 200 грама недељно [1].

Герминални стадијум започиње зачећем, када дође од оплођења јајне ћелије сперматозоидом у јајоводу. Неколико сати након тога оплођена јајна ћелија, која се другачије назива зигот, започиње кретање према материци. Зигот почиње да се дели митотском деобом 24-36 сати након оплођења [2,3]. Кроз процес митозе, зигот се прво дели на 2 ћелије, па на 4, 8, 16 и тако даље. Подела ћелија се одвија великом брзином током отприлике недељу дана дугог путовања од јајовода до материце. Када се достигне тачка од 8 ћелија, ћелије почињу да се разликују и да попримају одређене карактеристике које ће детерминисати врсту ћелија које ће на крају постати. Како се ћелије множе, оне почињу да се раздвајају у 2 карактеристичне масе, при чему ће од спољашњих ћелија бити формирана плацента, док ће унутрашње ћелије формирати ембрион [3-5]. Важан стадијум у овој фази развоја ембриона јесте формирање структуре која је позната под називом бластоциста, а која настаје 5-6 дана након оплођења и која представља структуру која ће се повезати за зид утеруса и омогућити имплантацију. Гаструлацијом бластоцисте настаје гастрала састављена од 3 слоја, од којих се сваки развија у различите структуре у телу. Први слој се назива ектодерм и из њега долази до развоја коже и нервног система. Други слој се другачије назива мезодерм и омогућава формирање циркулаторног система, костију, хрскавица, мишића и значајног дела урогениталног тракта. Коначно, из трећег слоја или ендодерма долази до формирања дигестивног тракта, респираторног система и штитасте жлезде [6,7].

Формирањем ембриона започиње ембрионална фаза у развоју плода, која је позната и под називом органогенеза. Током органогенезе долази до развоја и диференцијације органа и органских система. Већ у петој недељи трудноће долази до формирања неуралне цеви из које ће касније настати централни нервни систем, а такође започиње и развој срца и дигестивног тракта. У шестој и седмој недељи трудноће започиње развој пупољака екстремитета, ока, уха, кичмених пршљенова и дугих костију. Развој плућа започиње у 8. недељи трудноће, док у деветој недељи почињу да се формирају и остали органи. Већ у десетој недељи трудноће у потпуности су формиран срце, јетра, панкреас и црева [3].

Када се диференцијација ћелија заврши, ембрион улази у следећу фазу развоја и постаје познат као фетус. Овај период почиње од девете недеље трудноће и траје све до рођења. Фетална фаза развоја обележена је невероватним променама и растом. Хронолошки приказ структурног и функционалног развоја фетуса у овом периоду развоја дат је у Табели 1 [3].

Табела 1. Хронологија структурног и функционалног развоја плода у феталном периоду [3]

<b>Структурне и функционалне промене фетуса</b>	<b>Дужина и тежина фетуса на крају периода</b>
<b>11.-12. недеља трудноће</b>	
Формирање лица	
Почетак спонтаних покрета	
Почетак хематопоезе	Дужина: око 6-7 cm
Формирање зубних пупољака	
Затварање очних капака	
<b>13.-16. недеља трудноће</b>	
Активни покрети	
Диференцијација пола	
Формирање меконијума	Дужина: око 12 cm
Развој мишићног ткива	Тежина: око 110 g
Почетак функционисања јетре и панкреаса	
Покрети сисања	
<b>17.-20. недеља трудноће</b>	
Почетак линеарног повећања тежине	
Реакција на звук	Тежина: око 300 g
Лануго преко целог тела	
Формирање обрва, трепавица и ноктију	
<b>21.-24. недеља трудноће</b>	
Почетак хематопоезе из коштане сржи	
Развој доњих дисајних путева	Тежина: око 630 g
Формирање масног ткива	
<b>25.-28. недеља трудноће</b>	
Завршен развој очију	Дужина: око 25 cm
Формирање отиска прстију	Тежина: око 1100 g
Црвенкаста боја коже	
<b>29.-32. недеља трудноће</b>	
Отварање очних капака	Дужина: око 28 cm
Интензивно сазревање мозга	Тежина: око 1800 g
Размена гасова у плућима	
<b>33.-36. недеља трудноће</b>	
Накупљање поткожног масног ткива	Дужина: око 32 cm
Ритмични покрети респираторних мишића	Тежина: око 2500 g
<b>37.-40. недеља трудноће</b>	
Нестанак лануга	/
Коса постаје гушћа	

## 1.2. Дефиниција фето-ембрионалног застоја у расту плода

Начела и потребе савремене медицине значајно отежавају формулисање дијагностички тачне и клинички употребљиве дефиниције фето-ембрионалног застоја у расту плода (*Fetal Growth Restriction- FGR*). Упркос развоју софистицираних, међународно прихваћених и нашироко имплементираних дијагностичких процедура и поступака који олакшавају мониторинг трудноће и праћење интраутерусног развоја плода, чини се да појам фетуса који је заостао у расту још увек није адекватно дефинисан [8].

Према нашироко прихваћеној дефиницији, *FGR* подразумева успорење динамике раста плода чији биолошки потенцијал за раст је већи од достигнутог [9-12]. Међутим, практична невоља која се односи на ову дефиницију *FGR*-а произилази из чињенице да је потенцијал раста фетуса тешко одредити [13]. Због тога су клиничари за потребе дефинисања *FGR*-а прибегли приступу по којем се измерени раст фетуса упоређује са стандардима феталног раста за дотичну популацију, обично прилагођену за гестацијску старост и пол фетуса [13,14]. Најчешће се као мера раста фетуса узима његова биометријски процењена телесна тежина (*Estimated Fetal Weight- EFW*) [14], при чему се *FGR* дефинише као стање у којем је процењена интраутерусна телесна тежина фетуса испод 10-ог центила на кривуљи предвиђене телесне тежине фетуса за гестацијску старост и пол [15]. Иако наведена дефиниција *FGR*-а представља широки конзензус појединачних дефиниција овог стања из националних водича 6 земаља (Сједињене Америчке Државе, Велика Британија, Француска, Ирска, Канада и Нови Зеланд), критеријуми за дијагнозу *FGR*-а се значајно разликују [16]. Према неким схватањима, за постављање дијагнозе *FGR*-а поред биометријских резултата потребно је у обзир узети и налазе доплер анализа [1]. Такође, биометријска компонента која се користи као дијагностички критеријум за постављање дијагнозе *FGR*-а значајно се разликује [16,17,18]. Према неким мишљењима, као меру биометријске процене раста фетуса довољно је користити *EFW*. Ипак, дијагностички приступ *FGR*-а описан у националним водичима у Великој Британији, Канади и Новом Зеланду поред *EFW* захтева и тумачење вредности обима абдомена фетуса (*Abdominal Circumference- AC*). Међутим, гранична или “*cutoff*” вредност *AC*-а која указује на застој у расту плода такође није униформна, будући да се у Великој Британији и Канади односи на 10. центил, а у Новом Зеланду на 5. центил на прилагођеној кривуљи предвиђених вредности *AC*-а [16].

Додатну забуну у терминологији која се односи на степен развоја плода уносе аутори који не праве разлику између појма *FGR* и мали за гестацијску старост (*Small for Gestational Age- SGA*), већ их користе као синониме [15]. Према америчком удружењу гинеколога и акушера (*The American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG*), појам *SGA* се односи на новорођенчад чија се порођајна тежина налази испод 10-ог центила предвиђене телесне тежине прилагођене за гестацијску старост и пол [15]. Фетуси са дијагностикованим *FGR*-ом у трудноћи нису увек *SGA* на рођењу [19]. Слично, незанемарљив је удео новорођенчади за које се на рођењу испостави да су *SGA*, а код којих током трудноће *FGR* остане непрепознат [19]. Такође, између 18 и 22% фетуса код којих се током трудноће дијагностикује *FGR* ће на рођењу бити конституцијски мали али здрави, без било какве патологије [16]. Због тога посебан изазов у савременој гинекологији и акушерству представља евентуални развој критеријума који ће омогућити дистинкцију између конституцијски малих али здравих фетуса и фетуса са патолошком рестрикцијом раста који су под повећаним ризиком од развоја постнаталних компликација [14].

Због наведених контроверзи које прате питања дефиниције и дијагностике интраутерусног застоја у расту плода, група аутора спровела је истраживање дизајнирано по методолошким принципима Делфи технике у циљу консензусног дефинисања *FGR*-а [8]. У истраживању је учествовало 56 експерата из области гинекологије и акушерства из различитих делова света [8]. По завршетку истраживања постигнут је консензус по коме дефиниција *FGR*-а треба да буде заснована на комбинацији абнормалних биометријских мера феталне величине (*EFW* и *AC*) и абнормалних доплер налаза у умбиликалним артеријама, утерусним артеријама и средњој церебралној артерији фетуса [8]. Такође, понуђени су различити дијагностички

критеријуми за рани и касни застој у расту плода [8]. Ипак, пре доношења дефинитивних закључака о начину дефинисања *FGR*-а који су понудили експерти у овој студији, потребно је спровести опсежна истраживања у циљу тестирања капацитета овакве дефиниције *FGR*-а у предикцији фетуса са повећаним ризиком од неповољних перинаталних исхода [13].

### 1.3. Класификација застоја у расту фетуса

Постоји неколико различитих начина за класификацију *FGR*-а. Један од начина за класификацију овог стања је у односу на његову **озбиљност** односно **тежину**, где разликујемо 2 типа *FGR*-а [20]:

- **Умерени *FGR***, код којег се *EFW* налази између 3. и 9. центила на кривуљи предвиђених *EFW* прилагођених за гестацијску старост и пол и
- **Тешки или озбиљни *FGR***, код којег је *EFW* испод 3. центила на кривуљи предвиђених *EFW* прилагођених за гестацијску старост и пол.

Други начин за класификацију *FGR*-а може се извршити у односу на степен развоја појединачних биометријских параметара развоја фетуса, као што су обим главе (*Head Circumference- HC*), обим абдомена (*Abdominal Circumference- AC*), дужина фемура (*Femur Length- FL*) и бипаријетални дијаметар (*Biparietal Diameter- BPD*), где разликујемо **пропорционални или симетрични** и **диспропорционални или асиметрични *FGR*** [21]. Код симетричног *FGR*-а вредности свих анатомских параметара раста фетуса су пропорционално смањени. С друге стране, када је у питању асиметрични *FGR*, по правилу су само вредности *AC*-а испод 10. центила на кривуљи предвиђених вредности за ту гестацијску старост, док су вредности осталих биометријских параметара раста фетуса углавном у границама нормале [21]. Претпоставља се да је врста *FGR*-а детерминисана факторима који доводе до његовог настанка и првенствено периодом трудноће у којем су ти фактори испољили штетан ефекат [22]. Уколико се негативан утицај појединачних фактора испољио у раној трудноћи, у време интензивне деобе ћелија, доћи ће до смањења основе за целокупан даљи раст и развој фетуса, што ће довести до пропорционалног смањења свих органа и развоја симетричног *FGR*-а [23,24]. Симетричан *FGR* углавном настаје као последица неког облика инсуфицијенције плаценте и чини око 20-30% свих облика *FGR*-а [21,25]. Може бити узрокован неком вирусном или паразитарном инфекцијом (цитомегаловирус, херпес симплекс вирус, варичела зостер вирус, *Toxoplasma gondii*, *Treponema*), хромозомским аберацијама, као и факторима који у раној трудноћи могу ограничити исхрану фетуса (пушење, употреба кокаина, хронична хипертензија, анемија) [26,27]. С друге стране, уколико се утицај негативних фактора на раст и развој плода испољи у каснијој фази трудноће, која се одликује хипертрофијом ћелија, физиолошки одбрамбени механизми који су у овој фази трудноће довољно снажно изражени неће дозволити озбиљније оштећење виталних органа фетуса, у првом реду мозга и срца. Мозак и срце фетуса ће у таквој ситуацији добијати довољне количине крви, док ће снабдевање осталих делова тела бити значајно смањено [23,24]. То ће довести до развоја асиметричног *FGR*-а који се манифестује диспропорционално већом главом фетуса у односу на остали део тела, првенствено абдомен [21]. Асиметрични *FGR* се значајно чешће среће, код око 70-80% свих случајева фетуса са застојем у расту и може бити узрокован различитим факторима који се јављају у каснијој трудноћи [21]. Према неким ауторима, треба разликовати и трећи, тзв. **мешовити тип *FGR*-а** [25,28]. Овај тип *FGR*-а се најчешће среће у земљама у развоју. Фетуси са мешовитим *FGR*-ом имају комбинацију мањег броја и мање величине ћелија, па због тога на рођењу имају комбинацију клиничких карактеристика симетричног и асиметричног *FGR*-а. Верује се

да мешовити тип *FGR*-а настаје када се на симетрични *FGR* који се јавио у раној трудноћи надовежу фактори ризика за развој асиметричног *FGR*-а у каснијем периоду трудноће [28].

Ипак, према свим важнијим савременим водичима за дијагностиковање, праћење и лечење *FGR*-а најважнија класификација овог стања се врши у односу на време почетка његовог јављања, па тако разликујемо ***FGR* са раним почетком или рани *FGR*** и ***FGR* са касним почетком или касни *FGR***. Рани *FGR* је стање које се јавља пре 32. недеље гестације [29], док се *FGR*, у случајевима када се детектује након 32. недеље трудноће, класификује као касни [30]. Иако се верује да и рани и касни *FGR* настају као последица неког облика инсуфицијенције или поремећаја плаценте, ова 2 облика застоја у расту плода се значајно разликују у погледу патофизиолошких механизма настанка, клиничким карактеристикама њиховог испољавања и последицама које носе по плод. Може се рећи да класификација *FGR*-а према времену његовог почетка заправо представља клинички свеобухватнију и дијагностички прецизнију верзију класификације по којој се ово стање дели на симетричан и асиметричан *FGR*. Тако се карактеристике симетричног *FGR*-а, уз додатак неких нових дијагностичких критеријума, заправо приписују *FGR*-у са раним почетком, док карактеристике касног *FGR* заправо представљају дијагностички прецизнију верзију асиметричног *FGR*-а.

*FGR* са раним почетком је снажно повезан са плаценталном инсуфицијенцијом и хроничном феталном хипоксијом [31]. Плацентална инсуфицијенција код *FGR*-а са раним почетком повезана је са хистолошким знацима ране абнормалне имплантације [32]. Због тога се код велике већине фетуса са раним *FGR*-ом могу детектовати абнормални налази доплер ултрасонографије умбиликалних артерија [31]. Ако се рани *FGR* не препозна и не лечи на време, долази до погоршања стања фетуса и настанка декомпензоване хипоксије и ацидозе [33]. Време за које долази до озбиљног феталног оштећења код раног *FGR*-а показује значајне варијације и обично траје недељама [34]. Тешки облици раног *FGR*-а су повезани са тешким оштећењем и/или феталном смрћу пре порођаја [35]. Када је у питању *FGR* са раним почетком, нарочито је изазовно управљање овим стањем, будући да је потребно пронаћи равнотежу између остављања фетуса унутар утеруса у условима постојања одређеног облика патологије плаценте с једне и компликација које се јављају код превремено рођене деце с друге стране [33].

*FGR* са касним почетком је генерално блажи од раног *FGR*-а. Иако постоји одређени патолошки процес на нивоу плаценте, степен обољења је благ и углавном остаје непрепознат након ултрасонографског доплер прегледа умбиликалних артерија [33]. Касни *FGR* се у односу на *FGR* са раним почетком одликује блажим и више неспецифичним лезијама плаценте и блажим облицима рестрикције допремања кисеоника и хранљивих материја [36,37]. Није сасвим јасно да ли касни *FGR* представља благи облик абнормалне плаценталне имплантације у раној трудноћи или суперпонирано оштећење плаценте у другој половини трудноће [33]. Међутим, иако се манифестује клинички блажим обликом у односу на рани *FGR*, касни облик *FGR*-а је такође праћен високом стопом лоших перинаталних исхода [38,39]. Иако код касног *FGR*-а нема толико дилема када је у питању начин његовог управљања [33], висока стопа мртворођене деце и других лоших перинаталних исхода [40] условљена је чињеницом да се овај облик застоја у расту плода тешко дијагностикује и да често остаје непрепознат, а самим тим и неадекватно збринут [33]. Сумарни приказ најважнијих разлика између раног и касног *FGR*-а дат је у Табели 2.



Табела 2. Сумарни приказ разлика између *FGR*-а са раним и касним почетком [25,33,41]

Карактеристика	<i>FGR</i> са раним почетком	<i>FGR</i> са касним почетком
Време јављања	<32. недеље трудноће	≥ 32. недеље трудноће
Удео	20-30% свих <i>FGR</i> -а	70-80% свих <i>FGR</i> -а
Ултразвучни налаз	Фетус може бити веома мали	Фетус није обавезно веома мали
Доплер умбиликалних артерија	Углавном абнормалан	Углавном нормалан
Број ћелија фетуса	Смањен	Нормалан
Величина ћелија фетуса	Нормална	Смањена
Хипертензивни поремећаји у трудноћи	Чести	Нису чести
Хистопатолошки налаз плаценте	Лоша плацентална имплантација, матернална малперфузија	Неспецифичне лезије
Кардиоваскуларна адаптација код фетуса	Системска	Централна
Хипоксија фетуса	Веома изражена	Слабије изражена
Постнатална антропометрија	Редукција свих параметара	Редукција тежине Дужина и <i>НС</i> нормални
Перинатални морталитет	Висок	Низак
Клинички изазов	Управљање (лечење)	Дијагноза

Аутори студије који су применом методолошких принципа Делфи технике регрутовали групу експерата, такође су понудили прецизне критеријуме за дијагнозу *FGR*-а са раним и касним почетком [8]. Према овом консензусу, приликом детекције *FGR*-а најпре је потребно искључити присуство конгениталних аномалија. Након тога, дијагноза *FGR*-а са раним почетком и касним почетком се поставља на основу критеријума приказаних у Табели 3.

Табела 3. Дијагностички критеријуми за *FGR* са раним и касним почетком [8]

Рани <i>FGR</i> (пре 32. недеље трудноће)	Касни <i>FGR</i> (≥ 32 недеље трудноће)
<i>АС</i> или <i>EFW</i> испод 3. центила или одсуство енд-дијастолног протока крви у умбиликалним артеријама	<i>АС</i> или <i>EFW</i> испод 3. центила
<b>ИЛИ</b>	<b>ИЛИ</b>
<i>АС</i> или <i>EFW</i> испод 10. центила	Најмање 2 од 3 следећа критеријума:
<b>И</b>	1. <i>АС</i> или <i>EFW</i> испод 10. центила
1 од 2 следећа критеријума:	2. <i>АС</i> или <i>EFW</i> “crossing” центили > 2 квантила на центилима раста (“growth centiles”)
1. Пулсатилни индекс утерусних артерија > 95. центила или	3. Цереброплацентални однос < 5. центила или пулсатилни индекс умбиликалних артерија > 95. центила
2. Пулсатилни индекс умбиликалних артерија > 95. центила	

## 1.4. Етиологија застоја у расту плода

Етиологија *FGR*-а је мултифакторијална и може се поделити у 3 групе: узроци *FGR*-а од стране мајке (матернални узроци), узроци *FGR*-а од стране плода (фетални узроци) и узроци који се односе на различите структуралне и функционалне поремећаје утеруса и/или плаценте (утероплацентални узроци) [9]. Иако је познат велики број потенцијалних узрочника *FGR*-а, ипак се тачан узрок у значајном проценту конкретних пацијената не може одредити. Тачно одређивање етиологије *FGR*-а додатно је отежано чињеницом да присуство појединих доказаних узрочника овог стања не мора нужно довести до развоја *FGR*-а плода [42].

### 1.4.1. Матернални узроци *FGR*-а

Узрочници *FGR*-а од стране мајке су различити и бројни и укључују (1) присуство појединих хроничних болести, као што су хипертензивна стања, болести бубрега, дијабетес мелитус са васкулопатијом, различите хематолошке и имунолошке болести; (2) прегестацијску и гестацијску малнутрицију; (3) лоше животне навике; (4) употребу лекова током трудноће; (5) изложеност различитим хемикалијама и другим облицима загађења животне средине; (6) генетску предиспонираност [12,42].

#### 1.4.1.1. Хроничне болести мајке као узрочници *FGR*-а

##### 1.4.1.1.1. Хипертензивни поремећаји

Хипертензивни поремећаји су присутни код око 30-40% трудноћа које су компликоване појавом *FGR*-а [42]. Сви облици хипертензивних обољења у трудноћи повећавају ризик од појаве *FGR*-а за 2 до 3 пута као резултат редуковане утероплаценталне перфузије [9]. У ову групу обољења спадају прееклампсија, хронична прегестацијска хипертензија, гестацијска хипертензија и различити облици секундарних хипертензија [9,42]. Верује се да прееклампсија узрокује појаву *FGR*-а због негативног утицаја на инвазију трофобласта [43]. Што се прееклампсија јави раније у трудноћи и што је њено стање озбиљније, то је њен негативни ефекат на развој плода јачи [42].

##### 1.4.1.1.2. Аутоимунске болести

Аутоимунске болести мајке у трудноћи, посебно оне код којих су захваћени крвни судови, повезане су са негативним перинаталним исходом [42]. Примећена је повећана учесталост мртворођене деце код мајки са синдромом антифосфолипидних антитела [42]. Такође, постоје јаки докази да присуство антифосфолипидног синдрома мајке негативно утиче на фетални раст и развој [42]. Тако су резултати једне проспективне студије показали да се код око 24% трудноћа праћених антифосфолипидним синдромом мајке може очекивати појава *FGR*-а фетуса [44]. Поред антифосфолипидног синдрома, системски еритемски лупус је још једна аутоимунска болест мајке са доказаним негативним утицајем на степен развоја плода [45].

##### 1.4.1.1.3. Остале хроничне болести

Резултати опсервационих студија су показали да се и бројне друге хроничне болести трудница могу довести у везу са појавом *FGR*-а фетуса. То су инсулин зависни дијабетес мелитус са васкулопатијом, тешке болести бубрега, рестриктивне пнеумопатије, наследна или стечена тромбофилија, хиперхомоцистеинија, тешки облици анемија [42,46,47].

#### 1.4.1.2. Малнутриција као узрок *FGR*-а

С обзиром да су исхрана мајке и раст и развој плода уско повезани [49,50], јасно је да је потхрањеност мајке важан узрок настанка *FGR*-а [51-53]. Утицај потхрањености мајке на раст фетуса првенствено зависи од момента када се потхрањеност јавила, али и од дужине њеног трајања [42]. Тачан механизам којим малнутриција и последична анемија мајке утичу на развој *FGR*-а плода није у потпуности јасан. Ипак, претпоставља се да би потенцијални механизми могли да буду везани за поремећај транспорта нутритивних материја до фетуса [54] и абнормалну адаптацију плаценте на низак ниво хемоглобина мајке [55].

#### 1.4.1.3. Животне навике мајке као узрок *FGR*-а

Доказано је да пушење, као и конзумирање алкохола и психоактивних супстанци, током трудноће могу довести до појаве *FGR*-а плода [42]. Међутим, узрочно-последичну везу је доста често тешко одредити, због истовременог присуства других потенцијалних узрока појаве *FGR*-а, као што су потхрањеност, стрес и други узроци [42]. Верује се да је негативан утицај које пушење има на раст и развој плода посредован вазоактивним дејством никотина и ометањем феталне оксигенције од стране угљен монооксида из дуванског дима [42]. Постоји директна корелација између броја потрошених цигарета на дневном нивоу и степена *FGR*-а [9]. Конзумирање алкохола у трудноћи може да доведе до појаве феталног алкохолног синдрома и других облика менталних ретардација плода, који су праћени појавом *FGR*-а [55]. Поред цигарета и алкохола, употреба кокаина, марихуане и других психоактивних супстанци током трудноће такође може да доведе до појаве *FGR*-а плода [9,13,42].

#### 1.4.1.4. Употреба лекова у трудноћи као узрок *FGR*-а

Када говоримо о потенцијалним узрочницима *FGR*-а плода, можда и највећи степен контроверзи постоји по питању утицаја одређених лекова коришћених током трудноће. Утицај лекова попут цитостатика, антиепилептика, антагониста фолне киселине, варфарина и других тератогених супстанци на раст и развој фетуса није споран [9,42]. Ипак, појавили су се контроверзни подаци који указују на потенцијално штетан утицај неких група лекова за које се генерално сматрало да су безбедни и који се због тога рутински користе у трудноћи, као што су кортикостероиди [42] и блокатори калцијумских канала [56].

#### 1.4.1.5. Хемијско загађење животне средине као узрок *FGR*-а

Изложеност различитим хемикалијама у животној средини све чешће се помиње као потенцијални узрок појаве *FGR*-а [57]. Резултати неких студија указују да је изложеност трудница високим нивоима токсина попут бисфенола А, фталата, полихлорисаних бифенила, полибромованих дифенил етара, бутилпарабена и кадмијума, повезана са повећаним ризиком за појаву мање телесне тежине плода [58-65]. Утврђено је да су на дејство хемијских токсина нарочито осетљиви хормони важни за нормално функционисање плаценте, као што су хумани хорионски гонадотропин, естрогени, прогестерон, пролактин, хормон раста и кортикотропин-ослобађајући хормон [66,67].

##### 1.4.1.5.1. Фталати ко узрок *FGR*-а

Гестацијско излагање бис(2-етилхексил) фталату, органском једињењу које се користи за повећање флексибилности пластике, доводи до поремећаја на нивоу рецептора штитасте жлезде, услед чега долази до поремећаја нисходних хормонских путева који контролишу васкуларизацију плаценте. Услед тога долази до

микроваскуларизације плаценте и поремећаја раста фетуса [68]. Претпоставља се да је механизам токсичног дејства фталата везан за метилацију гена за инсулину сличан фактор раста 2 (*Insulin Growth Factor 2- IGF-2*), који има важну улогу у стимулацији раста фетуса [69].

#### 1.4.1.5.2. Бисфенол А као узрок *FGR*-а

Као потенцијални механизам токсичног дејства којим бисфенол А индукује појаву *FGR*-а наводи се ремоделовање спиралних утерусних артерија [70]. Изгледа да и излагање бисфенолу А пре зачећа може да има негативан утицај на каснији раст фетуса [71].

#### 1.4.1.5.3. Кадмијум као узрок *FGR*-а

Изложеност труднице кадмијуму повезана је са повећаним оксидативним стресом код фетуса и повећаним ризиком од појаве *FGR*-а [72]. Изгледа да кадмијум испољава вишеструки токсични механизам дејства на нивоу плаценте. Изложеност кадмијуму је повезана са смањеном секрецијом 11 бета хидроксистероид дехидрогеназе тип 2 у трофобластима, што последично доводи до поремећаја њихове функције [73,74]. Сем тога, доказано је да кадмијум смањује плаценталну секрецију хуманог хорионског гонадотропина, али и синтезу и секрецију прогестерона [67,75,76].

#### 1.4.1.6. Матерналне генетске мутације као узрок *FGR*-а

Експанзија развоја генетских и епигенетских истраживања у савременој медицини захватила је и питање потенцијалне улоге различитих генских варијација мајке у настанку *FGR*-а плода. Предмет неких студија односио се на испитивање потенцијалне улоге појединих варијанти матерналног гена за фактор некрозе тумора-алфа (*Tumor Necrosis Factor-Alpha- TNF $\alpha$* ) у настанку *FGR*-а, с обзиром да је познато да овај цитокин у плаценти има значајну улогу у инфламаторном одговору, индукцији апоптозе и ћелијској пролиферацији, диференцијацији и миграцији. Студија спроведена у Пољској која је обухватила 120 трудница са идентификованим *FGR*-ом и 135 трудница са нормалним степеном развоја плода указала је на потенцијалну улогу варијанте *-308G > A* матерналног гена за *TNF $\alpha$*  у развоју *FGR*-а плода [77]. Поједине генетске студије проучавале су и улогу различитих полиморфизама матерналног *ESR1* гена који кодира синтезу естрогенског рецептора алфа. Естрогенски рецептор алфа је лиганд активирајући фактор транскрипције неопходан за одговарајуће везивање естрогена. Током трудноће естроген, између осталог, стимулише и активацију рецептора за инсулину сличан фактор раста 1 (*Insulin Growth Factor 1- IGF-1*), промовишући на тај начин раст фетуса и одговор на различите сигнале, као што су хипоксија, хормони и хранљиве материје [78,79]. Резултати *case-control* студије спроведене у централној Русији која је обухватила 196 трудница са идентификованим *FGR*-ом и 324 контролних трудница са нормалним степеном развоја плода показали су да хаплотип *TG ESR1* гена дефинисан полиморфизмима *rs2234693-rs9340799* значајно повећава ризик за појаву *FGR*-а [80]. Предмет проучавања неколико десетина генетских и епидемиолошких студија односио се на улогу полиморфизма *677C > T* гена за метилентетрахидрофолат редуктазу у настанку *FGR*-а и абрупције плаценте. Резултати мета-анализе која је обухватила резултате 25 *case-control* студија са укупно 687 трудница са идентификованим *FGR*-ом и 2336 контрола са нормалним развојем плода показали су да је матернални *677C > T* полиморфизам гена за метилентетрахидрофолат редуктазу повезан са повећаним ризиком од појаве *FGR*-а плода [81]. Метилентетрахидрофолат редуктаза је кључни ензим за метаболизам хомоцистеина [82,83]. Поједине варијанте гена који кодира синтезу овог ензима за последицу имају смањени потенцијал за

метаболизам хомоцистеина, услед чега долази до његовог накупљања у крви. Хиперхомоцистеинемија може довести до појаве различитих компликација у трудноћи, укључујући појаву *FGR*-а плода [84,85].

#### **1.4.2. Фетални узроци *FGR*-а**

Фетални узрочници *FGR*-а могу се класификовати у неколико група: хромозомске аномалије, генетски синдроми, конгениталне инфекције и вишеструка трудноћа [9,42].

##### **1.4.2.1. Хромозомске аномалије као узрок *FGR*-а**

Хромозомске аномалије су узрок око 5-7% свих *FGR*-а, мада је овај проценат значајно већи у високо ризичним популацијама [9,42]. Међу аномалијама хромозома, нарочито се издвајају тризомије 13., 18. и 21. хромозома [9,13,42]. Верује се да се *FGR* јавља код чак 90% фетуса са тризомијом 18. хромозома, док је учесталост *FGR*-а код фетуса са тризомијом 21. хромозома мања и износи око 30% [42]. Застој у расту плода може да настане и као последица аномалија на другим хромозомима [86]. Тако је *FGR* заправо најчешћи симптом тризомије 17. хромозома, мада се овај тип хромозомске аномалије среће веома ретко [87]. Застој у расту плода узрокован хромозомским аберацијама обично се јавља и дијагностикује рано у трудноћи. Због тога се у случају појаве раног *FGR*-а саветују обавезна генетска тестирања на триплоидију и тризомију 13. и 18. хромозома [13]. Такође, код око 1-6% случајева *FGR*-а код фетуса са нормалним кариотипом могу се открити субмикроскопске (микро) дупликације и/или делеције хромозома [87,88].

##### **1.4.2.2. Генетски синдроми као узрок *FGR*-а**

У ову групу узрока *FGR*-а убрајају се мутације гена који играју веома важну метаболичку улогу у расту и развоју фетуса. Тако је показано да мутације гена за *IGF-1* могу довести до пре- и постнаталног ограничења раста плода [89].

##### **1.4.2.3. Конгениталне инфекције као узрок *FGR*-а**

Око 5-10% свих случајева *FGR*-а настаје као последица вирусних или протозоалних интраутерусних инфекција плода [42]. Вируси који најчешће узрокују *FGR* су рубела вирус, цитомегаловирус, вирус хумане имунодефицијенције, варицела-зостер вирус и Зика вирус [9,13,42,90-94]. Ови вируси могу да изазову плацентитис, лезије васкуларног ендотела, виремију фетуса са директном инхибицијом умножавања ћелија, ангиопатије, хромозомске руптуре и цитолизу [9]. С друге стране, протозоалне утерусне инфекције које најчешће доводе до ограничења феталног раста су маларија и токсоплазма [42,95,96]. Маларија је чест узрочник *FGR*-а, посебно у ендемским подручјима. Тако се у подсахарској Африци око 40% случајева *FGR*-а може приписати гестацијској маларији [42]. Иако бактеријске инфекције нису препознате као потенцијални узрок настанка *FGR*-а, постоје докази до субклиничке инфекције и инфламације, као што је хориоамнионитис, могу довести до ограничења раста фетуса [42].

##### **1.4.2.4. Вишеструка трудноћа као узрок *FGR*-а**

Вишеструке или мултифеталне трудноће представљају велики изазов за матерински систем у смислу обезбеђивања довољно простора и хранљивих материја неопходних за нормално сазревање фетуса [42]. Фетуси у мултиплој трудноћи показују другачије путање раста у односу на оне које се срећу у једноплодним трудноћама [9,42]. До 28.-30. недеље трудноће фетуси у вишеплодним трудноћама показују стопе раста које су сличне онима које имају фетуси у једноплодним трудноћама [9]. Међутим, након тог

периода у вишеструким трудноћама долази до смањења стопе раста фетуса у поређењу са стопама раста фетуса у једноплодним трудноћама [9]. Верује се да се појава *FGR*-а може очекивати код 15-30% свих вишеструких трудноћа [97].

### 1.4.3. Утероплацентални узроци *FGR*-а

Плацента је сложени орган са кратким временом постојања. То је јединствени орган који се формира од ћелија 2 различита организма. Плацента је неопходна за пренос хранљивих материја и кисеоника из организма мајке у организам фетуса, али и за елиминацију продуката феталног метаболизма. Крв тече до утеруса кроз утерусне артерије, допремајући на тај начин хранљиве материје у интервилозни простор [9]. Плацента функционише и као баријера која штити фетус од дејства патогена. Сем тога, плацента се понаша и као ендокрини орган, који синтетише и секретује хормоне, факторе раста и цитокине [98].

Интеракција између матерналне и феталне циркулације у плаценти је основа за адекватну размену хранљивих материја и кисеоника. Претпоставља се да ова адаптација настаје као последица физиолошког процеса миграције трофобласта који се одвија у таласима. Између 6. и 12. недеље трудноће долази до инвазије цитотрофобласта у децидуално ткиво, укључујући интрадецидуалне сегменте спиралних артерија. Други талас се дешава између 16. и 18. недеље трудноће, када се продужава ендоваскуларна инвазија до интрамиометријских сегмената спиралних артерија, које губе мишићно-скелетни слој који бива замењен фиброзовим матриксом. Овај процес у крајњем доводи до наглашеног пада васкуларног отпора и смањеног реаговања на локалне вазоконстрикторе [99,100]. Неадекватна плацентација, односно одсуство деструкције мишићно-скелетног дела спиралних артерија током миграције трофобласта ствара подручје са високим отпором протоку крви и последично смањеном исхраном интервилозног простора. Абнормална плацентација се дефинише као стање у коме трофобласти не врше инвазију миометријског дела спиралних артерија. **Смањена утероплацентална перфузија** повезана са васкуларном болешћу мајке је одговорна за 25-30% свих случајева *FGR*-а [9]. То је најчешћи узрок *FGR*-а код фетуса који нису погођени аномалијама [9]. Абнормална плацентација се често дијагностикује ултразвучном доплер методом [101] или хистопатолошким прегледом плаценте [102-104].

Једна од главних карактеристика плаценте у случајевима *FGR*-а односи се на смањену запремину, површину и васкуларизацију средњих и терминалних ресица које посредују у матернално-феталној размени [105]. Чини се да ове промене настају због прекомерне регресије ресица током ремоделовања плаценте [106]. Фактори који припадају фамилији инсулину сличних фактора раста су посебно важни регулатори пролиферације ћелија плаценте [107]. Њихово деловање је интегрисано са снабдевањем кисеоником и хранљивим материјама преко протеин киназа *B mTOR* сигналног пута, који има централну улогу у транслагацији информационе рибонуклеинске киселине у протеин [105]. Активност овог пута утиче на раст плаценте [108] и доказано је смањена у случајевима *FGR*-а васкуларног матерналног порекла [109,110]. Смањење активности *mTOR* сигналног пута у плаценти може се видети и код трудница које живе у местима изнад 3100 метара надморске висине, када је ово смањење праћено смањењем волумена ресица плаценте и мањом телесном тежином плода [111].

Још један важан фактор који може довести до ограничења раста фетуса је и **васкуларни отпор у умбиликалној циркулацији**. Одсуство или чак реверзни енд-дијастолни проток крви у умбиликалним артеријама може довести до развоја тешких

облика *FGR*-а јер је великој мери компромитован транспорт хранљивих материја до фетуса [105].

Многе, ако не и све **структурне и функционалне абнормалности плаценте** могу довести до појаве *FGR*-а плода. Ови поремећаји плаценте се могу поделити на васкуларне или не васкуларне, макроскопске или микроскопске, урођене или стечене и секундарне абнормалности [105].

**Облик плаценте** може много рећи о функционалности овог органа. Абнормални облици какви се срећу код екстрахоријалне (*extrachorial*) или билобатне (*bilobate*) плаценте повезани су са лошим исходима трудноће, између осталог и са појавом *FGR*-а. Ове аномалије плаценте се тешко дијагностикују ултразвучним прегледом, због чега се њихово евентуално постојање обично не истражује код компликованих трудноћа [112,113].

**Локализација плаценте** је такође веома важан фактор. Показало се да је латерална плацентација повезана са повећаним ризиком од појаве *FGR*-а. Плацента *previa* или предњачећа плацента је стање које се такође наводи као могући узрок настанка *FGR*-а фетуса [105].

У **макроскопске васкуларне аномалије плаценте** које најчешће доводе до појаве *FGR*-а спадају **тромбозе и инфаркти плаценте** [105,114]. Васкуларне плаценталне лезије повезане са *FGR*-ом праћене су високим нивоима алфа-фетопротеина и хуманог хорионског гонадотропина између 15. и 18. недеље гестације [115,116].

**Тромбоза плаценте** настаје као последица фокалне коагулације крви мајке унутар интервилозног простора плаценте [114,115]. Изоловане мале тромбозе плаценте немају велики клинички значај и могу се често видети код нормалних, некомплицованих трудноћа [105]. Међутим, масивне субхоријалне тромбозе се могу открити код трудноћа које су компликоване појавом *FGR*-а [115,117,118].

**Инфаркти плаценте** настају због потпуне опструкције утероплаценталних артерија, због чега долази до прекида крвотока мајке и прогресивне некрозе вилозног ткива [114,117,119]. Изоловани мали инфаркти плаценте се могу срести и код некомплицованих трудноћа, али се велики инфаркти плаценте у комбинацији са интервилозним тромбозама и повећаним таложењем фибрина јављају у трудноћама које су компликоване појавом *FGR*-а и прееклампсије [105].

Много различитих **облика микроскопских лезија плаценте** је описано у трудноћама које су компликоване појавом *FGR*-а, као што су **вилозна хипоплазија, одложено или убрзано вилозно сазревање, вилозне капиларне дисплазије** и слично [105]. Наведене структурне и функционалне промене плаценталних ресица настају као последица изостанка или смањене перфузије интервилозног простора мајчином крвљу [105]. Вилозне васкуларне лезије услед смањене перфузије интервилозног простора се много чешће срећу код *FGR*-а са раним почетком, док су код касног *FGR*-а значајно ређе [120].

**Атероза спиралних утерусних артерија** такође може бити један од узрока настанка *FGR*-а. Ово стање се карактерише фиброзном некрозом зида артерије, формирањем субендотелних пенастих ћелија испуњених липидима и периваскуларном лимфоцитном инфилтрацијом [105]. То је стање хистолошки слично раној фази атеросклерозе и може се видети код трудноћа компликованих прееклампсијом, *FGR*-ом, спонтаним превременим порођајем и феталном смрћу [121,122]. Изостанак ремоделовања спиралне артерије у базалној плочи плаценте је повезан са повећаном

учесталост атероза децидуалне артерије, која је главни узрок малперфузије интервилозног простора, а самим тим и таложења фибрина, тромбозе и инфаркта ресица [121].

Постоје докази да и **абнормално усађивање пупчане врпце (ексцентрично, маргинално или веламентозно)** може да доведе до појаве *FGR*-а плода [112,123]. Ове аномалије су ретке и заправо доводе до промене облика плаценте, због чега у крајењем и долази до застоја у расту плода. За сада нема података који указују на директну повезаност абнормалног усађивања пупчане врпце и појаве *FGR*-а плода [105].

Коначно, **изостанак једне од две нормалне умбиликалне артерије, односно постојање само једне функционалне умбиликалне артерије** је стање које је повезано са повећаним ризиком од појаве конгениталних феталних малформација и *FGR*-а плода [105].

## 1.5. Епидемиологија застоја у расту плода

С обзиром на проблем недовољно прецизног дефинисања појмова *FGR*-а и *SGA*, а нарочито на чињеницу да се ови појмови често погрешно користе као синоними (нарочито у литератури старијег датума), податке који се односе на учесталост ових стања треба прихватити са рационалном дозом обазривости. Ипак, са сигурношћу се може рећи да учесталост *FGR*-а и *SGA* показује значајне географске, социо-демографске и економске варијације. Такође, доступни литературни подаци указују да постоји јасан тренд повећаног рађања деце са малим порођајним телесним тежинама широм света. Према неким проценама, преко 30 милиона новорођенчади се роди као *SGA* сваке године [124].

### 1.5.1. Епидемиологија застоја у расту плода у Европи

Када је у питању учесталост *SGA* међу децом рођеном у Европи, ажурне информације нуди нам студија која је обухватила новорођенчад рођену из једноплодних трудноћа током 2010. и 2014. године у 15 европских земаља [125]. Према резултатима ове студије, најмања преваленција *SGA* регистрована је на Кипру (8,5%), док је највећа преваленција *SGA* новорођенчади забележена у Француској (10,6%). Преваленција *SGA* у осталим европским државама обухваћеним овом студијом се налазила унутар овог опсега (Португал 9%, Пољска 9,3%, Луксембург 9,4%, Малта 9,6%, Швајцарска 9,6%, Литванија 9,7%, Естонија 9,7%, Аустрија 10%, Белгија 10,1%, Финска 10,1%, Летонија 10,1%, Шкотска 10,1%, Норвешка 10,4%). Укупна преваленција *SGA* у европским државама обухваћеним овим истраживањем износила је 9,7% [125].

### 1.5.2. Епидемиологија застоја у расту плода у Северној Америци

Када је у питању учесталост застоја у расту плода у Сједињеним Америчким Државама (САД), ажурне и прецизне информације пружа нам ретроспективна кохортна студија која је обухватила сву живорођену децу из једноплодних трудноћа рођену на територији САД-а (укључујући Аљаску и Хаваје) у периоду од 2011. до 2017. године [126]. Укупно је укључено 23118656 деце, будући да су искључивана и деца рођена пре 20. недеље гестације. Резултати ове студије су показали да је код 909635 фетуса забележен *FGR* (3,9%), док је 1856893 новорођенчади (8%) рођено као *SGA*. Такође, ова студија је показала да постоје значајне међуетничке и расне разлике у погледу учесталости *FGR*-а и *SGA*, будући да су труднице црне и хиспанске расе имале значајно већи ризик од појаве *FGR*-а и *SGA* у трудноћи [126].



### 1.5.3. Епидемиологија застоја у расту плода у Јужној Америци

Учесталост застоја у расту плода у Јужној Америци показује значајне географске варијације, које су углавном условљене социо-економским условима.

У Перуу је спроведена аналитичка студија пресека која је обухватила децу рођену у 29 државних болница током 2010. године [127]. Резултати ове студије су показали да је међу њима било 9777 деце рођених као *SGA* (аутори студије су погрешно користили термин *intrauterine growth retardation* уместо *SGA*) што је указивало на учесталост од 10,1% [127].

Када је у питању Чиле, резултати студије којом је обухваћено 78931 деце рођених у периоду од јануара 2002. до децембра 2015. године указују на тренд смањења преваленције *SGA* у овој држави, будући да је преваленција *SGA* 2002. године износила 10,9%, а 2015. године 9,9% [128]. С друге стране, подаци дескриптивне епидемиолошке студије која је обухватила сву живорођену децу у Чилеу у периоду од 1991. до 2008. године указују да је у овом периоду дошло до пораста преваленције деце рођене са телесном тежином испод 2500 грама (*Low Body Weight- LBW*) са 4,6% 1991. године на 5,3% 2008. године [129].

Учесталост застоја у расту плода показује значајне географске и социо-економске варијације и у Бразилу. *Barros* и сарадници приказали су резултате кохортне студије којом су обухваћене три кохорте новорођенчади у Пелотасу, граду у јужном делу Бразила [130]. Прва кохорта је обухватила новорођенчад рођену 1982. године, друга децу рођену 1993. године и трећа новорођенчад из 2004. године. Резултати ове студије су показали да је учесталост застоја у расту плода у овом граду износила 14,8% 1982. године, да би дошло до њеног смањења 1993. године на 9,4%. Ипак, преваленција застоја у расту плода је поново порасла и 2004. године је износила 12% [130]. Иако се сматра да је важан фактор ризика за појаву *FGR*-а и *SGA* низак социо-економски статус, резултати компаративне студије спроведене у Бразилу нуде поприлично контроверзне резултате. Наиме, показало се да је преваленција застоја у расту плода у Рибеирао Прету, граду у једном од најразвијенијих делова Бразила, 1994. године била 18%, што је било у рангу са преваленцијом овог стања у Сао Луису (18,5%), граду који се налази у економски неразвијеном делу Бразила, у периоду 1997/1998 године [131]. Накнадна анализа која је за циљ имала да пронађе евентуалне разлике у другим факторима ризика којима су биле изложене труднице у ова два бразилска града утврдила је да је међу трудницама из Рибеирао Прета било далеко више оних које су пушиле током трудноће и оних које су имале неку ранију гинеколошку интервенцију [132]. Закључак аутора је да се неочекивана сличност у преваленцији застоја у расту плода међу трудницама из развијеног и неразвијеног дела Бразила може приписати дејству истовремено присутних других фактора ризика, као што су пушење и раније гинеколошке операције [132].

Посебно интересантни су резултати ретроспективне кохортне студије која је спроведена у Боливији са циљем да се испита да ли живот трудница на великој надморској висини утиче на појаву компликација у трудноћи, као што су прееклампија, хипертензија, застој у расту плода и слично [133]. Ова студија је обухватила 813 трудница које су живеле у Санта Крузу на надморској висини од око 300 метара и 1607 трудница које су живеле у Ла Пазу на око 3600 метара надморске висине. Резултати ове студије су показали да су бебе рођене у Ла Пазу имале мању телесну тежину, телесну дужину и обим главе на рођењу, као и да је међу бебама чије су мајке живеле на великој надморској висини било далеко више новорођенчади чија је

телесна тежина била испод 10-ог центила предвиђене телесне тежине (16,8% наспрам 5,9%) [133].

#### 1.5.4. Епидемиологија застоја у расту плода у Африци

Подаци који се односе на епидемиолошку дистрибуцију застоја у расту плода доступни су за велики број земаља у Африци.

Епидемиолошке студије показале су да се преваленција *SGA* у Нигерији креће у распону од 7,2% до 12,8% [134-136].

Преваленција *SGA* међу 2659 деце рођених током априла месеца 1986. године у Харареу, главном граду Зимбабвеа, износила је 8,8% [137].

Епидемиолошке студије које су проучавале учесталост компликација у трудноћи у Етиопији указују на значајно већу стопу *FGR*-а и *SGA*. Студија пресека која је спроведена у зони града Гондара у Етиопији и која је укључила 803 трудница је показала да је стопа *FGR*-а износила 23,5%, док је удео *SGA* новорођенчади био 19,7% [138].

Слично, студија спроведена у Малавију је показала да учесталост новорођенчади са телесном тежином испод 10-ог центила износи око 20% [139].

Резултати великог броја епидемиолошких студија указују на високу учесталост *LBW* новорођенчади на афричком континенту. Када је у питању северни део Африке, највећа преваленција *LBW* новорођенчади уочена је у Мароку (11%), док се у Алжиру и Тунису ређе рађају бебе са *LBW*-ом (преваленција око 7% у обе поменуте државе) [140]. Када је у питању западна Африка, висока преваленција *LBW* новорођенчади забележена је у Сенегалу (15,7%) и Буркини Фасо (13,4%), а нешто мања у Гани (10,2%) [141]. Преваленција *LBW* новорођенчади у Уганди, држави у источној Африци, износи око 10% [141].

#### 1.5.5. Епидемиологија застоја у расту плода у Азији

Застој у расту плода, било да је регистрован као *FGR* или *SGA*, нарочито је чест у појединим деловима Азије, као што су Индија и Непал.

Када је у питању Индија, учесталост застоја у расту плода показује значајну географску и социо-економску зависност, и креће се у опсегу од 12% до 78,4% [142]. Према неким истраживањима, пропорционално највећи број *SGA* новорођенчади се роди у Индији, Пакистану, Бангладешу, Непалу и Нигерији [143].

Преваленција *SGA* се такође разликује у различитим деловима Непала и креће се у опсегу од 10,5% до 72,5% [142].

Негативна корелација између степена социо-економског развоја и преваленције *SGA* уочена је у студији која је спроведена у провинцији Гвандонг у Кини [124]. Ова студија је укључила укупно 10515494 деце рођене у периоду од 2014. до 2019. године. Укупна преваленција *SGA* износила је 12,28% [124]. Студија која је укључила 35418 новорођенчади рођених током 2011. године у копненом делу Кине показала је да је застој у расту плода уочен код 3106 њих (8,77%) [144]. Застој у расту је био чешћи код женске деце (12,75% наспрам 7,75%) [144].

Преваленција *SGA* у Јапану је висока и апроксимативно износи 16% [145]. Новорођенчад у Јапану генерално имају значајно мању телесну тежину у поређењу са децом рођеном у другим деловима света [146]. Тако је средња телесна тежина деце која

су током 2018. године рођена у Јапану износила 3000 грама [146], што је значајно мање у односу на средњу телесну тежину деце која су рођена 2012. године у Енглеској и Велсу (3316 грама) [147], 2018. године у Канади (3322 грама) [148] и 2016. године у Јужној Кореји (3200 грама) [149]. У Јапану се од 1975. године бележи континуирани пад средње телесне тежине новорођенчади [146]. Смањење просечне телесне тежине плода на рођењу забележено је и у САД-у [150], скандинавским земљама [151], Шпанији [152] и Јужној Кореји [149].

Висока преваленција *SGA* забележена је и у Камбоџи (18,8%) и другим државама у Азији [145].

### **1.5.6. Епидемиологија застоја у расту плода у Аустралији**

Епидемиолошка дистрибуција *SGA* у држави Викторија у Аустралији проучавана је у оквиру популационе студије пресека која је обухватила сву новорођенчад рођену из једноплодних трудноћа у овој држави у периоду од јануара 2009. до децембра 2018. године [153]. Резултати студије су показали да је међу 708475 новорођенчади било њих 61564 (8,7%) који су рођени као *SGA*. Учесталост *SGA* новорођенчади је била значајно већа код трудница које су на аустралијски континент стигле након миграција (11,3%) у поређењу са трудницама које су рођене у Аустралији (7,3%) [153].

### **1.6. Скрининг и дијагностика застоја у расту плода**

Постоји више различитих параметара и метода које се могу користити за скрининг и дијагнозу застоја у расту плода.

#### **1.6.1. Сонографска фетална биометрија**

Први програм ултразвучног скрининга у акушерству био је развијен у Малмеу у Шведској 1974. године и коришћен је за детектовање вишеструких трудноћа [154]. Две године након тога, шведски гинеколози су почели да користе ултразвучне прегледе за детекцију феталних малформација, тако што је отпочела пракса рутинских ултразвучних прегледа свих трудница у 19. и 32. недељи трудноће [154]. Већ 80-их година оваква пракса заживела је и у Немачкој, Француској и другим земљама Европе [154,155]. Чини се да је највећи отпор према ултразвучној сонографији показан у САД-у. Тако су на конгресу гинеколога у Вашингтону 1984. године изнети ставови да нема поузданих доказа да примена рутинских ултразвучних скрининга трудница доприноси побољшавању перинаталних исхода, односно смањењу перинаталног морбидитета и морталитета. Због тога се дуго ултразвучна сонографија у САД-у користила само за праћење високоризичних трудноћа [154].

Данас је сонографска фетална биометрија основна дијагностичка метода за откривање поремећаја феталног раста и развоја [13]. Фетална биометрија подразумева мерење анатомских параметара раста фетуса помоћу ултразвука [156]. Стандардна фетална биометрија подразумева мерење следећих анатомских параметара раста фетуса: обим главе (*HC*), бипаријетални дијаметар (*BPD*), обим абдомена (*AC*) и дужина фемура (*FL*) [13]. Поред поменутих параметара, доста често се у трудноћи мери и дужина тела фетуса од темена до тртице (*Crown-Rump Length- CRL*) [156]. Мерење ових биометријских индекса треба да врши искусан гинеколог и то на стандардизован начин [157]. Поменути анатомски параметри се користе за израчунавање процењене телесне тежине плода (*EFW*) помоћу одговарајућих једначина [158-162]. Доступан је велики број једначина за израчунавање *EFW* које подразумевају употребу 2, 3 или 4 анатомска параметра раста фетуса [158-162]. Тачност већине ових једначина је задовољавајућа и креће се у опсегу  $\pm 10\%$  [13]. Неколико студија је упоређивало

тачност ових једначина, при чему су резултати највећег броја таквих студија указали да најтачније и најдоследније резултате дају једначине које се заснивају на 3 или 4 биометријска параметра [13]. Испоставило се да једначине које подразумевају употребу 2 биометријска параметра нису толико прецизне [13]. Недавни систематски преглед је показао да једначина коју су предложили *Hadlock* и сарадници и која подразумева употребу *HC*-а, *AC*-а и *FL*-а показује највећу тачност у предикцији стварне телесне тежине фетуса [162].

#### **1.6.1.1. Дужина тела фетуса од темена до тртице – дужина ембрионалне крунице (*CRL*)**

Овај биометријски параметар се најчешће мери у првом триместру трудноће са циљем одређивања гестацијске старости [156]. Оптимално време мерење је између 8. и 12. недеље трудноће када је очекивана вредност *CRL*-а већа од 10 mm [163,164]. Вредност овог параметра која се датира треба да буде средња вредност три дискретна мерења *CRL*-а [165,166]. Овај биометријски параметар се сматра најсензитивнијим предиктором гестацијске старости плода у првом триместру трудноће [167].

#### **1.6.1.2. Бипаријетални дијаметар (*BPD*)**

Бипаријетални дијаметар је био први ултразвучни параметар коришћен за одређивање гестацијске старости и процену раста фетуса [156]. Он заправо представља најширу аксијалну димензију лобање мерено од спољне ивице проксималне паријеталне кости до спољне ивице дисталне паријеталне кости [167]. Важно је нагласити да се мерење овог биометријског параметра разликује у појединим државама. Тако се у скандинавским земљама *BPD* мери на најширем делу лобање фетуса од спољне ивице проксималне паријеталне кости до унутрашње ивице дисталне паријеталне кости. С друге стране, у Немачкој и Швајцарској *BPD* се мери на најширем делу лобање фетуса од спољне ивице проксималне паријеталне кости до спољне ивице дисталне паријеталне кости [168]. Израчунавање гестацијске старости на основу *BPD*-а се сматра довољно тачним у периоду од 14. до 24. недеље гестације. Оптимално време мерења овог параметра је између 12. и 24. недеље трудноће. Резултати неких студија су показали да мерење *BPD*-а пре 20. недеље трудноће омогућава предвиђање гестацијске старости са тачношћу од  $\pm 7$ -11 дана [156]. Потенцијал овог биометријског параметра за предикцију гестацијске старости значајно опада у трећем триместру трудноће, највише због различитих облика главе фетуса [156].

#### **1.6.1.3. Обим главе фетуса (*HC*)**

Обим главе фетуса се рутински користи за процену гестацијске старости и телесне тежине фетуса. То је спољашњи параметар лобање. Као и *BPD*, користи се након 14. недеље трудноће [156]. Раван у којој је потребно измерити *HC* је слична оној која се користи за мерење *BPD*-а. Данас се *HC* мери помоћу уређаја који омогућавају постављање елипсе око главе фетуса, при чему је важно елипсу поставити уз кости главе. Иако је *BPD* најкоришћенији биометријски параметар за процену телесне тежине фетуса и саставни део већине формула за израчунавање *EFW*, нека истраживања су показала већу поузданост *HC*-а у односу на *BPD* [170].

#### **1.6.1.4. Дужина фемура (*FL*)**

Мерење дужине фемура, иако на први поглед делује једноставно, има одређена стандардизована правила која треба примењивати како би добијена вредност мерења била поуздана [170]. Бутна кост која се мери треба да буде ближе ултразвучној сонди, а идеално би било да буде у паралелној равни [170]. Иако нису укључене у вредност *FL*-

а, потребно је визуелизовати проксималну епифизну хрскавицу и дисталну епифизну хрскавицу како би се бутна кост могла мерити без лажног скраћивања или продужавања [156]. Утврђено је да прецизност *FL*-а у предикцији гестациске старости износи  $\pm 2,8$  недеља, при чему је повећање гестациске старости праћено падом предиктивне прецизности овог параметра [171].

#### 1.6.1.5. Обим абдомена (AC)

Обим абдомена је један од најважнијих параметара за процену телесне тежине фетуса, али га, с обзиром на велику варијабилност, не треба користити за предикцију гестациске старости [156]. Ипак, због неправилног и несиметричног изгледа, као и због слабије ехогености структура у стандардизованом пресеку, обим абдомена није једноставан параметар за мерење [170]. Раван у којој је потребно извршити мерење подразумева приказ јетре фетуса у највећем пречнику, приказ леве и десне гране портне вене и најкраћи умбиликални део леве портне вене [170]. Притом, ребра фетуса треба приказати симетрично, са што вертикалнијим пресеком абдомена фетуса. Курсори или елипсе се приликом мерења *AC*-а постављају тако да покривају кожу, а не коштани део, што представља разлику у односу на поступак приликом мерења *HC*-а [170].

#### 1.6.1.6. Тумачење *EFW* израчунате применом сонографске феталне биометрије

Израчуната вредност *EFW* у многама зависи од једначине која је употребљена за њено израчунавање. *EFW* се затим пореди са предвиђеним телесним тежинама за фетусе тог пола и гестациске старости на графиконима или кривуљама раста, након чега се фетуси разврставају у једну од три групе: мали за гестациску старост (*SGA*) - испод 10-ог центила предвиђене телесне тежине за ту гестациску доб и пол; одговарајући за гестациску старост (*Appropriate for Gestational Age- AGA*) – између 10-ог и 90-ог центила за ту гестациску доб и пол; и велики за гестациску старост (*Large for Gestational Age- LGA*) – изнад 90-ог центила за ту гестациску доб и пол. Међутим, интерпретација тако израчунате *EFW* зависи од врсте графикона раста који су употребљени [13]. Постоје различите врсте графикона за процену степена раста фетуса.

**Референце раста** су дескриптивни графикони који пружају информације о дистрибуцији тежине свих новорођенчади у датој популацији и као такви обухватају како нормалне тако и трудноће са различитим облицима патологије. Иако су ови графикони корисни јер пружају информације о укупној дистрибуцији телесних тежина беба на порођају у некој популацији, њихова примена у сврху антенаталног откривања *FGR*-а је ограничена, јер на формирање ових графикона утичу и трудноће са феталним патологијама [13].

**Стандарди раста** су графикони који се заснивају само на трудноћама са ниским ризиком или некомпликованим трудноћама, па због тога пружају информације о оптималном расту фетуса. Пошто стандарди раста укључују само нискоризичне некомпликоване трудноће, њихова дистрибуција је ужа (тј. 10. и 90. центил су ближи средњој вредности) у поређењу са референцама раста. Иако постоје одређене варијације у погледу дефинисања нискоризичних трудноћа између појединих стандарда раста, јасно је да овим графиконима треба дати предност у односу на референце раста када је у питању антенатално откривање *FGR*-а [13].

Друга важна подела графикона раста је на универзалне (интернационалне) графиконе раста и графиконе који су прилагођени према националном или етничком критеријуму.

**Универзални графикони раста** заснивају се на претпоставци да се, под оптималним условима, од свих фетуса може очекивати да имају исти потенцијал раста, без обзира на земљу порекла, етничку и расну припадност, односно да се све разлике у степену раста фетуса између различитих држава и раса могу објаснити дејством одређених фактора животне средине, као што су неухрањеност и токсини. Ови графикони се по правилу развијају кроз мултицентричне, мултинационалне, лонгитудиналне студије, где се подаци о ултразвучној процени раста фетуса из више земаља обједињују у један међународни, универзални графикон [13]. Примери универзалних графикона раста фетуса су графикон Светске здравствене организације [172] и *Intergrowth-21st* графикон [173-175].

Према другом схватању, уочене међунационалне и међурасне варијације у расту фетуса нису само последица дејства одређених фактора животне средине, већ оне настају и због генетски детерминисаних разлика у потенцијалу раста које постоје између различитих етничких и расних група [13]. Због тога се саветује употреба **националних графикона раста фетуса**, као што су графикони Националног института за здравље деце и људски развој САД-а који су посебно развијени за процену степена раста фетуса чије су мајке беле, црне, латиноамеричке или азијатске расе [176].

Према трећем приступу, графиконе раста треба прилагодити не само за расу мајке, већ и за друге физиолошке факторе за које се сматра да одређују потенцијал раста фетуса, као што су висина мајке, тежина, паритет и пол фетуса [177,178].

Коначно, постоји и **индивидуализовани приступ процене раста фетуса**, који се заснива на процени потенцијала раста сваког појединачног фетуса, израчунатог на основу брзине раста тог фетуса у другом триместру. Ове процене се затим користе за генерисање индивидуализованих трајекторија раста фетуса које се користе за тумачење степена феталног раста током трећег триместра. Индивидуализовани приступ процене раста фетуса захтева спровођење ранијих ултразвучних прегледа у трудноћи и употребу одговарајућег софтвера [179-181].

### 1.6.2. Висина фундуса (дна материце)

Мерење висине фундуса или дна материце (*Symphysis-Fundal Height- SFH*) је једноставна дијагностичка техника која се такође може користити за скрининг трудноће на *FGR* [15,182-184]. *SFH* се дефинише као растојање од горње границе пубичне кости до врха фундуса материце [183]. Ово је веома једноставна, јефтина и широко коришћена метода. Трудница се, након пражњења бешике, поставља у лежећи положај, а мерење се врши стандардизованом методом помоћу нееластичне метричке траке [182,183]. Сматра се да вредност *SFH*-а у сантиметрима у периоду од 24. до 38. недеље гестације приближно одговара гестацијској старости [185]. Међутим, тачност ове методе у предикцији застоја у расту плода је ограничена. За сада нема рандомизованих контролисаних студија које упоређују методу мерења *SFH*-а са методом серијског ултразвучног мерења биометријских параметара раста фетуса [186]. Резултати мета-анализе која је обухватила 34 студије су показали да метода мерења *SFH*-а има сензитивност од 58% и специфичност од 87% у предикцији *SGA* [187]. Такође, постоје резултати који указују да једно мерење *SFH*-а у периоду између 32. и 34. недеље трудноће има сензитивност од око 65-85% и специфичност од 96% у детекцији *FGR*-а [15]. Ипак, важно је нагласити да присуство фактора као што су гојазност трудноће, лејомиоми материце и полихидроамнион могу додатно да ограничене применљивост методе мерења *SFH*-а у откривању застоја у расту плода [13].

### 1.6.3. Ултразвучни маркери за скрининг застоја у расту плода

Неколико ултразвучних маркера се може користити за предикцију појаве *FGR*-а. То су у првом реду **доплер утерусних артерија, доплер умбиликалних артерија, цереброплацентални однос, морфологија плаценте и волумен плаценте** [8,13].

Повећан отпор у утерусним артеријама у великој мери одражава неуспешну инвазију екстравилнозног цитотрофобласта и трансформацију спиралних артерија и повезан је са појавом прееклампсије и *FGR*-а због васкуларне малперфузије плаценте [188]. Доплер је преглед којим се ултразвучни таласи користе за праћење и мерење протока крви у одређеним крвним судовима. Показало се да је да пулсатилни индекс утерусних артерија изнад 95. центила повезан са појавом *FGR*-а [8,189-191]. Пулсатилни индекс је заправо показатељ васкуларне резистенције у неком крвном суду [192]. Физиолошки се током трудноће може очекивати прогресивно смањење васкуларног отпора у умбиликалним артеријама са повећањем гестациске старости [192]. Због тога су пулсатилни индекс утерусних артерија, пулсатилни индекс умбиликалних артерија и цереброплацентални однос важан део дијагностичких критеријума за рани и касни *FGR* [8]. Поред доплера умбиликалних и утерусних артерија, може се одрадити и доплер средње церебралне артерије фетуса. Показало се да се код нормалних, некомпикованих трудноћа могу регистровати два периода са ниским васкуларним отпором у средњој церебралној артерији фетуса: од 15. до 20. недеље гестације и од 36. до 40. недеље гестације [192]. То су заправо периоди трудноће када долази до интензивирања метаболичке активности и развоја централног нервног система, због чега мозак помоћу одговарајућих регулаторних механизма учествује у регулацији протока крви [193,194]. Спровођењем пулсне доплер ултрасонографије у умбиликалној и средњој церебралној артерији, могуће је израчунати и **цереброплацентални однос**, који представља количник пулсатилног индекса средње церебралне артерије и пулсатилног индекса умбиликалне артерије [192]. Ниске вредности цереброплаценталног односа указују на централизовану прераспodelу протока крви фетуса и сматрају се предиктором неповољних неонаталних исхода. Цереброплацентални однос < 5. центила је један од критеријума који указује на *FGR* са касним почетком [8].

**Сонографска процена плаценте** је рутински део ултразвучног прегледа трудница. Систематски дводимензионални ултразвучни преглед плаценте се може користити у комбинацији са другим параметрима у циљу откривања *FGR*-а [101,195,196]. Морфологија плаценте дефинисана је њеним димензијама, обликом и конзистенцијом. Сматра се да је облик плаценте абнормалан када је дебљина плаценте > 4 cm или када је дебљина плаценте већа од 50% дужине овог органа. Конзистенција плаценте се дефинише као нормална када је плацента хомогена, док је абнормална плацента хетерогене конзистенције или желеасте конзистенције са турбулентним утероплацентарним протоком [197,198]. Поред тога, дводимензионалним ултразвучним прегледом плаценте у трудноћи може се анализирати инсерција пупчане врпце у плаценту. Инсерција пупчане врпце може бити централна (када до инсерције дође на удаљености већој 2 cm од маргине плаценталног диска), маргинална (када је место инсерције унутар 2 cm од маргине плаценталног диска) и веламентозна (када се пупчана врпца не усађује на саму плаценту, већ на овојке, па са овојака разгранати крвни судови прелазе на плаценту) [196]. Постоје недвосмислени докази да абнормална инсерција пупчане врпце може да доведе до развоја *FGR*-а, јер оваква инсерција пупчаника доводи до промене у облику плаценте [112,123].

Напредак ултразвучних дијагностичких метода и употреба тродимензионалних и четвородимензионалних техника скенирања омогућио је мерење и волумена плаценте. **Волумен плаценте** је предложен као маркер за различите компликације трудноће повезане са поремећеном функцијом плаценте, између осталог и за појаву *FGR*-а [199,200]. Резултати систематског прегледног чланка су показали да се мерењем волумена плаценте у првом триместру трудноће може остварити стопа детекције *SGA* од 24,7% са стопом лажно позитивних налаза од 10% [201]. Волумен плаценте може послужити и за израчунавање плаценталног количника (квоцијента), који представља однос запремине плаценте и феталног *CRL*-а. **Квоцијент плаценте** поседује високу негативну предиктивну вредност у дијагностици бројних перинаталних компликација, али није користан када се користи за скрининг *SGA* у нискоризичним трудноћама, где је показао сензитивност од само 27% [202].

#### 1.6.4. Биохемијски маркери за скрининг застоја у расту плода

Током ране трудноће плацента ослобађа више фактора у циркулацију мајке, при чему су неки од ових параметара повезани са каснијим компликацијама у трудноћи које су посредоване плацентом [203,204]. Један од ових параметара је **плазма протеин А повезан са трудноћом** (*Pregnancy-Associated Plasma Protein-A- PAPP-A*), кога секретују синцитиотрофобласти већ у првим данима развоја плаценте. То је заправо *IGF* везујућа протеин пептидаза која делује тако што активира факторе раста фетуса, подстиче минерализацију и васкуларизацију плаценте и спречава дејство имунског система мајке против фетуса [205-207]. Физиолошки се ниво *PAPP-A* повећава током трудноће и прати раст и развој плаценте. Зато ниске вредности *PAPP-A* могу да укажу на структурне и функционалне поремећаје плаценте и један су од предиктора појаве неповољних исхода трудноће, као што су застој у расту плода, спонтани побачаји, превремени порођаји, прееклампсија и мртворођеност [208-210]. Резултати мета-анализе која је укључила 175240 трудница из 32 различите студије су указали да труднице са детектованим нивоом *PAPP-A* испод 5. центила имају 2 пута већи ризик од појаве *SGA*, док труднице са нивоом *PAPP-A* испод 1. центила имају 3,4 пута већи ризик од појаве *SGA*. Међутим, позитивна предиктивна вредност овог дијагностичког теста је мала (18-28%), па се ниске вредности *PAPP-A* могу евентуално сматрати индикацијом за интензивније праћење раста фетуса [211].

Такође, сматра се повишени нивои **алфа-фетопротеина** у серуму мајке у другом триместру трудноће одражавају абнормалну пермеабилност плаценте и да су повезани са повећаним ризиком за појаву компликација, укључујући *FGR* и мртворођеност [212,213]. Комбинација ниских вредности *PAPP-A* у првом триместру и високих вредности алфа-фетопротеина у другом триместру снажно указује на могући развој тежих облика *FGR*-а [214].

Ангиогени фактори имају кључну улогу у регулацији васкуларног развоја плаценте. **Плацентални фактор раста** (*Placenta Growth Factor- PlGF*) је проангиогени фактор високо експримиран у синцитиотрофобласту и ендотелијуму мајке. Поремећај плацентације је обично праћен смањеном продукцијом *PlGF*-а. Показано је да су ниски нивои *PlGF*-а повезани са појавом неповољних исхода у трудноћи, као што су прееклампсија и *SGA* [215-218].

#### 1.7. Компликације које прате застој у расту плода

Новорођенчад код које је током интраутерусног развоја дошло до појаве *FGR*-а су подложнија развоју различитих хроничних болести у одраслом периоду, као што су кардиоваскуларне и бубрежне болести, метаболички поремећаји (укључујући



неалкохолну масну болест јетре, метаболички синдром, дијабетес мелитус) и хроничне болести плућа [219-222]. Различити анимални модели су развијени са циљем проучавања ефеката које *FGR* има на развој органа и појаву системских болести [223-225]. Истраживања су показала да *FGR* утиче на практично све системе органа и да због тога условљава појаву болести током читавог живота [226,227].

### **1.7.1. Кардиоваскуларне болести које настају као последица застоја у расту плода**

Повезаност мање порођајне телесне тежине и повећаног ризика од развоја морталитета условљеног кардиоваскуларним или метаболичким поремећајима у одраслом добу уочена је 80-их година 20. века [228]. Крајем 90-их година прошлог века велике проспективне кохортне студије у Европи и САД-у су потврдиле снажну негативну повезаност између мале порођајне телесне тежине и учесталости хипертензије, коронарне болести и možданог удара [229]. Такође, показано је да мушкарци код којих је током интраутерусног развоја дошло до појаве *FGR*-а имају већи ризик за развој кардиоваскуларних болести у односу на жене са историјом *FGR*-а током интраутерусног развоја [229]. Појава *FGR*-а посебно је повезана са развојем хипертензивних поремећаја у одраслом добу. Претпоставља се да до појаве хипертензије у одраслом добу долази услед поремећене хемодинамике и срчаног ремоделовања које је условљено интраутерусним *FGR*-ом [230]. Ремоделовање срчаног мишића настало током интраутерусног развоја може током живота прогредирати све до појаве хипертензије, смањеног минутног волумена или исхемијске болести срца [230]. Претпоставка је да је *FGR*-ом индуковано ремоделовање срчаног мишића праћено смањеном активношћу митохондријалног респираторног ланца и повећаном експресијом нерепликативних маркера старења [231]. Још један маркер васкуларног ремоделовања чије се вредности могу пратити код особа са интраутерусним *FGR*-ом је однос дебљине интимае и медије аорте [229]. Веће вредности овог параметра по правилу су праћене повећаним ризиком од развоја хипертензије и других кардиоваскуларних болести [229]. Резултати неколико студија су показали да се код деце са интраутерусним *FGR*-ом могу уочити абнормалне вредности овог параметра већ током раног детињства [232-234]. Изгледа да оксидативни стрес има кључну улогу у програмирању развоја кардиоваскуларних болести код особа код којих је током интраутерусног развоја забележен *FGR* [229]. Ипак, поремаћаји срчане функције се са повећаном учесталошћу уочавају и код људи који су рођени као *SGA* [235].

### **1.7.2. Болести бубрега које настају као последица застоја у расту плода**

Резултати досадашњих студија су показали да су *LBW* и *SGA* повезани са повећаним ризиком од појаве хроничних болести бубрега у одраслом периоду [236-240]. Велика епидемиолошка студија спроведена у Норвешкој која је обухватила преко 2,6 милиона људи је показала да интраутерусни *FGR* повећава ризик од појаве хроничних болести бубрега до 50 године живота за 60-70% [241]. Показано је да *FGR* подједнако повећава ризик од појаве хроничних бубрежних болести у одраслој доби и код мушкараца и код жена, као и да су *LBW* и *FGR* значајнији фактори ризика за појаву адултне хроничне болести бубрега у односу на превремени порођај [241]. Према Бренеровој хипотези, ризик од појаве хипертензије и хроничних болести бубрега у одраслом периоду је негативно повезан са бројем нефрона на рођењу. Комплетно сазревање нефрона бубрега завршава се тек између 36. и 38. недеље трудноће, услед чега стања као што је превремени порођај (порођај пре 37. недеље гестације) могу да доведу до прекида нормалног сазревања бубрега [242]. Претпоставља се да *FGR* индукује промене у метаболичким путевима у којима је азот-моноксид (*NO*) главни медијатор, услед чега

долази до поремећаја васкуларног ендотела различитих органа, укључујући бубреге, чиме се може објаснити повезаност овог стања током трудноће и појаве хроничних бубрежних болести у адултном периоду [243]. Саветује се да мала телесна тежина плода на рођењу (*LBW* и/или *SGA*) треба да буде индикација за спровођење скрининга на реналне болести са циљем раног откривања особа са ризиком од развоја болести бубрега [244].

### **1.7.3. Болести јетре које настају као последица застоја у расту плода**

Неалкохолна масна болест јетре је најчешће обољење јетре које се среће код адолесцената и одраслих особа код којих је током интраутерусног развоја примећен *FGR* [229]. Истраживања су показала да је преваленција овог хепатичког поремећаја око 4 пута већа код деце током чијег интраутерусног развоја је дошло до појаве *FGR*-а у односу на децу чији интраутерусни развој није био праћен појавом *FGR*-а [245]. Студија спроведена у Финској је показала да *LBW* повећава ризик од појаве неалкохолне масне болести јетре у одраслом добу за 1,7 пута [246]. Такође, показано је да *FGR* изазван пренаталном хипоксијом повећава ризик од појаве неалкохолне масне болести јетре и у одраслом добу [247].

### **1.7.4. Метаболички поремећаји који настају као последица застоја у расту плода**

Истраживања су показала да су одрасле особе код којих је током интраутерусног развоја дошло до појаве *FGR*-а под повећаним ризиком од појаве инсулинске резистенције [229]. Ова веза између интраутерусног *FGR*-а и адултне инсулинске резистенције објашњава се тзв. хипотезом штедљивог фенотипа [248]. Наиме, верује се да неповољни услови који прате *FGR* доводе до активације ендокриних путева и регулаторних механизма који доводе до смањења лучења инсулина и развоја инсулинске резистенције [248]. Новорођенчад рођена након појаве *FGR*-а у трудноћи имају повећани ризик од појаве метаболичког синдрома касније у току живота [249-252]. Метаболички поремећаји су нарочито чести код деце, која се поред појаве *FGR*-а у трудноћи, роде пре 37. недеље гестације [253]. Оксидативни стрес је такође потенцијално објашњење повезаности *FGR*-а у трудноћи и каснијег развоја метаболичког поремећаја, будући да су код трудница код којих је регистрована појава *FGR*-а забележени смањени антиоксидативни капацитети [254,255]. Верује се да оксидативни стрес појачава ефекте матерналног недостатка микронутријената укључених у регулацију раста фетуса кроз епигенетску регулацију гена или хормонску адаптацију [256]. Истраживања спроведена на анималним моделима показала су и да је *FGR* повезан са смањеном пролиферацијом бета-ћелија панкреасних острваца [257].

Током *FGR*-а, масно ткиво се такође ненормално развија, тако да су деца која су претрпела *FGR* током трудноће такође под повећаним ризиком од појаве гојазности касније током живота. [258-261] Интересантно је да се код гојазних особа које су претрпеле појаву *FGR*-а у трудноћи може уочити хипертрофија, али не и хиперплазија адипоцита [262].

### **1.7.5. Болести плућа које настају као последица застоја у расту плода**

Све већи број доказа указује да поремећени раст фетуса изазива краткорочне и дугорочне структурне и функционалне последице на плућима [263,264]. Поремећена исхрана фетуса и недостатак кисеоника, обично повезани са *FGR*-ом, могу да модификују развој плућа у било којој фази (ембрионалној, псеудогландуларној, каналикуларној, сакуларној или алвеоларној), чинећи плућа рањивијима на постнаталне

инзулте [265]. Раније се сматрало да новорођенчад која су претрпела *FGR* у трудноћи имају зрелија плућа, услед интраутерусне изложености вишим нивоима гликокортикоида [266]. Међутим, клиничке студије су показале да су *SGA* новорођенчад под већим ризиком за развој неонаталног респираторног дистрес синдрома и бронхопулмоналне дисплазије у поређењу са бебама рођеним са порођајном тежином која је одговарајућа за гестациону старост [267,268]. Данас је *FGR* препознат као фактор ризика за бронхопулмоналну дисплазију и њене дугорочне последице, као што су астма и бронхиолитис [269-271]. Резултати студија су такође показали да новорођенчад која су претрпела *FGR* у трудноћи и новорођенчад са *LBW*-ом могу постићи слабији развој плућа у школском узрасту који се огледа нижим вредностима спирометријских параметара плућне функције у поређењу са децом рођеном са телесном тежином одговарајућом за гестацијску старост [272-274].

#### **1.7.6. Поремећаји имунског система који настају као последица застоја у расту плода**

Резултати недавних студија су показали да интраутерусни *FGR* утиче на развој и функцију имунског система новорођенчади [275,276]. Деца која су претрпела *FGR* током гестације показују повећану склоност инфекцијама [277], нарочито када је у питању неонатална сепса [27,278]. Показало се да је *FGR* повезан са значајним поремећајима у броју крвних ћелија и имунском одговору. Број *T* и *B* лимфоцита, неутрофила и нивои *IgG* антитела су нижи у крви пупчаника или тимусу новорођенчади који су претрпели *FGR* у трудноћи [279-281]. Резултати опсервационих студија су такође показали да су анатомске димензије тимуса ових новорођенчади значајно мање у поређењу са бебама рођеним из некомплицованих трудноћа [275]. Постоје докази који указују да је *FGR* проинфламаторно стање, слично прееклампсији, које може изазвати оштећења бројних органа у развоју [282,283]. Наиме, показало се да се код новорођенчади која су претрпела *FGR* у трудноћи у другој постнаталној недељи могу очекивати повишене концентрације проинфламаторних цитокина [284]. Сем тога, у серуму пупчане врпце новорођенчади која су претрпела *FGR* у трудноћи може се измерити повећана концентрација интерферона-гама, који је и предложен као неонатални маркер *FGR*-а [285].

#### **1.7.7. Неуролошки поремећаји који настају као последица застоја у расту плода**

Иако је познато да са појавом плаценталне инсуфицијенције и феталне хипоксије долази до активације компензаторних, хемодинамских механизма којима се одржава проток крви кроз мозак фетуса, јасно је да прерасподела минутног волумена у корист мозга није праћена потпуно неометаним и нормалним развојем овог органа [286]. Хемодинамско прилагођавање и редистрибуција можданог крвотока доводе до вазодилатације средње церебралне артерије, услед чега најпре долази до преференцијалне перфузије фронталног региона мозга, која представља рани одговор на хроничну хипоксију [287]. Преференцијални проток крви у фронтални регион повезан је са дефицитом у неуроразвојном понашању убрзо након рођења и са повећаном инциденцијом емоционалних и проблема са понашањем у 18. месецу живота [288,289]. Како се плацентална инсуфицијенција погоршава, перфузија се мења у корист базалних ганглија [287].

Бројне експерименталне и опсервационе епидемиолошке студије су показале да интраутерусни *FGR* изазива различите структурне и функционалне поремећаје феталног мозга [286]. Спектар можданих абнормалности повезаних са *FGR*-ом је

хетероген и првенствено условљен тежином плаценталне инсуфицијенције [290]. Неуролошке компликације индуковане *FGR*-ом видљиве су још током интраутерусног развоја [291] и манифестују се смањењем укупног броја можданих ћелија и специфичном рањивошћу сиве кортикалне масе која прати смањење укупног волумена мозга [292]. Новорођенчад код којих је током интраутерусног развоја детектован *FGR* имају мањи обим главе у односу на децу са нормалним интраутерусним развојем [292,293]. Мањи обим главе *SGA* новорођенчади одржава се и у школском и адолесцентском периоду [294,295]. Бројне студије су показале да *FGR* изазива смањење волумена у хипокампусу и малом мозгу, што указује да су ове мождане структуре нарочито осетљиве на хроничну хипоксију током периода убрзаног раста [293,296,297]. Субоптимални интраутерусни развој феталног мозга има дугорочне последице праћене дефицитима у укупном волумену мозга и интегритету беле масе, што се манифестује смањеним коефицијентом интелигенције и различитим когнитивним оштећењима која се могу срести касније током живота [298,299].

Структурна оштећења мозга изазвана интраутерусним *FGR*-ом праћена су значајним функционалним неуролошким дефицитима, који се манифестују у детињству и адолесценцији [286]. Истраживања су показала да бебе узраста од 7 месеци које су претрпеле интраутерусни *FGR* имају значајно лошије резултате у вежбама визуелног памћења и препознавања у поређењу са бебама истог узраста које су имале нормалан интраутерусни развој [300]. Вишеструке студије праћења развоја деце код којих је током трудноће дошло до развоја *FGR*-а указују да се код ове деце током детињства могу уочити различити дефицити у грубим и финим моторичким радњама, когницији, памћењу и академским способностима, као и различите неуропатолошке дисфункције које обухватају слабију пажњу, хиперактивност и поремећаје расположења [301-305].

## **1.8. Управљање трудноћама компликованим застојем у расту плода**

Управљање трудноћама компликованим *FGR*-ом треба да буде индивидуализовано у зависности од примарног узрока који је довео до настанка *FGR*-а, очекиване прогнозе, гестацијске старости фетуса и очекивања родитеља [13]. У савременој медицини не постоји ефикасан антенатални третман за дисфункцију плаценте и зато је од пресудног значаја да се након дијагностиковања *FGR*-а успостави појачани фетални надзор [13]. Показало се да је перинатални исход трудноћа компликованих *FGR*-ом побољшан када се стање труднице и фетуса прати на одељењу за феталну медицину и неонатологију [306]. Примарни циљ појачаног феталног мониторинга у трудноћама компликованим *FGR*-ом јесте превенција мртворођености [13]. Да би се постигао тај циљ, потребно је спроводити одговарајуће тестове који треба да помогну у откривању евентуалних фактора који фаворизују започињање порођаја пре него што је достигнут жељени временски праг. Адекватно управљање трудноћом која је компликована *FGR*-ом подразумева проналажење идеалног времена за порођај, како би се с једне стране избегла појава мртворођености која се може јавити у случају закаснелог порођаја, али и како би се с друге стране избегао развој краткорочних и дугорочних компликација које се могу јавити у случају претерано ране индукције порођаја. Тестови који се спроводе у оквиру мониторинга трудноћа компликованих *FGR*-ом укључују праћење феталних покрета, кардиотокографију, ултразвучно одређивање запремине амнионске течности и феталне активности и доплер ултразвук феталне венске и артеријске циркулације [13].

Фетална активност се успоставља у првом триместру трудноће и интензивира се током трудноће. Прогресивна фетална хипоксемија која се јавља у оквиру *FGR*-а је праћена смањењем феталне активности коју мајка најбоље може уочити када лежи и

концентрисано броји феталне покрете [307]. Уколико мајка детектује мање од 10 феталних покрета током 2 сата фокусираног бројања сматра се да постоји смањена покретљивост фетуса [308]. С обзиром да је у питању једноставна и јефтина метода, препоручује се да се бројање феталних покрета користи као допунска метода у оквиру појачаног феталног мониторинга у трудноћама компликованим *FGR*-ом [13].

Праћење срчане фреквенције фетуса се универзално препоручује за праћење трудноћа компликованих *FGR*-ом [15,309,310]. Антенатална кардиотокографија се може спровести самостално или у комбинацији са мерењем запремине амнионске течности [13]. Нормална фетална срчана фреквенција се креће у распону од 110 до 160 откуцаја у минути, при чему се број откуцаја смањује како трудноћа напредује. Периодична убрзања феталне срчане фреквенције се могу детектовати већ на почетку другог триместра и повећавају се по интензитету и дужини трајања током трудноће. Ова убрзања феталне срчане фреквенције се обично поклапају са феталним покретима. Периодично убрзање феталне срчане фреквенције се дефинише као повећање срчане фреквенције од најмање 15 откуцаја у минути током најмање 15 секунди трајања у односу на почетну срчану фреквенцију. Нерективни образац срчане фреквенције карактерише се одсуством убрзања срчаног рада током периода посматрања од 40 минута. Патолошки обрасци срчане фреквенције настали услед хипоксије се, поред нерективности, могу карактерисати и смањеном варијабилношћу [13]. Смањена варијабилност обрасца феталног срчаног рада је много јачи предиктор хипоксије централног нервног система фетуса у односу на нерективност. Образац феталне срчане фреквенције одражава феталну оксигенацију и ацидобазни статус у време евалуације, али не предвиђа погоршање *FGR*-а [13].

Светска удружења гинеколога и акушера не препоручују самосталну примену дијагностичког теста мерења запремине амнионске течности приликом доношења важних одлука везаних за управљање трудноћама компликованим *FGR*-ом [13]. Смањење запремине амнионске течности (олигохидроамнион) може да настане као последица феталне олигурије која се јавља као одговор на прогресивну дисфункцију плаценте и хипоксију, али се олигохидроамнион може јавити и као последица руптуре мембрана [34,311,312].

Доплер умбиликалних артерија се универзално препоручује за праћење свих трудноћа компликованих *FGR*-ом, једном на сваких 7-14 дана, а у случају патолошких налаза и чешће [13], јер се на овај начин може проценити хемодинамски аспект дисфункције плаценте [15,16,313].

Доплер средње церебралне артерије фетуса се саветује за праћење трудноћа компликованих *FGR*-ом са касним почетком [13]. Овај дијагностички тест нарочито важну улогу има у процени перинаталног ризика код трудница са нормалним доплером умбиликалних артерија [314,315], јер се кардиоваскуларно погоршање код *FGR*-а са касним почетком карактерише абнормалним доплером средње церебралне артерије [13].

Оптимална учесталост праћења *FGR*-а није прецизирана. Ипак, познато је да је потребна комбинована примена више различитих тестова, како би се тачно одредио ацидо-базни статус фетуса и како би се омогућило предвиђање будућег погоршања [13].

### 1.8.1. Одређивање термина порођаја у трудноћама компликованим застојем у расту плода

Одређивање оптималног термина порођаја у трудноћама компликованим *FGR*-ом условљено је гестацијском старошћу фетуса, тежином *FGR*-а, резултатима тестова који се користе за мониторинг оваквих фетуса и појединим факторима мајке као што је прееклампсија. Циљ треба да буде постизање максималне могуће зрелости и раста фетуса уз минимални ризик од појаве неонаталне смртности и краткорочних и дугорочних последица [13]. Истраживања су показала да сваки продужени дан трудноће у у периоду од 24. до 28. недеље трудноће доводи до процењеног смањења неонаталне смртности од 2%, као и великих неонаталних компликација укључујући бронхопулмоналну дисплазију, интравентрикуларно крварење високог степена и некротизирајући ентероколитис [13]. Између 28. и 30. недеље трудноће, дневни пораст преживљавања приближно износи 0,7% [13]. Након 30. недеље, стопе неонаталног преживљавања прелазе 90% [13]. Такође, забележено је значајно смањење учесталости великих неонаталних компликација са приближно 35% у 30. недељи на мање од 10% у 34. недељи [13]. Показало се да фетуси са *FGR*-ом рођени пре 30. недеље гестације имају 3 пута већу стопу развојних аномалија и 8 пута већу учесталост церебралне парализе [290,316]. С друге стране, у случају порођаја након 38. недеље трудноће, ризик од мртворођености *FGR* фетуса се удвостручава сваке наредне недеље [317,318]. У случају умереног *FGR*-а (*EFW* између 3. и 9. центила) без додатних абнормалности уочених ултразвучним доплер тестовима, саветује се спровођење порођаја између 37. и 39. недеље трудноће [13]. С друге стране, када је у питању тежак облик *FGR*-а (*EFW* испод 3. центила предвиђене тежине) без додатних абнормалности на доплер тестовима, порођај треба спровести у периоду између 36. и 38. недеље трудноће [13]. Ранија индукција порођаја (између 34. и 37. недеље гестације) саветује се за случајеве *FGR*-а са раним абнормалним налазима доплер тестова или умереним удруженим поремећајима, као што су олигохидроамнион или умерена прееклампсија [13]. У случају утврђивања изостанка енд-дијастолног протока у умбиликалним артеријама саветује се индукција порођаја пре 32. недеље трудноће [13].

### 1.8.2. Фармакотерапија застоја у расту плода

За сада нема одобрених лекова који се могу користити у лечењу стања као што је интраутерусни *FGR* [13].

Евентуална ефикасност антенаталне кортикостероидне терапије доводи се у питање с обзиром да резултати неких студија указују на повишене вредности ендогеног кортизола код *FGR* фетуса у поређењу са фетусима који су имали нормалан интраутерусни развој [319-322].

Познато је да је примена магнезијум-сулфата код жена са ризиком од превременог порођаја праћена значајним неуропротективним дејством, уз смањење перинаталног морталитета и учесталости церебралне парализе и грубих поремећаја моторике [323,324]. Магнезијум-сулфат смањује ниво интрацелуларног калцијума, стабилизује крвни притисак, нормализује церебрални крвоток, блокира ексцитаторне неуротрансмитере и поседује антиинфламаторна и антиоксидативна својства [325]. Ипак, за сада не постоје докази који говоре у прилог, али ни против препоруке да се препарати магнезијум-сулфата користе код жена са ризиком од превременог порођаја и сумњом на *FGR* [326].

## 2. Циљеви и хипотезе студије

### 2.1. Циљеви студије

1. Открити у којој фази трудноће најчешће долази до појаве интраутериног застоја у расту плода.
2. Испитати повезаност између појаве *FGR* током трудноће и развоја *SGA* плода.
3. Идентификовати факторе који утичу на појаву *FGR* и *SGA* и квантификовати јачину њиховог утицаја.

### 2.2. Хипотезе студије

1. До појаве интраутериног застоја у расту плода најчешће долази током трећег триместра трудноће.
2. Појава *FGR* у било ком тренутку у трудноћи повећава ризик од развоја *SGA* плода.
2. Пушење у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
3. Хипертензија у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
4. Тромбофилија у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
5. Примена блокатора калцијумских канала у трудноћи повећава ризик за појаву *FGR* и *SGA* плода.
6. Примена кортикостероида у трудноћи повезана је са повећаним ризиком од појаве *FGR* и *SGA* плода.
7. Примена антибиотика у трудноћи повезана је са повећаним ризиком од појаве *FGR* и *SGA* плода.
8. Исхрана богата воћем и поврћем у трудноћи смањује ризик од појаве *FGR* и *SGA* плода.
9. Исхрана богата намирницама из групе меса, рибе или јаја смањује ризик од појаве *FGR* и *SGA* плода.

### 3. Материјал и метод

#### 3.1. Врста студије

Методе аналитичке, ретроспективно-проспективне (бидирекционе) кохортне студије коришћене су приликом спровођења овог истраживања.

#### 3.2. Истраживачка популација

Наша истраживачка популација била је састављена од трудница код којих је контрола и праћање трудноће вршено у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу (УКЦК). Труднице су регрутоване за време њихових редовних гинеколошких прегледа на Клиници за гинекологију и акушерство УКЦК у периоду од 29. септембра 2020. године до 13. октобра 2021. године. Испитанице су у студију укључиване на основу добровољног пристанка, узетог након детаљног упознавања са принципима, циљевима и значајем студије, усменим и писменим путем, као и накнадног потписивања писане сагласности за учешће у студији. Истраживање је започето након што је добијена сагласност Етичког одбора УКЦК (број одлуке 01/20-661).

**Укључујући критеријуми** за учествовање у студији били су:

1. Потврђена трудноћа код испитанице од стране специјалисте гинекологије (биохемијским и/или ултразвучним прегледом)
2. Старост труднице од најмање 18 година
3. Спровођење првог контролног ултразвучног прегледа труднице у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу у току првог триместра трудноће (до краја 12. гестационе недеље)
4. Писани информисани пристанак за учествовање у студији

**Искључујући критеријуми** били су:

1. Старост труднице мања од 18 година
2. Потврђен висок ризик за генетске аномалије плода (Даунов синдром, Едвардсов синдром, и друге хромозомске аберације плода) комбинацијом ултразвучног и биохемијског прегледа (*double-test*) у току 12. недеље трудноће
3. Функционална неписменост труднице
4. Труднице које не говоре српски језик

Узорак трудница одговарајућих карактеристика дефинисаних укључујућим и искључујућим критеријумима и адекватне величине формиран је по принципу “згодног” узорка консекутивног карактера.

#### 3.3. Варијабле које су мерене у истраживању

У оквиру овог истраживања дефинисане су и мерене следеће зависне варијабле:

- Интраутерини степен развоја плода- Ова варијабла је мерена кроз процењену телесну тежину плода (*estimated fetal weight- EFW*) на ултразвучном прегледу, након чега је она анализирана употребом стандардних перцентуалних кривуља прилагођених гестацијској старости и полу фетуса. За израчунавање *EFW* најпре су ултразвучно одређиване вредности анатомских параметара развоја фетуса- *AC*, *HC*, *FL* и *BPD*, да би након тога *EFW* била израчуната употребом следећих формула [327]:



**Хадлок 1 формула:**  $EFW (g) = 10^{(1,3596 + 0,0064 \times HC + 0,0424 \times AC + 0,174 \times FL + 0,00061 \times BPD \times AC - 0,00386 \times AC \times FL)}$

**Хадлок 3 формула:**  $EFW (g) = 10^{(1,335 - 0,0034 \times AC \times FL + 0,0316 \times BPD + 0,0457 \times AC + 0,1623 \times FL)}$

**Хадлок 4 формула:**  $EFW (g) = 10^{(1,326 - 0,00326 \times AC \times FL + 0,0107 \times HC + 0,0438 \times AC + 0,158 \times FL)}$

Фетуси чија се *EFW* налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној гестацијској старости и полу фетуса сврставани су у групу са нормалним развојем, док су фетуси са *EFW* мањом од 10. центила на перцентуалној кривуљи били означени као *FGR* [15]. Такође, за процену степена развоја фетуса у близаначкој трудноћи коришћени су графикони раста прилагођени за процену раста близанаца. Ова зависна варијабла је мерена најмање по једном у току другог и трећег триместра. Други триместар трудноће је подразумевао период између 14. и 26. недеље гестације, док је трећи триместар обухватао период од 27. недеље трудноће до порођаја.

- Степен развоја плода на порођају- Новорођенчад чија се порођајна тежина налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној старости плода на порођају и полу сврставани су у групу са нормалним развојем, док је новорођенчад са тежином мањом од 10. центила на перцентуалној кривуљи означавана као *SGA* [15].
- Телесна тежина плода на рођењу
- Телесна дужина плода на рођењу
- Обим главе плода на рођењу

У овом истраживању испитиван је утицај следећих **независних варијабли** на исходе од интереса:

- Квалитет и разноврсност исхране током трудноће. Ова варијабла је мерена помоћу *Balkan Food Quality and Diversity in Pregnancy Questionnaire-18 (BFQDPQ-18)* упитника [328], који је посебно дизајниран за потребе овог истраживања. Упитник се састоји од укупно 18 питања са понуђеним одговорима по принципу петостепене Ликертове скале (“сасвим се не слажем”, “делимично се не слажем”, “нити се слажем, нити се не слажем”, “делимично се слажем” и “сасвим се слажем”). У истраживању у оквиру којег је тестирана поузданост новог упитника, *BFQDPQ-18* упитник је показао добру унутрашњу повезаност (конзистенцију) и психометријске карактеристике [328].
- Употреба лекова током трудноће. Испитивана је употреба различитих витамина, минерала, осталих дијететских суплемената и лекова током трудноће, са посебним освртом на употребу антихипертензива, антиепилептика, антидепресива, седатива, антикоагулантних лекова, антибиотика, антимикотика, кортикостероида и осталих група лекова. Подаци су прикупљани како ретроспективно, тако и проспективно, увидом у медицинску документацију трудница и њиховим интервјуисањем помоћу посебног упитника. Такође, накнадно је извршена класификација лекова које су труднице користиле током гестације према степену ризика по плод у складу са смерницама америчког регулаторног тела за храну и лекове (*Food and Drug Administration- FDA*) [329]. Према овим смерницама, сваки лек се на основу присуства или одсуства

података о безбедности његове употребе током трудноће може сврстати у једну од 5 група:

- Група *A*- лекови за које у добро контролисаним клиничким студијама није показано да поседују штетно дејство на фетус
  - Група *B*- лекови за које није показано да поседују штетно дејство на фетус у анималним студијама док клиничке студије на трудницама нису спроведене, или лекови за које је у анималним студијама показано да поседују штетно дејство на фетус, али штетно дејство по фетус није откривено у контролисаним клиничким студијама
  - Група *C*- лекови за које је показано да поседују штетно дејство на фетус у анималним студијама док клиничке студије на трудницама нису спроведене, или лекови за које безбедност употребе током гестације није испитана нити у анималним нити у клиничким студијама
  - Група *D*- лекови за које на основу резултата контролисаних клиничких студија на трудницама постоје докази о штетном дејству на фетус, али се ови лекови могу применити у ситуацијама када је ризик од ускраћивања од терапије већи
  - Група *X*- лекови апсолутно контраиндиковани за примену у трудноћи.
- Аномалије и малформације утеруса и плаценте (малформације утеруса, субхорионални хематом, плацентални мозаицизам и друге аномалије и малформације). Подаци о присуству поменутих аномалија добијани су увидом у медицинску документацију трудница.
  - Коморбидитети (дијабетес мелитус, хипертензија, тахикардија и друге аритмије, анемија, тромбофилија, епилепсија, гојазност, присуство инфекција урогениталног тракта и других хроничних и акутних болести). Подаци о присуству поменутих придружених болести прикупљани су увидом у медицинску документацију трудница.

Утицај следећих **збуњујућих варијабли** на независне и зависне варијабле је праћен током овог истраживања:

- Социо-демографске карактеристике трудница: старост, степен образовања, место становања, број претходних порођаја, број претходних побачаја. Подаци о поменутих социо-демографским карактеристикама трудница прикупљани су интервјуисањем трудница помоћу посебног упитника и увидом у њихову медицинску документацију.
- Пол фетуса. Пол фетуса је иницијално одређиван током редовних ултразвучних прегледа трудница, да би увидом у медицинску документацију трудница након порођаја био и дефинитивно потврђиван.
- Супституциона терапија гвожђем. Подаци о употреби препарата гвожђа током гестације прикупљани су интервјуисањем трудница помоћу посебног упитника и увидом у њихову медицинску документацију.
- Животне навике трудница: пушење, конзумирање алкохола и психоактивних супстанци. Подаци који се односе на поменуте животне навике трудница су прикупљани помоћу посебног упитника.
- Лабораторијски параметри: комплетна крвна слика, вредности серумског албумина, гвожђа, укупног билирубина, урее, креатинина. Подаци о

вредностима наведених лабораторијских параметара трудница током гестације прикупљани су увидом у доступну медицинску документацију.

- Термин порођаја. Према термину порођаја, новорођенчад су класификована у једну од 5 група према смерницама америчког колеџа акушера и гинеколога (*American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG*) [330]:
  - Превремено рођена новорођенчад (недоношчад)- рођена до 36 6/7 недеље гестације
  - Рано рођена новорођенчад- рођена у периоду између 37 0/7 и 38 6/7 недеље гестације
  - Новорођенчад рођена у пуном термину- рођена у периоду између 39 0/7 и 40 6/7 недеље гестације
  - Новорођенчад рођена у касном термину- рођена у периоду између 41 0/7 и 41 6/7 недеље гестације
  - Новорођенчад рођена после термина- рођена од 42 0/7 недеље гестације и касније
- Облик трудноће: број претходних порођаја (нулипаритет, примипаритет, плурипаритет), број фетуса (једноплодна или вишеструка гестација), пут зачећа (коитална трудноћа, трудноћа индукована *in vitro* фертилизацијом, инсеминацијом или другим методама вештачке оплодње). Наведени подаци су прикупљани увидом у медицинску документацију трудница и помоћу посебно осмишљеног упитника.

### 3.4. Снага студије и величина узорка

Прорачун за потребну величину узорка направљен је употребом *G power* софтвера, коришћењем теста *Proportions: Difference between two independent proportions, z-test*, за дефинисану снагу студије ( $P$ ) од 80% и вероватноћу статистичке грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 5%. Као варијабла за израчунавање потребне величине узорка употребљена је зависна варијабла- степен развоја плода према утицају независне варијабле пушење. Вредности за  $p1$  и  $p2$  пронађени су литературно у студији *Mitchell et al.* [331], где је показано да су 33,6% трудница чија су деца рођена као *SGA* биле пушачи ( $p2=0.336$ ), док је проценат пушача у групи трудница чија су деца рођена са телесном тежином која је била адекватна за гестацијску старост и пол износио 19,5 ( $p1=0,195$ ). Израчуната укупна величина узорка применом ових параметара износи 242 труднице. Ипак, с обзиром на циљеве и потенцијални клинички значај истраживања, за потребе студије је регрутовано 320 трудница.

### 3.5. Статистичка обрада резултата

Дескриптивна и аналитичка обрада података спроведена је применом *SPSS* статистичког софтвера, верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*).

У оквиру дескриптивне анализе континуалних варијабли најпре је тестирана нормалност расподеле. У случају да је показано да је расподела нормална, континуалне варијабле су приказиване у форми средњих вредности са стандардним девијацијама, док су медијана и интерквartilни опсег (или максималне и минималне вредности) коришћени за описивање континуалних варијабли када расподела није била нормална. Такође, због свеобухватнијег приказивања резултата, за приказивање појединих континуалних варијабли коришћена је комбинација поменутих мера централне тенденције- средње вредности и медијане. С друге стране, учесталост (%) и релативни бројеви су коришћени за презентовање категоријских варијабли.

У оквиру аналитичке анализе података, методе униваријантне и мултиваријанте логистичке регресије су коришћене како би се испитао утицај независних и збуњујућих варијабли на зависне варијабле (исходе) дихотомног карактера: интраутерини степен развоја плода и степен развоја плода на рођењу. Такође, поменуте методе логистичке регресије су коришћене и како би се испитале потенцијалне интеракције између варијабли за које је претходно показано да поседују статистички значајан утицај на зависне варијабле. Као мера јачине повезаности, коришћен је сиров (униваријантна логистичка регресија) и прилагођени (мултиваријантна логистичка регресија) однос шанси (*Odds Ratio- OR*) са одговарајућим 95% интервалом поверења. Вредност вероватноће нулте хипотезе мања од 5% указивала је на постојање статистичке значајности. С друге стране, вредности *OR* веће од 3, чији 95% интервал поверења не обухвата вредност 1, указивале су нам на клинички значајну повезаност исхода са независним и збуњујућим варијаблама.

Утицај различитих независних и збуњујућих варијабли на континуалне зависне варијабле (телесна тежина плода на рођењу, телесна дужина плода на рођењу и обим главе плода на рођењу) испитиван је методом хијерархијске мултипле линеарне регресије. Анализа варијансе (*F*) и проценат објашњене варијабилности исхода ( $R^2$ ) коришћени су за процену статистичке валидности регресије, док је коефицијент *B* коришћен за процену утицаја појединачних фактора ризика на зависне континуалне варијабле од интереса.

## 4. Резултати

### 4.1. Социо-демографске и клиничке карактеристике трудница

У студију је укључено 320 трудница. Основне социо-демографске и клиничке карактеристике трудница приказане су у Табели 4.

Табела 4. Социо-демографске и клиничке карактеристике трудница

<b>Варијабла</b>	<b>Средња вредност ± стандардна девијација; медијана (минимум-максимум) или учесталост (%)</b>
<b>Старост</b>	30,35 ± 5,50; 30,0 (18-46)
<b>Место становања</b>	
Урбана подручја	227 (70,9%)
Рурална подручја	90 (28,1%)
Непознато	3 (0,9%)
<b>Ниво образовања</b>	
Основна школа	17 (5,3%)
Средња школа	160 (50,0%)
Виша или висока школа	139 (43,5%)
Непознато	4 (1,3%)
<b>Телесна висина (cm)</b>	168,11 ± 6,89; 168,00 (150,00-188,00)
<b>Животне навике (током трудноће)</b>	
Пушење	64 (20,0%)
Конзумирање алкохола	2 (0,6%)
<b>Начин зачећа</b>	
Коитални	304 (95,0%)
<i>In vitro</i> фертилизација	16 (5,0%)
<b>Број фетуса</b>	
Монофетална трудноћа	308 (96,3%)
Близаначка трудноћа	12 (3,7%)
<b>Број претходних порођаја</b>	
0 (примигривида)	191 (59,7%)
1	82 (25,6%)
2	32 (10,0%)
3	13 (4,1%)
4	1 (0,3%)
5	1 (0,3%)
<b>Број претходних побачаја</b>	
0	248 (77,5%)
1	54 (16,9%)
2	13 (4,1%)
3	5 (1,6%)

#### 4.1.1. Поремећаји гестације

Када су у питању поремећаји који се односе на гестацију, претећи превремени порођај је дијагностикован код 21 труднице (6,6%), док је дијагноза претерминске превремене руптуре плодових овојака (*PPROM*) постављена код 3 труднице (0,9%) обухваћене овим истраживањем. Поремећаје у количини амнионске течности имало је 18 трудница (5,6%), при чему је олигохидроамнион дијагностикован код 10 трудница (3,1%), док је полихидроамнион имало 8 трудница (2,5%). Различите форме утерусних и/или плаценталних аномалија дијагностиковане су код 14 трудница (4,4%).

#### 4.1.2. Придружене болести

Већина наших трудница ( $n=241$ ; 75,3%) имала је најмање 1 не-гинеколошку болест током гестације, док код 79 трудница (24,7%) није дијагностикована ниједна не-гинеколошка придружена болест. Приказ најчешће дијагностикованих не-гинеколошких коморбидитета код трудница обухваћених овим истраживањем дат је у Табели 5.

Табела 5. Придружене не-гинеколошке болести трудница

Болест	Учесталост (%)
Гојазност	46 (14,3%)
Венски варикозитети	14 (4,4%)
Трауме/фрактуре	1 (0,3%)
Хиперинсулинемија	7 (2,2%)
Дијабетес мелитус	36 (11,3%)
Епилепсија	5 (1,6%)
Анксиозност	1 (0,3%)
Тромбофилија	71 (22,2%)
Тромбоцитопенија	5 (1,6%)
Хипертензија	59 (18,4%)
Протеинурија	34 (10,6%)
Прееклампсија	4 (1,3%)
Тахикардија	18 (5,6%)
Анемија	39 (12,2%)
Аритмија	2 (0,6%)
Хипотиреоидизам	31 (9,7%)
Хашимотов тиреоидитис	4 (1,3%)
Астма	2 (0,6%)
Ренални поремећаји	3 (0,9%)
Циститис	18 (5,6%)
Колпитис	61 (19,1%)
Хепатитис Б	1 (0,3%)
Остале инфекције	46 (14,4%)

### 4.1.3. Употреба суплемената и лекова

Просечан број лекова укључујући витамине и минерале које су узимала труднице обухваћене овим истраживањем током гестације био је  $4,50 \pm 3,28$ . С друге стране, уколико се посматра употреба лекова без витамина, минерала и осталих суплемената, труднице укључене у ову студију су користиле просечно  $2,22 \pm 2,22$  лекова. Када је у питању ризик од штетног деловања лекова на плод, најмање 1 лек из групе *A* према *FDA* класификацији лекова користиле су 83 труднице (25,9%), њих 220 (68,8%) је користило 1 или више лекова из групе *B*, 120 (37,5%) трудница је користило лекове из групе *C*, док је 28 трудница (8,8%) узимало лекове из групе *D* према *FDA* класификацији лекова. Приказ најчешће коришћених лекова и суплемената од стране трудница обухваћених овим истраживањем дат је у Табели 6.

Табела 6. Најчешће коришћени лекови и суплементи од стране трудница

Лек	Учесталост (%)
<b>Лекови</b>	
Препарати инсулина	14 (4,4%)
Орални антидијабетици	12 (3,8%)
Прогестерон	90 (28,1%)
Антиепилептици	5 (1,6%)
Седативи	20 (6,3%)
Антибиотици	111 (34,7%)
Антимикотици	53 (16,6%)
Блокатори калцијумских канала	56 (17,5%)
Метилдопа	51 (15,9%)
Антикоагулантни лекови	77 (24,1%)
Левотироксин	32 (10,0%)
Кортикостероиди	38 (11,9%)
Парацетамол	10 (3,1%)
Аспирин	6 (1,9%)
Инхибитори протонске пумпе	6 (1,9%)
<b>Витамини</b>	
Фолна киселина	320 (100%)
Витамин <i>B6</i>	36 (11,3%)
Витамин <i>C</i>	73 (22,8%)
Витамин <i>D</i>	33 (10,3%)
Витамин <i>E</i>	30 (9,4%)
Витамин <i>K</i>	6 (1,9%)
<b>Минерали</b>	
Гвожђе	112 (35,0%)
Магнезијум	67 (20,9%)
Калцијум	14 (4,4%)
<b>Остали суплементи</b>	
Алфа липоинска киселина	36 (11,3%)

### 4.1.4. Квалитет и разноврсност исхране трудница

Квалитет и разноврсност исхране трудница током гестације у овом истраживању је процењиван помоћу *BFQDPQ-18* упитника. Просечна вредност скорa износила је 72,79

$\pm 11,27$ . Најнижа забележена вредност скорa износила је 21, док је највиша вредност скорa била 90. Средње вредности и стандардне девијације одговора на свако од 18 појединачних питања приказане су у Табели 7.

Табела 7. Процењени квалитет и разноврсност исхране трудница током гестације

Питање	Средња вредност $\pm$ стандардна девијација
Од како сам у другом стању сваког дана имам три редовна оброка.	4,28 $\pm$ 1,24
Сваког дана исхраном уносим одређену количину намирница из групе житарица.	3,86 $\pm$ 1,28
Сваког дана исхраном уносим одређену количину намирница из групе кртола и корења.	3,53 $\pm$ 1,31
Сваког дана уносим одређену количину намирница из групе махунарки.	3,16 $\pm$ 1,30
Сваког дана уносим одређену количину намирница из групе меса, рибе или јаја.	4,39 $\pm$ 1,06
Сваког дана исхраном уносим одређену количину намирница из групе млека и млечних производа.	4,55 $\pm$ 0,97
Сваког дана исхраном уносим одређену количину воћа.	4,61 $\pm$ 0,94
Сваког дана исхраном уносим одређену количину цитрусног воћа.	3,97 $\pm$ 1,23
Сваког дана исхраном уносим одређену количину орашастих плодова.	3,39 $\pm$ 1,34
Сваког дана исхраном уносим одређену количину поврћа.	4,49 $\pm$ 0,98
Сваког дана исхраном уносим одређену количину зеленог поврћа.	3,92 $\pm$ 1,13
Сваког дана исхраном уносим одређену количину шећера.	3,62 $\pm$ 1,38
Сваког дана исхраном уносим одређену количину масти или уља.	4,11 $\pm$ 0,80
Сваког дана уносим довољну количину течности.	4,62 $\pm$ 0,84
Немам никаквих тегоба у погледу варења хране.	4,06 $\pm$ 1,32
Сматрам да се сасвим добро храним у току трудноће.	4,07 $\pm$ 1,00
Добијам на тежини током трудноће тачно онолико колико лекари препоручују.	3,85 $\pm$ 1,30
Храним се тако да ме не мучи глад.	4,31 $\pm$ 1,11

#### 4.2. Клиничке и антропометријске карактеристике новорођенчади

Истраживање је обухватило укупно 332 новорођенчади, будући да је било 12 парова близанаца. Основне карактеристике новорођенчади приказане су у Табели 8.



Табела 8. Основне клиничке и антропометријске карактеристике новорођенчади

<b>Варијабла</b>	<b>Средња вредност ± стандардна девијација; медијана (минимум-максимум) или учесталост (%)</b>
<b>Пол</b>	
Мушки	181 (54,5%)
Женски	151 (45,5%)
<b>Термин порођаја</b>	
Претермински порођај (до 36 6/7 недеље гестације)	60 (18,1%)
Рани термин (од 37 0/7 недеље гестације до 38 6/7 недеље гестације)	88 (26,5%)
Пуни термин (од 39 0/7 недеље гестације до 40 6/7 недеље гестације)	151 (45,5%)
Касни термин (од 41 0/7 недеље гестације до 41 6/7 недеље гестације)	30 (9,0%)
Посттермински порођај (од 42 0/7 недеље гестације и надале)	3 (0,9%)
<b>Apgar скор (у првом минуту)</b>	
10	39 (11,7%)
9	219 (66,0%)
8	52 (15,7%)
7	14 (4,2%)
≤6	8 (2,4%)
<b>Телесна тежина (g)</b>	3222,32 ± 679,31; 3300,00 (990,00-4790,00)
<b>Телесна дужина (cm)</b>	48,67 ± 3,46 49,00 (35,00-59,00)
<b>Обим главе (cm)</b>	34,23 ± 2,04 34,00 (25,00-39,00)

### 4.3. Интраутерини развој плода у другом триместру трудноће

#### 4.3.1. Мерење анатомских (биометријских) параметара раста фетуса

Просечан број ултразвучних мерења у другом триместру био је  $1,73 \pm 0,90$ . У Табели 9 приказане су вредности анатомских параметара развоја фетуса за сваку појединачну недељу гестације током другог триместра трудноће.

Табела 9. Вредности анатомских параметара развоја фетуса у другом триместру трудноће

Недеља гестације	Број фетуса код којих је спроведено мерење	АС (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	FL (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	НС (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	ВРD (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )
14.	9	87,4 ± 7,7 (75,0 - 97,0)	15,8 ± 2,3 (13,0 - 19,0)	103,4 ± 10,3 (82,5 - 116,0)	28,0 ± 3,0 (22,7 - 32,0)
15.	18	94,7 ± 14,2 (51,1 - 125,0)	18,2 ± 2,6 (14,0 - 25,6)	112,2 ± 6,3 (103,0 - 124,0)	30,9 ± 2,6 (27,0 - 38,6)
16.	27	106,1 ± 14,0 (85,0 - 155,7)	20,6 ± 4,1 (15,0 - 35,7)	124,7 ± 9,4 (107,0 - 145,0)	35,1 ± 4,5 (28,0 - 50,9)
17.	34	114,4 ± 7,4 (101,0 - 130,9)	22,8 ± 1,9 (19,0 - 27,0)	135,8 ± 13,4 (119,0 - 198,0)	37,4 ± 2,3 (34,0 - 43,2)
18.	53	122,4 ± 10,6 (84,0 - 149,0)	25,6 ± 2,5 (19,5 - 31,0)	145,7 ± 14,4 (104,0 - 181,0)	40,4 ± 3,3 (32,0 - 48,0)
19.	63	137,1 ± 10,6 (109,0 - 164,0)	29,2 ± 2,4 (22,0 - 34,3)	159,1 ± 9,3 (126,0 - 178,3)	43,8 ± 2,7 (33,0 - 49,0)
20.	49	148,2 ± 12,6 (117,0 - 207,3)	32,2 ± 3,4 (25,10 - 46,6)	171,1 ± 7,9 (151,3 - 192,0)	47,6 ± 4,4 (40,2 - 65)
21.	56	157,7 ± 10,6 (129,3 - 183,0)	34,3 ± 3,1 (19,0 - 41,0)	180,3 ± 11,3 (143,0 - 207,0)	50,2 ± 2,8 (40,8 - 57,0)
22.	48	169,2 ± 9,8 (144,7 - 203,0)	37,7 ± 4,3 (33,0 - 62,0)	192,8 ± 11,4 (164,0 - 214,8)	52,6 ± 3,3 (40,0 - 59,0)
23.	48	181,4 ± 12,1 (144,0 - 210,0)	40,6 ± 2,7 (32,0 - 48,0)	207,1 ± 9,8 (168,0 - 229,0)	56,2 ± 3,3 (47,0-64,0)
24.	38	190,0 ± 15,1 (144,4 - 224,0)	42,1 ± 3,6 (29,2 - 46,5)	213,6 ± 13,0 (166,3 - 238,0)	58,5 ± 3,8 (43,7 - 67,0)
25.	46	198,5 ± 31,8 (188,0-238,0)	44,4 ± 6,9 (39,1 - 51,0)	222,7 ± 32,4 (209,0 - 259,0)	61,4 ± 9,1 (57,0 - 71,0)
26.	36	214,6 ± 22,7 (122,0 - 265,0)	52,3 ± 28,9 (40,0 - 222,0)	237,6 ± 10,4 (213,0 - 266,0)	65,4 ± 3,6 (58,0 - 73,0)

<sup>1</sup>СВ-средња вредност; <sup>2</sup>СД-стандардна девијација; <sup>3</sup>Мин-минимум; <sup>4</sup>Макс-максимум

Најмање 1 абнормална вредност АС-а (вредност испод 10. центила предвиђене вредности за одговарајућу гестацијску недељу) регистрована је код 67 фетуса (20,2%) током другог триместра трудноће, док је код 57 фетуса (17,2%) забележена најмање 1 вредност FL-а испод 10. центила предвиђене вредности за одговарајућу гестацијску недељу. Када је у питању обим главе фетуса, барем 1 вредност НС-а испод 10. центила предвиђене вредности за одговарајућу гестацијску недељу регистрована је код 66 фетуса (19,9%) током другог триместра трудноће. Коначно, у овом периоду трудноће, абнормалне вредности ВРD-а измерене су код 35 фетуса (10,5%).

### 4.3.2. Процена степена развоја плода током другог триместра

Процењене телесне тежине плодова према Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формули за сваку недељу гестације током другог триместра трудноће приказане су у Табели 10.

Табела 10. Процењене телесне тежине фетуса током другог триместра трудноће

Недеља гестације	Број фетуса код којих је спроведено мерење	$EFW^1$ (g) према Хадлок 1 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )	$EFW^1$ (g) према Хадлок 3 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )	$EFW^1$ (g) према Хадлок 4 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )
14.	9	108,9 ± 14,8 (85,3 - 130,1)	106,8 ± 14,8 (82,8 - 127,3)	106,3 ± 14,6 (82,5 - 126,6)
15.	18	128,2 ± 25,3 (84,1 - 207,5)	125,6 ± 24,2 (81,6 - 200,0)	124,8 ± 23,8 (81,4 - 197,9)
16.	27	157,9 ± 48,4 (104,6 - 356,1)	154,6 ± 44,1 (104,1 - 330,5)	153,4 ± 43,1 (102,7 - 324,7)
17.	34	180,2 ± 20,6 (144,0 - 225,4)	177,8 ± 21,1 (141,6 - 223,0)	176,3 ± 20,7 (140,7 - 220,7)
18.	53	215,2 ± 35,3 (119,7 - 321,5)	212,2 ± 35,4 (116,2 - 320,0)	210,0 ± 34,7 (115,6 - 315,2)
19.	63	272,0 ± 40,0 (163,9 ± 390,6)	270,2 ± 40,5 (161,3 - 385,4)	266,7 ± 39,5 (160,1 - 378,5)
20.	49	334,3 ± 77,3 (201,6 - 745,3)	329,9 ± 73,4 (200,1 - 716,8)	324,6 ± 70,6 (198,2 - 694,9)
21.	56	384,1 ± 57,2 (226,4 - 569,4)	380,3 ± 55,0 (241,8 - 565,2)	373,0 ± 54,5 (226,4 - 551,7)
22.	48	460,6 ± 63,8 (333,0 - 651,7)	455,5 ± 63,5 (330,1 - 641,4)	447,6 ± 61,2 (325,0 - 624,8)
23.	48	563,3 ± 81,2 (325,4 - 803,1)	560,4 ± 80,6 (326,0 - 799,3)	547,0 ± 77,3 (321,2 - 774,8)
24.	38	627,2 ± 103,1 (296,1 - 794,8)	626,6 ± 101,9 (294,3 - 791,8)	607,9 ± 99,1 (290,3 - 769,3)
25.	46	757,6 ± 141,7 (478,0 - 1125,5)	753,2 ± 143,4 (443,0 - 1136,8)	729,3 ± 136,9 (434,6 - 1093,1)
26.	36	897,1 ± 150,8 (603,3 - 1298,4)	890,8 ± 147,5 (602,0 - 1294,9)	862,2 ± 142,1 (587,2 - 1240,8)

<sup>1</sup> $EFW$ -процењена телесна тежина; <sup>2</sup>СВ-средња вредност; <sup>3</sup>СД-стандардна девијација; <sup>4</sup>Мин-минимум; <sup>5</sup>Макс-максимум

Користећи Хадлок 1 формулу, код 74 фетуса (22,3%) је најмање једном током другог триместра израчуната  $EFW$  била испод 10. центила предвиђене телесне тежине прилагођене за гестацијску старост. Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да постоји статистички значајна разлика између фетуса код којих је у неком тренутку током другог триместра откривен  $FGR$  помоћу Хадлок 1 формуле и фетуса код којих  $FGR$  помоћу ове формуле није детектован у погледу старости њихових мајки (трудница) ( $U=7858,0$ ;  $p=0,020$ ). Наиме, у групи фетуса без  $FGR$ -а уочена је статистички већа животна старост мајки (трудница) ( $30,8 \pm 5,6$  година) у односу на старост трудница у групи фетуса код којих је детектован  $FGR$  ( $28,9 \pm 5,0$  година). Такође, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да статистички значајна разлика постоји и

у погледу телесне висине мајки (трудница) између групе фетуса са детектованим *FGR*-ом и фетуса без откривеног *FGR*-а у овом триместру трудноће ( $U=6846,0$ ;  $p=0,003$ ). Тако је просечна телесна висина трудница у групи *FGR* фетуса била мања ( $166,2 \pm 6,9$  cm) наспрам просечне телесне висине трудница у групи фетуса без детектованог *FGR*-а ( $168,8 \pm 6,8$  cm). Нијо било статистички значајне разлике између 2 наведене групе фетуса у погледу других параметара.

Слично, користећи Хадлок 3 формулу, *FGR* је најмање једном током другог триместра трудноће детектован код 81 фетуса (24,4%). Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да постоји статистички значајна разлика између фетуса код којих је у неком тренутку током другог триместра откривен *FGR* помоћу Хадлок 3 формуле и фетуса код којих *FGR* помоћу ове формуле није детектован у погледу старости њихових мајки (трудница) ( $U=8472,5$ ;  $p=0,024$ ). Тако је у групи фетуса без *FGR*-а уочена статистички већа животна старост мајки (трудница) ( $30,8 \pm 5,6$  година) у односу на старост трудница у групи фетуса код којих је детектован *FGR* ( $29,1 \pm 5,2$  година). Такође, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да статистички значајна разлика постоји и у погледу телесне висине мајки (трудница) између групе фетуса са детектованим *FGR*-ом и фетуса без откривеног *FGR*-а у овом триместру трудноће ( $U=6972,5$ ;  $p=0,000$ ). Тако је просечна телесна висина трудница у групи *FGR* фетуса била мања ( $165,9 \pm 6,9$  cm) наспрам просечне телесне висине трудница у групи фетуса без детектованог *FGR*-а ( $168,9 \pm 6,7$  cm). Нијо било статистички значајне разлике између 2 наведене групе фетуса у погледу других параметара.

Коначно, користећи Хадлок 4 формулу за израчунавање *EFW*, код 94 фетуса (28,3%) је најмање једном током другог триместра трудноће израчуната *EFW* била испод 10. центила предвиђене телесне тежине прилагођене за гестацијску старост. Слично, применом *Mann-Whitney U* теста утврђено је да постоји статистички значајна разлика између 2 групе фетуса (фетуси са и без *FGR*-а) у погледу старости њихових мајки (трудница) ( $U=9233,0$ ;  $p=0,013$ ), при чему су труднице из *FGR* групе биле млађе ( $29,1 \pm 5,3$  година наспрам  $30,8 \pm 5,6$  година). Такође, статистички значајна разлика између 2 групе фетуса откривена је и на примеру телесне висине мајки (трудница) ( $U=7723,5$ ;  $p=0,000$ ). Наиме, труднице код чијих је фетуса детектован *FGR* у другом триместру помоћу Хадлок 4 формуле су биле ниже ( $166,1 \pm 6,9$  cm) у односу на труднице чији фетуси су имали *EFW* изнад 10. центила предвиђене телесне тежине за одговарајућу гестацијску старост ( $169,0 \pm 6,7$  cm).

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси код којих је применом Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формуле детектован *FGR* у другом триместру трудноће имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у поређењу са фетусима са нормалним развојем у овом периоду трудноће (Табела 11).

Слично, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси код којих је применом Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формуле детектован *FGR* у другом триместру трудноће имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем у овом периоду трудноће (Табела 11).

Када је у питању обим главе новорођенчади на рођењу, статистички значајна разлика није уочена између групе фетуса са нормалним развојем и *FGR*-ом у другом триместру када су за израчунавање *EFW* коришћене Хадлок 1 и Хадлок 3 формула. Ипак, када је за израчунавање *EFW* коришћена Хадлок 4 формула, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси са нормалним развојем у другом триместру

имали статистички значајно веће вредности обима главе на рођењу у поређењу са фетусима са детектованим *FGR*-ом у овом периоду трудноће (Табела 11).

Табела 11. Разлике у вредностима телесне тежине, телесне дужине и обима главе на рођењу између групе фетуса са *FGR*-ом и нормалним развојем у другом триместру

Формула за израчунавање <i>EFW</i>	Фетуси са нормалним развојем	Фетуси са <i>FGR</i> -ом	Вредност <i>Mann-Whitney U</i> теста	<i>p</i> вредност
<b>Телесна тежина новорођенчади на рођењу (g)</b>				
Хадлок 1	3275, 5 ± 658,2	3036,8 ± 722,6	7722,0	0,012*
Хадлок 3	3284,7 ± 655,6	3029,1 ± 718,4	8092,0	0,006*
Хадлок 4	3292,9 ± 630,3	3043,6 ± 764,8	9214,0	0,012*
<b>Телесна дужина новорођенчади на рођењу (cm)</b>				
Хадлок 1	48,9 ± 3,3	47,8 ± 3,8	7924,5	0,025*
Хадлок 3	48,9 ± 3,3	47,9 ± 3,7	8321,0	0,013*
Хадлок 4	49,0 ± 3,2	47,9 ± 4,0	9422,0	0,024*
<b>Обим главе новорођенчади на рођењу</b>				
Хадлок 1	34,3 ± 2,0	33,9 ± 2,3	8532,5	0,171
Хадлок 3	34,3 ± 2,0	33,9 ± 2,2	8991,5	0,124
Хадлок 4	34,4 ± 1,9	33,8 ± 2,3	9370,0	0,028*

\* - статистички значајно

#### 4.4. Интраутерини развој плода у трећем триместру трудноће

##### 4.4.1. Мерење анатомских (биометријских) параметара раста фетуса

Просечан број ултразвучних мерења у трећем триместру био је  $2,70 \pm 1,19$ . У Табели 12 приказане су вредности анатомских параметара развоја фетуса за сваку појединачну недељу гестације током трећег триместра трудноће.

Табела 12. Вредности анатомских параметара развоја фетуса у трећем триместру трудноће

Недеља гестације	Број фетуса код којих је спроведено мерење	AC (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	FL (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	HC (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )	BPD (mm) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> )
27.	31	222,8 ± 13,4 (181,0 – 244,0)	50,7 ± 2,4 (42,5 – 56,0)	247,6 ± 9,2 (228,0 – 270,0)	68,9 ± 3,5 (61,9 – 77,0)
28.	55	234,6 ± 15,9 (185,0 – 268,0)	52,8 ± 3,7 (40,0 – 61,0)	257,6 ± 11,8 (221,0 – 283,0)	71,0 ± 3,9 (57,0 – 79,1)
29.	47	245,7 ± 17,0 (195,0 – 303,7)	55,2 ± 4,0 (43,0 – 66,0)	267,5 ± 14,2 (209,0 – 295,0)	73,5 ± 6,3 (46,9 – 85,0)
30.	35	253,6 ± 18,2 (189,0 – 293,0)	56,8 ± 3,1 (44,0 – 62,0)	275,1 ± 15,9 (210,0 – 309,5)	75,4 ± 4,8 (56,0 – 85,0)
31.	59	268,4 ± 13,8 (254,5 – 295,0)	59,1 ± 2,2 (56,0 – 62,0)	282,1 ± 9,2 (269,0 – 294,0)	77,9 ± 2,8 (72,0 – 80,0)
32.	58	274,4 ± 17,9 (231,0 – 330,0)	61,3 ± 3,5 (52,0 – 73,0)	289,4 ± 12,9 (249,0 – 322,0)	81,2 ± 3,6 (71,0 – 88,2)
33.	62	283,5 ± 16,7 (221,0 – 321,0)	64,1 ± 3,2 (49,0 – 70,0)	298,1 ± 11,0 (244,0 – 321,0)	83,9 ± 3,4 (68,0 – 92,0)
34.	62	295,1 ± 21,1 (242,0 – 395,0)	66,1 ± 3,1 (57,0 – 75,0)	302,1 ± 11,3 (268,0 – 323,0)	84,6 ± 3,8 (75,0 – 94,0)
35.	63	300,3 ± 19,8 (250,0 – 343,0)	67,3 ± 3,9 (57,8 – 79,0)	311,5 ± 15,5 (278,0 – 373,0)	86,8 ± 6,3 (54,0 – 107,0)
36.	62	317,6 ± 14,9 (278,0 – 351,6)	70,7 ± 3,6 (63,0 – 84,0)	321,3 ± 9,8 (303,0 – 353,0)	90,5 ± 3,4 (83,1 – 99,0)
37.	66	318,5 ± 43,6 (286,0 – 382,0)	71,0 ± 9,3 (64,8 – 79,8)	314,0 ± 56,9 (300,0 ± 342,1)	90,1 ± 11,7 (84,0 – 97,5)
38.	57	329,5 ± 21,4 (242,0 – 374,0)	72,6 ± 3,8 (60,0 – 80,0)	330,7 ± 11,9 (295,0 – 362,0)	92,9 ± 11,5 (84,0 – 101,0)
39.	58	343,1 ± 13,7 (308,0 – 378,0)	75,4 ± 2,4 (67,0 – 79,5)	336,5 ± 11,5 (306,0 – 368,0)	95,5 ± 2,9 (88,0 – 104,0)
40.	33	343,4 ± 14,0 (307,0 – 369,0)	76,2 ± 2,8 (67,0 – 80,0)	335,5 ± 10,7 (310,0 – 354,0)	95,2 ± 2,4 (89,0 – 101,0)

<sup>1</sup>СВ-средња вредност; <sup>2</sup>СД-стандардна девијација; <sup>3</sup>Мин-минимум; <sup>4</sup>Макс-максимум

Најмање по 1 измерена вредност анатомских параметара испод 10. центила предвиђене вредности за одговарајућу гестацијску недељу у трећем триместру регистрована је код 80 фетуса (24,1%) за AC, 40 фетуса (12,0%) за FL, 75 фетуса (22,6%) за HC и 29 фетуса (8,7%) за BPD.

#### 4.4.2. Процена степена развоја плода током трећег триместра

Процењене телесне тежине плодова према Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формули за сваку недељу гестације током трећег триместра трудноће приказане су у Табели 13.

Табела 13. Процењене телесне тежине фетуса током трећег триместра трудноће

Недеља гестације	Број фетуса код којих је спроведено мерење	$EFW^1$ (g) према Хадлок 1 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )	$EFW^1$ (g) према Хадлок 3 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )	$EFW^1$ (g) према Хадлок 4 формули (СВ <sup>2</sup> ± СД <sup>3</sup> ; Мин <sup>4</sup> -Макс <sup>5</sup> )
27.	31	1013,6 ± 132,1 (764,9 – 1307,6)	1006,5 ± 130,2 (761,8 – 1304,1)	970,0 ± 122,2 (740,1 – 1248,6)
28.	55	1166,5 ± 193,7 (583,3 – 1621,1)	1161,4 ± 191,0 (583,0 – 1611,3)	1114,9 ± 178,5 (569,3 – 1529,9)
29.	47	1336,2 ± 248,3 (645,8 – 2271,7)	1330,0 ± 237,9 (645,3 – 2197,6)	1271,7 ± 220,1 (628,1 – 2060,1)
30.	35	1461,0 ± 239,5 (637,6 – 2002,5)	1462,4 ± 247,8 (634,8 – 2008,6)	1397,0 ± 231,0 (618,0 – 1901,6)
31.	59	1709,1 ± 184,9 (1327,2 – 2198,4)	1703,2 ± 186,1 (1321,0 – 2231,5)	1615,2 ± 172,9 (1265,0 – 2095,1)
32.	58	1845,3 ± 290,7 (1120,7 – 2791,8)	1829,0 ± 287,3 (1102,8 – 2768,8)	1730,7 ± 261,9 (1060,1 – 2581,1)
33.	62	2063,1 ± 259,7 (953,0 – 2591,4)	2041,0 ± 257,2 (946,7 – 2579,5)	1924,8 ± 233,5 (914,3 – 2409,2)
34.	62	2248,8 ± 306,4 (1553,0 – 3251,4)	2234,7 ± 300,2 (1527,5 – 3183,5)	2097,6 ± 270,1 (1453,1 – 2936,5)
35.	63	2451,5 ± 417,8 (1517,1 – 3466,3)	2422,1 ± 404,9 (1498,3 – 3432,2)	2271,5 ± 367,6 (1430,1 – 3145,2)
36.	62	2829,3 ± 336,2 (2182,9 – 4075,7)	2805,7 ± 331,0 (2165,8 – 4056,0)	2601,8 ± 292,3 (2037,7 – 3687,6)
37.	66	2985,8 ± 355,9 (2188,9 – 4147,5)	2951,9 ± 357,7 (2167,4 – 4188,0)	2735,7 ± 313,1 (2038,2 – 3800,0)
38.	57	3150,1 ± 440,5 (1531,8 – 4176,8)	3116,5 ± 445,1 (1519,2 – 4085,1)	2883,7 ± 389,7 (1449,7 – 3745,5)
39.	58	3501,9 ± 302,9 (2707,6 – 4186,2)	3448,6 ± 309,1 (2669,0 – 4182,9)	3175,5 ± 267,0 (2487,3 ± 3812,9)
40.	33	3519,7 ± 290,7 (2632,4 – 4067,4)	3464,0 ± 307,5 (2581,1 – 4032,4)	3194,5 ± 262,1 (2415,5 – 3669,2)

<sup>1</sup> $EFW$ -процењена телесна тежина; <sup>2</sup>СВ-средња вредност; <sup>3</sup>СД-стандардна девијација; <sup>4</sup>Мин-минимум; <sup>5</sup>Макс-максимум

Користећи Хадлок 1 формулу, код 68 фетуса (20,5%) је најмање једном током трећег триместра израчуната  $EFW$  била испод 10. центила предвиђене телесне тежине прилагођене за гестацијску старост. Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да статистички значајна разлика постоји у погледу телесне висине мајки (трудница) између групе фетуса са детектованим  $FGR$ -ом и фетуса без откривеног  $FGR$ -а у овом триместру трудноће ( $U=6594,5$ ;  $p=0,006$ ), при чему су труднице у групи  $FGR$  фетуса

биле ниже ( $166,1 \pm 7,2$  cm наспрам  $168,7 \pm 6,7$  cm). Није било статистички значајне разлике између 2 наведене групе фетуса у погледу других параметара.

Сличан удео фетуса са најмање једним детектованим *FGR*-ом током трећег триместра добијен је и када је коришћена Хадлок 3 формула за израчунавање *EFW* ( $n=70$ ; 21,1%). Статистички значајна разлика између 2 групе фетуса и овде је откривена на примеру телесне висине мајки (трудница) ( $U=6468,5$ ;  $p=0,001$ ), при чему су труднице у *FGR* групи имале значајно мању телесну висину ( $165,9 \pm 7,4$  cm наспрам  $168,8 \pm 6,6$  cm). Између 2 групе фетуса није примећено постојање статистички значајне разлике на примеру осталих параметара.

Удео фетуса са *FGR*-ом детектованим најмање једном током трећег триместра био је највећи када је за израчунавање *EFW* коришћена Хадлок 4 формула ( $n=125$ ; 37,7%). Статистички значајна разлика између фетуса са *FGR*-ом и без *FGR*-а уочена је по питању нивоа образовања њихових мајки ( $\chi^2=13,640$ ;  $p=0,009$ ), будући да је у групи фетуса без *FGR*-а био већи удео мајки са завршеним факултетом (36,7%) наспрам 31,2% мајки са завршеним факултетом у групи фетуса са *FGR*-ом. С друге стране, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су труднице у групи *FGR* фетуса биле статистички значајно ниже од трудница чији су се фетуси развијали нормално током трећег триместра ( $166,8 \pm 7,3$  cm наспрам  $169,1 \pm 6,5$  cm;  $U=9693,5$ ;  $p=0,002$ ). Није било статистички значајне разлике између 2 наведене групе фетуса у погледу других параметара.

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси код којих је применом Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формуле детектован *FGR* у трећем триместру трудноће имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у поређењу са фетусима са нормалним развојем у овом периоду трудноће (Табела 14).

Слично, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси код којих је применом Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формуле детектован *FGR* у трећем триместру трудноће имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем у овом периоду трудноће (Табела 14).

Коначно, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су фетуси код којих је применом Хадлок 1, Хадлок 3 и Хадлок 4 формуле детектован *FGR* у трећем триместру трудноће имали статистички значајно мање вредности обима главе на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем у овом периоду трудноће (Табела 14).



Табела 14. Разлике у вредностима телесне тежине, телесне дужине и обима главе на рођењу између групе фетуса са *FGR*-ом и нормалним развојем у трећем триместру

Формула за израчунавање <i>EFW</i>	Фетуси са нормалним развојем	Фетуси са <i>FGR</i> -ом	Вредност <i>Mann-Whitney U</i> теста	<i>p</i> вредност
<b>Телесна тежина новорођенчади на рођењу (g)</b>				
Хадлок 1	3328,8 ± 635,3	2809,0 ± 691,1	5084,5	0,000*
Хадлок 3	3321,2 ± 646,5	2852,3 ± 675,7	5499,5	0,000*
Хадлок 4	3378,7 ± 651,2	2963,4 ± 647,1	8168,0	0,000*
<b>Телесна дужина новорођенчади на рођењу (cm)</b>				
Хадлок 1	49,1 ± 3,2	47,0 ± 3,9	6092,0	0,000*
Хадлок 3	49,0 ± 3,3	47,3 ± 3,7	6392,5	0,000*
Хадлок 4	49,3 ± 3,2	47,7 ± 3,7	9801,0	0,000*
<b>Обим главе новорођенчади на рођењу</b>				
Хадлок 1	34,4 ± 2,0	33,4 ± 2,1	6156,0	0,000*
Хадлок 3	34,4 ± 2,0	33,5 ± 2,0	6437,5	0,000*
Хадлок 4	34,6 ± 2,1	33,7 ± 1,9	9366,5	0,000*

\* - статистички значајно

#### 4.5. Степен развоја плода на рођењу

Када је у питању телесна тежина плода на рођењу, 53 новорођенчета (16,0%) је на рођењу имало телесну тежину испод 10. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној за пол и старост на рођењу, док је 279 новорођенчади (84,0%) имало порођајну телесну тежину између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној полу и старости плода на порођају, због чега су означавани као *SGA*. Дистрибуција фетуса по полу и вредности основних антропометријских параметара новорођенчади на рођењу по групама су приказани у Табели 15.

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су *SGA* новорођенчад имала статистички значајно мање вредности телесне тежине, телесне дужина и обима главе на рођењу у поређењу са бебама са нормалним степеном развоја (Табела 15).

Табела 15. Дистрибуција новорођенчади по полу и вредностима основних антропометријских параметара на рођењу

Варијабла	Новорођенчад са нормалном телесном тежином на порођају ( $n=279$ ) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> или учесталост (%))	<i>SGA</i> новорођенчад ( $n=53$ ) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> или учесталост (%))	Укупно ( $n=332$ ) (СВ <sup>1</sup> ± СД <sup>2</sup> ; Мин <sup>3</sup> -Макс <sup>4</sup> или учесталост (%))	Вредност теста и $p^5$ вредност
<b>Пол</b>				
Мушки	149 (53,4%)	32 (60,4%)	181 (54,5%)	$\chi^2 = 0,615$ $p = 0,433$
Женски	130 (46,6%)	21 (39,6%)	151 (45,5%)	
<b>Телесна тежина (g)</b>	3386,9 ± 581,1 (990,0 – 4790,0)	2335,8 ± 470,5 (1180,0 – 3140,0)	3222,3 ± 679,3 (990,0 – 4790,0)	$U = 1135,5$ $p = 0,000^*$
<b>Телесна дужина (cm)</b>	49,4 ± 2,9 (35,0 – 59,0)	44,8 ± 3,3 (35,0 – 50,0)	48,7 ± 3,5 (35,0 – 59,0)	$U = 1796,0$ $p = 0,000^*$
<b>Обим главе (cm)</b>	34,6 ± 1,9 (25,0 – 39,0)	32,5 ± 1,8 (25,0 – 36,0)	34,2 ± 2,0 (25,0 – 39,0)	$U = 2728,0$ $p = 0,000^*$

<sup>1</sup>СВ-средња вредност; <sup>2</sup>СД-стандардна девијација; <sup>3</sup>Мин-минимум; <sup>4</sup>Макс-максимум, <sup>5</sup> - статистички значајно; \* - вредност вероватноће

У Табели 16. су приказане вредности варијабли које се односе на труднице, а за које је применом *Mann-Whitney U* и Хи-квадрат теста показано да се статистички значајно разликују између *SGA* групе и групе новорођенчади са нормалном тежином на порођају.

Табела 16. Разлике између *SGA* и новорођенчади са нормалном тежином на порођају

Варијабла	<i>SGA</i> новорођенчад	Новорођенчад са нормалном порођајном тежином	Вредност теста и <i>p</i> вредност (вредност вероватноће)
<b>Телесна висина трудница</b>	165,9 ± 7,6	168,6 ± 6,7	$U = 5426,0; p = 0,009$
<b>Пушење у трудноћи</b>			
Да	18 (34,0%)	52 (18,6%)	$\chi^2 = 5,399; p = 0,020$
Не	35 (66,0%)	227 (81,4%)	
<b>Хипертензија у трудноћи</b>			
Да	17 (32,1%)	47 (16,8%)	$\chi^2 = 5,696; p = 0,017$
Не	36 (67,9%)	232 (83,2%)	
<b>Протеинурија у трудноћи</b>			
Да	13 (24,5%)	25 (9,0%)	$\chi^2 = 9,169; p = 0,002$
Не	40 (75,5%)	254 (91,0%)	
<b>Број лекова (без витамина и минерала)</b>	2,9 ± 2,2	2,2 ± 2,2	$U = 5888,0; p = 0,017$
<b>Број лекова из групе <i>B</i> према <i>FDA</i></b>	1,7 ± 1,2	1,3 ± 1,3	$U = 5871,5; p = 0,014$
<b>Број лекова из групе <i>C</i> према <i>FDA</i></b>	0,8 ± 0,9	0,5 ± 0,8	$U = 6079,0; p = 0,004$
<b>Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи</b>			
Да	16 (30,2%)	47 (16,8%)	$\chi^2 = 4,326; p = 0,038$
Не	37 (69,8%)	232 (83,2%)	
<b>Употреба метилдоне у трудноћи</b>			
Да	14 (26,4%)	40 (14,3%)	$\chi^2 = 3,925; p = 0,048$
Не	39 (73,6%)	239 (85,7%)	
<b>Употреба кортикостероида у трудноћи</b>			
Да	14 (26,4%)	27 (9,7%)	$\chi^2 = 10,033; p = 0,002$
Не	39 (73,6%)	252 (90,3%)	
<b>Порођај пре 37. недеље</b>			
Да	19 (35,8%)	40 (14,3%)	$\chi^2 = 12,671; p = 0,000$
Не	34 (64,2%)	239 (85,7%)	

#### 4.6. Фактори удружени са појавом застоја у расту плода у другом триместру трудноће

Фактори удружени са појавом фето-ембрионалног застоја у расту плода током другог триместра трудноће идентификовани су помоћу униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије (Табела 17, Табела 18 и Табела 19).

У Табели 17 су приказани резултати логистичких регресионих метода који указују на факторе удружене са појавом *FGR*-а у другом триместру трудноће према Хадлок 1 формули. Након прилагођавања за потенцијалне збуњујуће варијабле и поједине независне варијабле, резултати последњег корака мултиваријантне логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,046, *Nagelkerke R2* = 0,071) су показали да су значајни фактори ризика за појаву *FGR*-а у другом триместру трудноће мања телесна висина труднице и мања старост трудница. Анализа интеракције између два идентификована фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између фактора за које је утврђено да индивидуално доприносе појави *FGR*-а у другом триместру трудноће ( $p=0,684$ ; прилагођени  $OR=0,998$  (0,991 – 1,006)).

У Табели 18 су приказани резултати логистичких регресионих метода који указују на факторе удружене са појавом *FGR*-а у другом триместру трудноће према Хадлок 3 формули. Након прилагођавања за потенцијалне збуњујуће варијабле и поједине независне варијабле, резултати последњег корака мултиваријантне логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,057, *Nagelkerke R2* = 0,085) су показали да су мања телесна висина трудница и протеинурија у трудноћи једини значајни фактори ризика за појаву *FGR*-а у другом триместру трудноће. Анализа интеракције између два идентификована фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између фактора за које је утврђено да индивидуално доприносе појави *FGR*-а у другом триместру трудноће ( $p=0,168$ ; прилагођени  $OR=1,017$  (0,993 – 1,041)).

Коначно, у Табели 19 су приказани фактори удружени са појавом *FGR*-а у другом триместра трудноће када је Хадлок 4 формула коришћена за израчунавање *EFW*. Резултати последњег корака мултиваријанте логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,075, *Nagelkerke R2* = 0,108) су као факторе ризика за појаву *FGR*-а идентификовали мању старост трудница, мању телесну висину трудница и протеинурију у трудноћи. Анализа интеракција између идентификованих фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између фактора за које је утврђено да индивидуално доприносе појави *FGR*-а у другом триместру трудноће (старост труднице\*телесна висина труднице:  $p=0,728$ ; прилагођени  $OR=1,001$  (0,994 – 1,008); старост труднице\*протеинурија:  $p=0,372$ ; прилагођени  $OR=1,081$  (0,911 – 1,283); телесна висина труднице\*протеинурија:  $p=0,231$ ; прилагођени  $OR=0,924$  (0,812 – 1,051)).

Табела 17. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у другом триместру трудноће према Хадлок 1 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,939 (0,895 - 0,986); $p = 0,011^*$	0,949 (0,903 - 0,998) $p = 0,043^*$
Телесна висина труднице	0,945 (0,907 - 0,984) $p = 0,006^*$	0,944 (0,906 - 0,984) $p = 0,006^*$
Претећи превремени порођај	0,810 (0,264 - 2,486) $p = 0,713$	–
Пушење у току трудноће	0,938 (0,495 - 1,780) $p = 0,846$	–
Хипертензија у трудноћи	1,207 (0,639 - 2,280) $p = 0,562$	–
Протеинурија у трудноћи	1,727 (0,825 - 3,617) $p = 0,147$	2,092 (0,975 - 4,492) $p = 0,058$
Број лекова (без витамина и минерала)	1,020 (0,909 - 1,145) $p = 0,738$	–
Употреба прогестерона у трудноћи	0,882 (0,499 - 1,559) $p = 0,665$	–
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	1,112 (0,582 - 2,126) $p = 0,747$	–
Употреба метилдопе у трудноћи	0,995 (0,494 - 2,006) $p = 0,990$	–
Број претходних порођаја	1,136 (0,865 - 1,493) $p = 0,360$	–
Број претходних побачаја	0,952 (0,622 - 1,457) $p = 0,821$	–
Близаначка трудноћа	1,833 (0,752 - 4,470) $p = 0,183$	–
<i>In vitro</i> фертилизација	0,394 (0,089 - 1,745) $p = 0,220$	–
Супституција гвожђем у трудноћи	0,905 (0,525 - 1,561) $p = 0,720$	–
Аномалије утеруса или плаценте	0,257 (0,033 - 1,999) $p = 0,194$	–
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,008 (0,983 - 1,032) $p = 0,546$	–

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен – прилагођавање извршено за претећи превремени порођај, пушење у току трудноће, број претходних порођаја, број претходних побачаја, супституцију гвожђем у трудноћи, аномалије утеруса или плаценте, близаначку трудноћу и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (–) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријанти модел.

Табела 18. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у другом триместру трудноће према Хадлок 3 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,943 (0,900 - 0,989) $p = 0,014^*$	0,954 (0,909 - 1,002) $p = 0,061$
Телесна висина труднице	0,935 (0,898 - 0,973) $p = 0,001^*$	0,934 (0,897 - 0,972) $p = 0,001^*$
Претећи превремени порођај	0,715 (0,233 - 2,190) $p = 0,557$	-
Пушење у току трудноће	0,810 (0,429 - 1,529) $p = 0,515$	-
Хипертензија у трудноћи	1,041 (0,554 - 1,957) $p = 0,901$	-
Протеинурија у трудноћи	1,728 (0,839 - 3,561) $p = 0,138$	2,132 (1,006 - 4,522) $p = 0,048^*$
Број лекова (без витамина и минерала)	1,009 (0,902 - 1,130) $p = 0,873$	-
Употреба прогестерона у трудноћи	0,880 (0,506 - 1,528) $p = 0,649$	-
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	1,308 (0,707 - 2,420) $p = 0,392$	-
Употреба метилдопе у трудноћи	0,979 (0,496 - 1,935) $p = 0,952$	-
Број претходних порођаја	1,080 (0,825 - 1,414) $p = 0,574$	-
Број претходних побачаја	0,993 (0,663 - 1,490) $p = 0,975$	-
Близаначка трудноћа	1,610 (0,662 - 3,913) $p = 0,294$	-
<i>In vitro</i> фертилизација	0,817 (0,263 - 2,537) $p = 0,727$	-
Супституција гвожђем у трудноћи	0,945 (0,559 - 1,599) $p = 0,833$	-
Аномалије утеруса или плаценте	0,228 (0,029 - 1,770) $p = 0,157$	-
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,012 (0,987 - 1,036) $p = 0,350$	-

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за старост, претећи превремени порођај, пушење у току трудноће, број претходних порођаја, број претходних побачаја, супституцију гвожђем у трудноћи, аномалије утеруса или плаценте, близаначку трудноћу и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (-) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријанти модел.

Табела 19. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у другом триместру трудноће према Хадлок 4 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,941 (0,900 - 0,984) $p = 0,007^*$	0,948 (0,904 - 0,993) $p = 0,025^*$
Телесна висина труднице	0,937 (0,902 - 0,973) $p = 0,001^*$	0,932 (0,896 - 0,969) $p = 0,000^*$
Претећи превремени порођај	0,578 (0,189 - 1,764) $p = 0,336$	-
Пушење у току трудноће	0,847 (0,466 - 1,542) $p = 0,587$	-
Хипертензија у трудноћи	1,426 (0,797 - 2,553) $p = 0,232$	-
Протеинурија у трудноћи	2,014 (1,006 - 4,032) $p = 0,048^*$	2,226 (1,063 - 4,659) $p = 0,034^*$
Број лекова (без витамина и минерала)	0,974 (0,873 - 1,087) $p = 0,634$	-
Употреба прогестерона у трудноћи	0,893 (0,529 - 1,509) $p = 0,673$	-
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	1,342 (0,745 - 2,419) $p = 0,327$	-
Употреба метилдопе у трудноћи	1,329 (0,712 - 2,481) $p = 0,372$	-
Број претходних порођаја	1,036 (0,798 - 1,344) $p = 0,792$	-
Број претходних побачаја	0,885 (0,592 - 1,323) $p = 0,552$	-
Близаначка трудноћа	1,905 (0,815 - 4,454) $p = 0,137$	2,149 (0,867 - 5,326) $p = 0,098$
<i>In vitro</i> фертилизација	0,457 (0,130 - 1,608) $p = 0,223$	-
Супституција гвожђем у трудноћи	0,912 (0,552 - 1,507) $p = 0,720$	-
Аномалије утеруса или плаценте	0,185 (0,024 - 1,437) $p = 0,107$	-
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,016 (0,993 - 1,040) $p = 0,176$	-

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен- прилагођавање извршено за претећи превремени порођај, пушење у току трудноће, број претходних порођаја, број претходних побачаја, супституцију гвожђем у трудноћи, аномалије утеруса или плаценте, близаначку трудноћу и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (-) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријантни модел.

#### 4.7. Фактори удружени са појавом застоја у расту плода у трећем триместру трудноће

Фактори удружени са појавом фето-ембрионалног застоја у расту плода током трећег триместра трудноће идентификовани су помоћу униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије (Табела 20, Табела 21 и Табела 22).

У Табели 20 су приказани резултати логистичких регресионих метода који указују на предикторе појаве *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 1 формули. Резултати последњег корака мултиваријантне логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,054, *Nagelkerke R2* = 0,085) су показали да су значајни фактори ризика за појаву *FGR*-а у трећем триместру трудноће мања телесна висина труднице и протеинурија у трудноћи. Анализа интеракција између идентификованих фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између фактора који индивидуално доприносе појави *FGR*-а у трећем триместру трудноће (телесна висина труднице\*протеинурија у трудноћи:  $p=0,203$ ; прилагођени  $OR=1,080$  (0,959 – 1,217)).

У Табели 21 су приказани резултати логистичких регресионих метода који указују на предикторе појаве *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 3 формули. Резултати последњег корака мултиваријантне логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,054, *Nagelkerke R2* = 0,085) су показали да су мања телесна висина трудница и протеинурија у трудноћи фактори ризика за појаву *FGR*-а у трећем триместру трудноће, док суплементација гвожђем има протективно дејство. Анализа интеракција између идентификованих фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између индивидуалних фактора ризика (телесна висина труднице\*протеинурија у трудноћи:  $p=0,158$ ; прилагођени  $OR=1,088$  (0,968 – 1,223); телесна висина труднице\*супституција гвожђем у трудноћи:  $p=0,287$ ; прилагођени  $OR=1,053$  (0,958 – 1,157); протеинурија у трудноћи\*супституција гвожђем у трудноћи:  $p=0,655$ ; прилагођени  $OR=1,487$  (0,262 – 8,451)).

У Табели 22 су приказани резултати логистичке регресије који указују на предикторе појаве *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 4 формули. Резултати последњег корака мултиваријанте логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,041, *Nagelkerke R2* = 0,056) су показали да су мања висина труднице и пушење у трудноћи предиктори појаве *FGR*-а у трећем триместру. Анализа интеракција између идентификованих фактора ризика показала је постојање јасног синергистичког ефекта између индивидуалних фактора ризика (телесна висина труднице\*пушење у току трудноће:  $p=0,021$ ; прилагођени  $OR=1,115$  (1,017 – 1,223)).



Табела 20. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 1 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,969 (0,924 – 1,017) $p = 0,203$	–
Телесна висина труднице	0,936 (0,898 – 0,976) $p = 0,002^*$	0,932 (0,893 – 0,972) $p = 0,001^*$
Претећи превремени порођај	1,544 (0,576 – 4,137) $p = 0,388$	–
Пушење у току трудноће	1,398 (0,755 – 2,588) $p = 0,286$	–
Хипертензија у трудноћи	1,186 (0,619 – 2,271) $p = 0,608$	–
Протеинурија у трудноћи	1,878 (0,894 – 3,944) $p = 0,096$	2,271 (1,044 – 4,937) $p = 0,039^*$
Број лекова (без витамина и минерала)	0,950 (0,839 – 1,075) $p = 0,417$	–
Употреба прогестерона у трудноћи	0,818 (0,454 – 1,472) $p = 0,503$	–
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	1,355 (0,714 – 2,573) $p = 0,352$	–
Употреба метилдопе у трудноћи	1,229 (0,618 – 2,447) $p = 0,557$	–
Број претходних порођаја	0,951 (0,706 – 1,281) $p = 0,741$	–
Број претходних побачаја	1,101 (0,731 – 1,660) $p = 0,645$	–
Близаначка трудноћа	0,984 (0,354 – 2,735) $p = 0,975$	–
<i>In vitro</i> фертилизација	0,998 (0,320 – 3,108) $p = 0,997$	–
Супституција гвожђем у трудноћи	0,561 (0,311 – 1,013) $p = 0,055$	0,540 (0,291 – 1,002) $p = 0,051$
Аномалије утеруса или плаценте	1,018 (0,276 – 3,752) $p = 0,979$	–
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,006 (0,982 – 1,031) $p = 0,620$	–

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \* -статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен – прилагођавање извршено за старост, претећи превремени порођај, пушење, хипертензију у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, *in vitro* фертилизацију, близаначку трудноћу, супституцију гвожђем у трудноћи, аномалије утеруса или плаценте и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (–) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријантни модел.

Табела 21. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 3 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,969 (0,924 – 1,017) $p = 0,203$	–
Телесна висина труднице	0,936 (0,898 – 0,976) $p = 0,002^*$	0,932 (0,893 – 0,972) $p = 0,001^*$
Претећи превремени порођај	1,544 (0,576 – 4,137) $p = 0,388$	–
Пушење у току трудноће	1,398 (0,755 – 2,588) $p = 0,286$	–
Хипертензија у трудноћи	1,186 (0,619 – 2,271) $p = 0,608$	–
Протеинурија у трудноћи	1,878 (0,894 – 3,944) $p = 0,096$	2,271 (1,044 – 4,937) $p = 0,039^*$
Број лекова (без витамина и минерала)	0,950 (0,839 – 1,075) $p = 0,417$	–
Употреба прогестерона у трудноћи	0,818 (0,454 – 1,472) $p = 0,503$	–
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	1,355 (0,714 – 2,573) $p = 0,352$	–
Употреба метилдопе у трудноћи	1,229 (0,618 – 2,447) $p = 0,557$	–
Број претходних порођаја	0,951 (0,706 – 1,281) $p = 0,741$	–
Број претходних побачаја	1,101 (0,731 – 1,660) $p = 0,645$	–
Близаначка трудноћа	0,984 (0,354 – 2,735) $p = 0,975$	–
<i>In vitro</i> фертилизација	1,263 (0,440 – 3,629) $p = 0,665$	–
Супституција гвожђем у трудноћи	0,561 (0,311 – 1,013) $p = 0,055$	0,540 (0,291 – 0,994) $p = 0,049^*$
Аномалије утеруса или плаценте	1,018 (0,276 – 3,752) $p = 0,979$	–
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,006 (0,982 – 1,031) $p = 0,620$	–

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен – прилагођавање извршено за старост, претећи превремени порођај, пушење, хипертензију у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, *in vitro* фертилизацију, близаначку трудноћу, аномалије утеруса или плаценте и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (–) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријантни модел.

Табела 22. Фактори удружени са појавом *FGR*-а у трећем триместру трудноће према Хадлок 4 формули

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,970 (0,931 – 1,010) $p = 0,136$	–
Телесна висина труднице	0,950 (0,918 – 0,984) $p = 0,004^*$	0,946 (0,914 – 0,980) $p = 0,002^*$
Претећи превремени порођај	1,549 (0,638 – 3,761) $p = 0,333$	–
Пушење у току трудноће	1,648 (0,967 – 2,810) $p = 0,066$	1,830 (1,057 – 3,170) $p = 0,031^*$
Хипертензија у трудноћи	1,077 (0,615 – 1,885) $p = 0,795$	–
Протеинурија у трудноћи	1,394 (0,705 – 2,757) $p = 0,340$	–
Број лекова (без витамина и минерала)	0,948 (0,856 – 1,051) $p = 0,312$	–
Употреба прогестерона у трудноћи	0,733 (0,448 – 1,200) $p = 0,217$	–
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	0,941 (0,533 – 1,663) $p = 0,835$	–
Употреба метилдопе у трудноћи	1,065 (0,585 – 1,937) $p = 0,837$	–
Број претходних порођаја	0,891 (0,693 – 1,146) $p = 0,370$	–
Број претходних побачаја	0,926 (0,643 – 1,332) $p = 0,678$	–
Близначка трудноћа	0,993 (0,421 – 2,342) $p = 0,987$	–
<i>In vitro</i> фертилизација	0,964 (0,369 – 2,517) $p = 0,940$	–
Супституција гвожђем у трудноћи	0,693 (0,432 – 1,112) $p = 0,129$	–
Аномалије утеруса или плаценте	0,912 (0,299 – 2,786) $p = 0,872$	–
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	1,003 (0,983 – 1,023) $p = 0,785$	–

<sup>1</sup>*OR*- однос шанси; <sup>2</sup>*CI*- интервал поверења; <sup>3</sup>*p*- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен – прилагођавање извршено за старост, претећи превремени порођај, пушење, хипертензију у трудноћи, протеинурију у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, *in vitro* фертилизацију, близначку трудноћу, аномалије утеруса или плаценте и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи; Цртице (–) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријанти модел.

#### 4.8. Фактори који утичу на појаву SGA новорођенчади

У Табели 23 су приказани резултати логистичких регресионих метода који указују на предикторе појаве SGA новорођенчади. Резултати последњег корака мултиваријантне логистичке регресије (*Cox & Snell R square* = 0,125, *Nagelkerke R2* = 0,213) су показали да су значајни фактори ризика за појаву SGA новорођенчади мања телесна висина труднице, протеинурија у трудноћи, употреба кортикостероида и пушење у трудноћи.

Табела 23. Фактори који утичу на појаву SGA новорођенчади

Фактори ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени <sup>4</sup> $OR^1$ са 95% $CI^2$ $p^3$ вредност
Старост труднице	0,983 (0,932 – 1,036); $p = 0,520$	–
Телесна висина труднице	0,942 (0,899 - 0,986); $p = 0,010^*$	0,904 (0,856-0,954); $p = 0,000^*$
Претећи превремени порођај	0,537 (0,121 - 2,375); $p = 0,412$	0,247 (0,047-1,297); $p = 0,098$
Пушење у току трудноће	2,245 (1,180 - 4,272); $p = 0,014^*$	2,361 (1,104 – 5,048); $p = 0,027^*$
Хипертензија у трудноћи	2,331 (1,209 – 4,494); $p = 0,012^*$	–
Протеинурија у трудноћи	3,302 (1,562 – 6,980); $p = 0,002^*$	3,688 (1,576 – 8,632); $p = 0,003^*$
Број лекова (без витамина и минерала)	1,140 (1,108 – 1,290); $p = 0,037^*$	–
Број лекова из групе B (FDA)	1,264 (1,014 – 1,576); $p = 0,037^*$	–
Број лекова из групе C (FDA)	1,494 (1,091 – 2,046); $p = 0,012^*$	–
Број лекова из групе D (FDA)	2,464 (1,150 – 5,279); $p = 0,020^*$	–
Употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи	2,135 (1,098 – 4,151); $p = 0,025^*$	–
Употреба метилдопе у трудноћи	2,145 (1,069 – 4,304); $p = 0,032^*$	–
Употреба кортикостероида у трудноћи	3,350 (1,617 – 6,941); $p = 0,001^*$	2,626 (1,025 – 6,728); $p = 0,044^*$
Употреба антибиотика у трудноћи	1,682 (0,927 – 3,052); $p = 0,087$	–
Број претходних порођаја	0,898 (0,637 – 1,265); $p = 0,538$	–
Број претходних побачаја	1,070 (0,676 – 1,694); $p = 0,773$	–
Близаначка трудноћа	2,345 (0,921 – 5,970); $p = 0,074$	–
Супституција гвожђем у трудноћи	0,604 (0,313 – 1,165); $p = 0,133$	–
Аномалије утеруса или плаценте	3,113 (1,000 - 9,692); $p = 0,050$	–
Квалитет и разноврсност исхране у трудноћи	0,994 (0,969 – 1,020); $p = 0,650$	–
Превремени порођај	3,339 (2,737 – 6,419); $p = 0,000^*$	–

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вредност вероватноће; \*-статистички значајно; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за старост, претећи превремени порођај, број лекова (без витамина и минерала), број претходних порођаја, број претходних побачаја, аномалије утеруса или плаценте, квалитет и разноврсност исхране, суплементацију гвожђем; Цртице (–) означавају варијабле које нису унете у коначни мултиваријантни модел.

Анализа интеракција између идентификованих фактора ризика није показала постојање јасног синергистичког ефекта између индивидуалних фактора ризика (телесна висина трудница\*протеинурија у трудноћи:  $p=0,235$ ; прилагођени  $OR=1,083$  (0,949 – 1,237); телесна висина трудница\*пушење у току трудноће:  $p=0,216$ ; прилагођени  $OR=1,078$  (0,957 – 1,214); телесна висина\*употреба кортикостероида у

трудноћи:  $p=0,331$ ; прилагођени  $OR=1,602$  (0,941 – 1,197); пушење у току трудноће\*протеинурија у трудноћи:  $p=0,255$ ; прилагођени  $OR=0,349$  (0,057 – 2,134); пушење у току трудноће\*употреба кортикостероида у трудноћи:  $p=0,154$ ; прилагођени  $OR=4,260$  (0,580 – 31,274); протеинурија у трудноћи\*употреба кортикостероида у трудноћи  $p=0,525$ ; прилагођени  $OR=2,270$  (0,181 – 28,473)).

#### 4.9. Фактори који утичу на телесну тежину новорођенчади на рођењу

Резултати последњег корака мултипле линеарне регресије метод “backward” помоћу које су испитивани фактори који утичу на телесну тежину новорођенчади на рођењу приказани су у Табели 24. Варијабле које су унете у почетни модел биле су: старост труднице, гестацијска старост фетуса на порођају, телесна висина труднице, пушење у току трудноће, гојазност труднице, дијабетес мелитус у трудноћи, хипертензија у трудноћи, тромбофилија у трудноћи, хипотиреоидизам у трудноћи, анемија у трудноћи, колпитис у трудноћи, циститис у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, аномалије утеруса или плаценте, близаначка трудноћа, употреба антикоагулантних лекова у трудноћи, употреба прогестерона у трудноћи, употреба кортикостероида у трудноћи, употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи, употреба метилдопе у трудноћи, употреба антибиотика у трудноћи, број лекова (без витамина и минерала), број лекова из групе *A* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *B* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *C* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *D* по *FDA* класификацији и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи. Показало се да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће, употреба кортикостероида и употреба метилдопе током трудноће имају негативан, док већа телесна висина труднице и већа гестацијска старост фетуса на порођају позитивно утичу на тежину фетуса на рођењу.

Табела 24. Фактори који утичу на телесну тежину новорођенчади на рођењу

Варијабла	$B^1$	$p^2$	95% $CI^3$
Константа	-6142,735	0,000*	-7632,359 - -4653,111
Телесна висина труднице	17,037	0,000*	9,946 - 24,128
Пушење у току трудноће	-196,647	0,002*	-317,718 - -75,575
Дијабетес мелитус у трудноћи	146,116	0,060	-6,070 - 298,303
Употреба метилдопе у трудноћи	-145,561	0,033*	-278,987 - -12,136
Употреба кортикостероида у трудноћи	-287,921	0,001*	-455,263 - -120,578
Близаначка трудноћа	-434,109	0,000*	-632,035 - -236,182
Гестацијска старост фетуса на порођају	172,327	0,000*	148,929 - 195,726

$R^{2\#}$ ,  $F^{\#\#}(p)$ : 0,623; 71,426 (0,000\*)

<sup>1</sup> $B$ - нестандардизовани коефицијент; <sup>2</sup> $p$ - вредност вероватноће; <sup>3</sup> $CI$ - интервал поверења; \*-статистички значајно; <sup>#</sup> $R^2$ -процент објашњене варијансе исхода; <sup>\#\#</sup> $F$ - анализа варијансе

#### 4.10. Фактори који утичу на телесну дужину новорођенчади на рођењу

Резултати последњег корака мултипле линеарне регресије метод “backward” помоћу које су испитивани фактори који утичу на телесну дужину новорођенчади на рођењу приказани су у Табели 25. Варијабле које су унете у почетни модел биле су: старост труднице, гестацијска старост фетуса на порођају, телесна висина труднице, пушење у току трудноће, гојазност труднице, дијабетес мелитус у трудноћи, хипертензија у трудноћи, тромбофилија у трудноћи, хипотиреоидизам у трудноћи, анемија у трудноћи, колпитис у трудноћи, циститис у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, аномалије утеруса или плаценте, близаначка трудноћа, употреба антикоагулантних лекова у трудноћи, употреба прогестерона у трудноћи, употреба кортикостероида у трудноћи, употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи, употреба метилдопе у трудноћи, употреба антибиотика у трудноћи, број лекова (без витамина и минерала), број лекова из групе *A* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *B* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *C* по *FDA* класификацији, број лекова из групе *D* по *FDA* класификацији и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи. Показало се да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида у трудноћи имају негативан утицај на телесну дужину новорођенчади на рођењу. С друге стране, резултати мултипле линеарне регресије су показали да већа телесна висина труднице и већа гестацијска старост фетуса на порођају позитивно утичу на телесну дужину новорођенчади на рођењу.

Табела 25. Фактори који утичу на телесну дужину новорођенчади на рођењу

Варијабла	$B^1$	$p^2$	95% $CI^3$
Константа	11,667	0,010*	2,758 – 20,576
Телесна висина труднице	0,047	0,027*	0,005 – 0,089
Пушење у току трудноће	–0,813	0,028*	–1,539 – –0,086
Употреба кортикостероида у трудноћи	–1,818	0,000*	–2,814 – –0,821
Близаначка трудноћа	–1,719	0,005*	–2,905 – –0,533
Гестацијска старост фетуса на порођају	0,769	0,000*	0,630 – 0,908
$R^{2\#}, F^{\#\#}(p): 0,480; 56,274 (0,000^*)$			

<sup>1</sup> $B$ - нестандардизовани коефицијент; <sup>2</sup> $p$ - вредност вероватноће; <sup>3</sup> $CI$ - интервал поверења; \*-статистички значајно; <sup>#</sup> $R^2$ -процент објашњене варијансе исхода; <sup>\#\#</sup> $F$ - анализа варијансе

#### 4.11. Фактори који утичу на обим главе новорођенчади на рођењу

Резултати последњег корака мултипле линеарне регресије метод “backward” помоћу које су испитивани фактори који утичу на обим главе новорођенчади на рођењу приказани су у Табели 26. Варијабле које су унете у почетни модел биле су: старост труднице, гестацијска старост фетуса на порођају, телесна висина труднице, пушење у току трудноће, гојазност труднице, дијабетес мелитус у трудноћи, хипертензија у трудноћи, тромбофилија у трудноћи, хипотиреоидизам у трудноћи, анемија у трудноћи, колпитис у трудноћи, циститис у трудноћи, број претходних порођаја, број претходних побачаја, аномалије утеруса или плаценте, близаначка трудноћа, употреба антикоагулантних лекова у трудноћи, употреба прогестерона у трудноћи, употреба кортикостероида у трудноћи, употреба блокатора калцијумских канала у трудноћи, употреба метилдопе у трудноћи, употреба антибиотика у трудноћи, број лекова (без витамина и минерала), број лекова из групе А по FDA класификацији, број лекова из групе В по FDA класификацији, број лекова из групе С по FDA класификацији, број лекова из групе D по FDA класификацији и квалитет и разноврсност исхране у трудноћи. Показало се да већа животна старост и телесна висина труднице, као и већа гестацијска старост фетуса на порођају позитивно утичу на обим главе новорођенчади на рођењу, док пушење у току трудноће, употреба кортикостероида у трудноћи и употреба антибиотика у трудноћи испољавају негативан утицај на обим главе фетуса на рођењу.

Табела 26. Фактори који утичу на обим главе новорођенчади на рођењу

Варијабла	$B^1$	$p^2$	95% $CI^3$
Константа	11,474	0,000*	5,886 – 17,062
Старост труднице	0,048	0,005*	0,015 – 0,081
Телесна висина труднице	0,033	0,013*	0,007 – 0,059
Пушење у току трудноће	–0,585	0,011*	–1,032 – –0,137
Употреба антибиотика у трудноћи	–0,547	0,009*	–0,957 – –0,137
Употреба кортикостероида у трудноћи	–0,961	0,003*	–1,160 – –0,322
Гестацијска старост фетуса на порођају	0,421	0,000*	0,337 – 0,506

$R^{2\#}$ ,  $F^{\#\#}$  (p): 0,428; 37,853 (0,000\*)

<sup>1</sup> $B$ - нестандардизовани коефицијент; <sup>2</sup> $p$ - вредност вероватноће; <sup>3</sup> $CI$ - интервал поверења; \*-статистички значајно; <sup>#</sup> $R^2$ -процент објашњене варијансе исхода; <sup>\#\#</sup> $F$ - анализа варијансе



## 5. Дискусија

Резултати овог истраживања показали су да су фактори ризика за појаву застоја у расту плода током другог триместра трудноће мања телесна висина труднице, мања животна старост трудница и појава протеинурије. Мања телесна висина труднице и протеинурија су идентификовани и као фактори ризика за појаву застоја у расту плода и у трећем триместру трудноће. Пушење током трудноће је такође идентификовано као фактор ризика за појаву застоја раста фетуса током трећег триместра. С друге стране, показало се да суплементација гвожђем током трудноће има протективно дејство на развој плода у трећем триместру будући да су труднице које нису користиле препарате гвожђа током трудноће биле под повећаним ризиком од појаве застоја у расту плода током овог периода трудноће. Резултати овог истраживања су показали да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће, употреба кортикостероида и употреба метилдопе током трудноће имају негативан утицај на телесну тежину плода на рођењу, док телесна висина трудница и већа гестацијска старост фетуса приликом порођаја имају позитиван утицај на телесну тежину фетуса на рођењу. Иако се показало да близаначка трудноћа и употреба метилдопе током трудноће имају негативан утицај на телесну тежину плода на рођењу, утицај поменутих варијабли није био довољно велики да се покаже да они представљају факторе ризика за појаву *SGA* новорођенчади. С друге стране, показало се да мања телесна висина трудница, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида имају довољно јак негативан утицај на телесну тежину фетуса на рођењу да буду идентификовани као фактори ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Уз поменуте факторе, показало се да је појава протеинурије током трудноће значајан фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Наши резултати су показали да су фетуси код којих је применом одговарајућих формула уочена појава *FGR*-а током другог триместра трудноће, имали статистички значајно мање вредности телесне тежине и телесне дужине на рођењу у поређењу са фетусима са нормалним степеном развоја током овог периода трудноће. Када је у питању обим главе фетуса на рођењу, разлика није уочена када су за израчунавање *EFW* коришћене Хадлок 1 и Хадлок 3 формула, али су фетуси код којих је *FGR* у другом триместру уочен применом Хадлок 4 формуле имали значајно мање вредности обима главе на рођењу у поређењу са фетусима са нормалним растом. Слично, фетуси са идентификованим *FGR*-ом током трећег триместра трудноће имали су значајно ниже вредности антропометријских параметара на рођењу као што су телесна тежина, телесна дужина и обим главе. Када је у питању телесна дужина плода на рођењу, резултати овог истраживања су показали да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида имају негативан утицај на поменути антропометријски параметар фетуса на рођењу, док су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса при рођењу повезани са већом телесном дужином фетуса на рођењу. Већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу, уз већу животну старост мајке, имају позитиван утицај на вредности обима главе фетуса на рођењу, док пушење у току трудноће, употреба кортикостероида и употреба антибиотика током трудноће негативно утичу на вредност обима главе фетуса на рођењу.

Телесна висина трудница је антропометријски параметар који снажно утиче на исходе трудноће [332]. Познато је да је дужина фемура фетуса генетски повезана са висином родитеља и да у периоду трудноће који обухвата 18. и 19. недељу снажно корелира са висином мајке [333]. Због тога је висина мајке важна детерминанта порођајне телесне тежине фетуса [334-336]. Резултати великог броја опсервационих студија су указали на повезаност телесне висине трудница са антропометријским параметрима фетуса на рођењу као што су телесна тежина [337-341], телесна дужина

[338,341] и обим главе [342]. Утицај телесне висине мајке на антропометријске параметре фетуса на рођењу је позитиван, тј. жене високог раста рађају децу са већом телесном тежином, телесном дужином и обимом главе у поређењу са женама нижег раста. Недавно је Светска здравствена организација спровела велику студију са циљем развоја графикана за процену раста фетуса за међународну употребу која је обухватила 1387 трудница из 10 различитих земаља света (Аргентина, Бразил, Демократска Република Конго, Египат, Индија, Тајланд, Данска, Француска, Немачка и Норвешка) [343]. Као један од споредних исхода ове студије указала се чињеница да је телесна висина мајке имала позитиван утицај на *EFW* фетуса, тако што је повећање телесне висине мајке за 10 cm било праћено повећањем *EFW* фетуса за 1-2% [343]. Жене ниског конституцијског раста имају повећани ризик за појаву различитих компликација у трудноћи, као што су *FGR*, *SGA*, *LBW*, превремени порођај, порођај царским резом, прееклампсија, перинатални морталитет, и друге компликације [334,344-346]. Студија пресека спроведена у Португалу са циљем идентификације фактора ризика за појаву *SGA* новорођенчади дошла је до закључка да су антропометријске мере трудница били фактори са најјачим утицајем на појаву *SGA* [347]. Студија је обухватила 4193 узастопних трудница са једноплодним трудноћом, а њени резултати су показали да су мала телесна висина, мала телесна тежина на почетку трудноће и мали добитак у телесној тежини током трудноће били значајно повезани са појавом *SGA* код новорођенчади [347]. Интересантни су и резултати ретроспективне кохортне студије која је спроведена на територији града Џеде у Саудијској Арабији, а која је обухватила 1067 првороткиња са једноплодним трудноћом, просечне телесне висине од  $156,4 \pm 6,2$  cm [348]. Показало се да су труднице са већом телесном висином рађале децу са већом телесном тежином на порођају, при чему је разлика од 1 cm у телесној висини трудница била праћена повећањем телесне тежине плода на рођењу од 12,8 грама [348]. Студија сличног дизајна спроведена у Мексику која је укључила 3462 труднице са једноплодним трудноћом је такође показала да постоји позитивна корелација између телесне висине мајке и порођајне телесне тежине фетуса, при чему је повећање матерналне телесне висине од 1 cm било праћено повећањем порођајне тежине фетуса од око 10 грама [349]. Позитивна корелација између телесне висине мајке и порођајне тежине фетуса уочена је и у великој популацијоној студији која је обухватила 581844 трудница са једноплодним трудноћом и телесном висином већом од 140 cm у периоду од 2011. до 2016. године [350]. Показало се да је повећање телесне висине мајке од 1 cm било праћено повећањем порођајне телесне тежине фетуса од 15 грама [350]. Према неким размишљањима, повезаност малих порођајних тежина фетуса са ниским конституцијским растом мајки је заправо последица комбинације повећаног ризика од цефало-пелвичне диспропорције и могућег показатеља лошег снабдевања фетуса хранљивим материјама услед хроничне потхрањености мајке [338,351]. Ипак, највероватније је да се овај феномен може једноставно објаснити чињеницом да жене ниског конституцијског раста (нарочито оне са телесном висином испод 146 cm) имају мање димензије утеруса, што представља неку врсту анатомског ограничења за нормалан раст и развој фетуса [352].

Утицај животне старости трудница на исходе трудноће проучаван је у великом броју студија. С једне стране, резултати великих опсервационих студија, систематских прегледа и мета-анализа указују да поодмакла животна старост трудница (> 35 година) представља значајан фактор ризика за појаву *FGR*-а, *LBW* и превременог порођаја [353-355]. Резултати *case-control* студије која је спроведена у Пенсилванији су показали да старост трудница већа од 35 година представља независан фактор ризика за појаву интраутериног застоја у расту плода ( $OR=1,4$ ) [356]. Такође, према резултатима ове студије, ризик за појаву застоја у расту плода се двоструко повећава за узраст трудница

већи од 40 година [356]. Слично, резултати ретроспективне кохортне студије која је спроведена у Аустралији и која је укључила по 394 *SGA* новорођенчади и контрола су показали да животна доб трудница већа од 34 године значајно повећава ризик за рађање *SGA* новорођенчади [357]. Ипак, велика национална популациона кохортна студија у Шведској која је обухватила више од 1,5 милиона порођаја није утврдила да су труднице старости између 35 и 40 година под већим ризиком од појаве застоја у расту плода у поређењу са трудницама старости 20-29 година [358]. Према резултатима ове студије, ризик од појаве интраутериног застоја у расту плода се значајно повећава тек након 40. године живота, при чему труднице старости од 40-44 година имају 1,94 пута већи ризик за појаву *FGR*-а у односу на труднице узраста 20-29 година, а труднице старости  $\geq 45$  година чак 2,67 пута [358]. Старост труднице већа од 35 година није идентификована као фактор ризика за рађање *LBW* новорођенчади ни у студији коју су спровели *Grimes* и *Gross*, а која је обухватила 26795 порођаја у популацији жена црне расе [359]. У оквиру нашег истраживања релативно ограничена величина узорка је онемогућила стратификацију трудница према узрастним категоријама, али је показано да је мања животна старост трудница повезана са повећаним ризиком од појаве *FGR*-а у другом триместру трудноће и мањим обимом главе фетуса на рођењу. Познато је да је млађа животна доб мајки повезана са повећаним ризиком за појаву *FGR*-а, превременог порођаја, *LBW*, *SGA* и неонаталног морталитета [360-363]. Резултати 3 одвојене *case-control* студије спроведене у Пакистану су показале да старија животна доб мајке делује протективно на антропометријске параметре фетуса на рођењу [364-366]. Слично, студија коју су спровели *Di Gravio* и сарадници је показала да су фетуси млађих мајки имали статистички значајно ниже вредности антропометријских параметара раста фетуса током трудноће као што су *CRL*, *AC*, *HC* и *FL* [367]. Такође, резултати ове студије су показали да су код новорођенчади млађих мајки забележене значајно ниже вредности обима главе на рођењу [367], што је у складу са резултатима наше студије. За сада нису познати прецизни механизми који објашњавају појаву да су претерано младе труднице, али и труднице старије од 40 година, под повећаним ризиком од појаве *FGR*-а и рађања *SGA* новорођенчади [367]. Као нека потенцијална објашњења наводе се чињенице да су многе млађе труднице, нарочито ако говоримо о адолесцентским трудноћама, још увек у фази раста, те да се у таквим трудноћама може очекивати конкуренција организма труднице са фетусом за нутритивне материје [361,368]. Нагађа се да нижи раст фетуса код млађих мајки одражава мање ефикасну расподелу хранљивих материја, односно ограничени трансфер хранљивих материја ка фетусу [367]. У прилог овој хипотези говоре студије које су проучавале кинетику аминокиселина у трудноћи, чији резултати указују да организам трудница у периоду адолесценције показује мање капацитете за обезбеђивање већих концентрација аминокиселина у циркулацији које изискује стање као што је трудноћа, у поређењу са старијим трудницама [369,370]. Ово би могло да смањи доступност аминокиселина за фетус, посебно у периоду касне трудноће, када је брзи раст фетуса нарочито изражен [367]. Сем тога, адолесцентске трудноће су чешћа појава у социо-економски неразвијеним срединама, што такође може имати индиректан утицај на интраутерини развој фетуса [361]. С друге стране, старије труднице су под повећаним ризиком од појаве прееклампсије, гестационе хипертензије и других патолошких стања која могу да утичу на раст и развој фетуса [371]. Узимајући све наведено у обзир, чини се да животна старост трудница између 20 и 30 година носи најмањи ризик од појаве нежељених исхода трудноће као што су *FGR* и *SGA*, што је у складу са препорукама стручне литературе које се односе на физиолошки идеалан период за зачеће из угла жена [372,373]. С тим у вези, посебно су интересантни резултати епидемиолошких студија, који указују да се просечна старост жена у првој трудноћи драстично повећала

последњих деценија [374]. Тако је просечна старост првороткиња у САД-у порасла са 21 годину колико је износила 1970. године на 25 година, са значајним смањењем броја трудница млађих од 20 година, али и са повећањем првороткиња старијих од 35 година [375,376]. Сличан тренд забележен је и у другим земљама западне цивилизације, као што су Шведска, Данска, Швајцарска и Велика Британија [375]. Нарочито је евидентно повећање броја жена које се на рађање одлучују после 40. године живота [374]. Иако адолесцентске трудноће представљају фактор ризика за појаву различитих компликација [374], исто тако може забрињавајући може бити тренд повећања просечне животне старости трудница, који такође може бити повезан са повећаном инциденцијом различитих компликација, као што су мртворођеност, побачај, ванматерична трудноћа и конгениталне малформације [377,378].

Резултати овог истраживања су показали да значајан фактор ризика за појаву *FGR*-а и *SGA* представља и протеинурија. Познато је да здрава особа путем урина елиминира дневно до 150 mg протеина сваког дана [379]. Трудноћа је стање у којем се физиолошки елиминира значајно већа количина протеина путем урина сваког дана. Тако се у некомпликованим трудноћама током трећег триместра дневно елиминира и до 200-260 mg протеина. Рана бубрежна адаптација мајке на трудноћу подразумева повећање протока крви кроз бубреге који је у 16. недељи трудноће за око 75% већи у односу на вредности пре трудноће. Такође, већ у периоду између 5. и 7. недеље трудноће долази до пораста брзине гломеруларне филтрације која је и до 50% већа у односу на вредности пре почетка трудноће [380-383]. У трудноћи такође долази и до умереног повећања клиренса креатинина који нормално износи од 110-150 ml/min [384]. Према најчешће прихваћеној дефиницији, протеинурија у трудноћи је стање које је праћено елиминацијом више од 300 mg протеина у току 24 сата [385]. Патогенеза протеинурије у трудноћи није у потпуности јасна [384]. У нормалним условима пропустљивост гломерула бубрега за супстанце велике молекулске тежине је практично минимална. Међутим, свако евентуално оштећење гломерула бубрега је по правилу праћено повећаном елиминацијом протеина путем урина [385]. Дуго времена се сматрало да се протеинурија у трудноћи јавља као проста последица повећања брзине гломеруларне филтрације [384]. Међутим, ова теорија је поприлично контроверзна, нарочито уколико се у обзир узме чињеница да се протеинурија најчешће јавља у другој половини трудноће (након 20. недеље гестације), док се убрзање гломеруларне филтрације манифестује у много ранијем периоду трудноће [386]. Дијагноза протеинурије у трудноћи најчешће се поставља одређивањем концентрације протеина у 24-часовном урину, при чему ова метода уједно представља и златни стандард за постављање дијагнозе поменутог патолошког стања [384]. Иако се најчешће користи гранична вредност од 300 mg протеина у 24-часовном урину, важно је нагласити да је ова граница настала на основу резултата мањих епидемиолошких студија и експертских мишљења [386,387-389] и да је као таква подложна значајним адаптацијама [384]. Наиме, резултати неколико студија су показали да се количина елиминисаних протеина приближна дефинисаном прагу од 300 mg дневно може нормално срести код некомпликованих вишеструких трудноћа, трудноћа индукованих *in vitro* фертилизацијом [390,391], као и у случају гојазних трудница и трудница старије животне доби [384]. Сем тога, сама метода одређивања количине елиминисаних протеина у 24-часовном урину има својих значајних ограничења, нарочито у случајевима када је потребна брза процена евентуалне дијагнозе [384]. Због тога неки аутори саветују да се тестирање трудница на протеинурију спроводи сакупљањем 12-часовног урина, при чему се граница за постављање дијагнозе протеинурије смањује на 150 mg протеина [392]. Резултати су показали да ова метода поседује задовољавајуће предиктивне способности, са сензитивношћу од 92% и специфичношћу од 99% у

поређењу са методом 24-часовног сакупљања урина [392]. Присуство протеинурије је дуго времена било неопходан дијагностички критеријум за постављање дијагнозе прееклампсије [384]. Прееклампсија се дефинише као мултисистемски поремећај трудноће који карактерише појава нове хипертензије, протеинурије или хипертензије и дисфункције крајњих органа са или без протеинурије након 20. недеље трудноће [393]. Прееклампсија је озбиљна компликација трудноће и од виталног је значаја да се ово стање дијагностикује што је раније могуће [394]. У зависности од патофизиолошких механизма и времена јављања, разликујемо два типа прееклампсије: рана прееклампсија која се јавља до 34. недеље трудноће, и касна прееклампсија која се јавља након 34. недеље трудноће [395]. Рана прееклампсија је ређа, настаје као последица неадекватне плацентације и праћена је озбиљним матерналним и феталним морбидитетом и морталитетом [394,396,397]. С друге стране, касна прееклампсија се среће чешће, праћена је мањом захваћеношћу плаценте и повољнијим клиничким исходом у односу на рану прееклампсију [398]. Сматра се да се учесталост прееклампсије у трудноћи креће у опсегу од 3-8%, при чему је ово стање познато као значајан фактор ризика за појаву *FGR*-а [384]. С друге стране, изолована гестацијска протеинурија је стање које се карактерише новонасталом протеинуријом која се јавља након 20. недеље трудноће у условима нормалног крвног притиска без других симптома или знакова прееклампсије [384]. Тешко је прецизно проценити инциденцију изоловане гестацијске протеинурије у трудноћи, али се на основу резултата неких публикованих студија претпоставља да би она могла да износи око 8% [384]. Такође је показано да се изолована протеинурија у 2 или више наврата током трудноће може срести код око 2% трудница [384]. Труднице са изолованом гестацијском протеинуријом генерално имају бољу прогнозу у односу на труднице са прееклампсијом [399-400], али се код око 30% оваквих трудница може очекивати развој прееклампсије у току трудноће [401,402]. Посебну популацију представљају труднице које имају хроничну хипертензију која се јавиле пре трудноће и протеинурију. Резултати студије коју су спровели *Morgan* и сарадници су показали да труднице са хроничном хипертензијом и протеинуријом имају значајно већи ризик од појаве прееклампсије, превременог порођаја и застоја у расту плода у поређењу са трудницама са хроничном хипертензијом без протеинурије [403]. *Vae* и сарадници су спровели ретроспективну кохортну студију која је обухватила 2822 труднице са циљем да испитају утицај протеинурије на исходе трудноће [394]. Специфичност ове студије огледа се у чињеници да су истраживачи користили семиквантитавну методу анализе урина помоћу тест трака за детектовање евентуалног присуства протеинурије. На овај начин су утврдили постојање протеинурије код 536 укључених трудница. Резултати ове студије су показали да су труднице са протеинуријом биле под већим ризиком од појаве прееклампсије, превременог порођаја, *FGR*-а и превремене руптуре плодових овојака. Такође се показало да је телесна телесна тежина фетуса била нарочито мала у групи трудница код којих је протеинурија детектована пре 20. недеље гестације [394]. Појава протеинурије пре 20. недеље трудноће обично указује на постојање познате или недијагностиковане болести бубрега [384]. Студија коју су спровели *Jones* и *Hayslett* и која је обухватила 67 трудница са примарном реналном болешћу је показала да се код жена са бубрежним обољењима често могу срести компликације у трудноћи као што су хипертензија, тешка протеинурија, превремени порођај и застој у расту плода [404].

Пушење у току трудноће представља значајан проблем по јавно здравље, јер је праћено штетним утицајима како по саму трудницу тако и по плод. Када је у питању учесталост пушења у току трудноће, подаци из развијених западних земаља, као што је Немачка, указују да свака пета трудница конзумира цигарете током трудноће [405]. Бројни фактори утичу на епидемиологију пушења у трудноћи, међу којима се као

најважнији издвајају социо-економски статус и степен образовања, будући да је примећено да труднице које живе у лошијим социо-економским условима, као и оне са нижим нивоима образовања, нарочито често конзумирају цигарете током трудноће [406-409]. Сматра се да пушење представља један од најважнијих штетних фактора чије се дејство у трудноћи може избећи [410]. Резултати нашег истраживања показују да пушење у току трудноће негативно утиче на све антропометријске параметре раста фетуса на рођењу, а уз то представља и значајан фактор ризика за појаву *FGR*-а у трећем триместру трудноће и *SGA*. Наши резултати су апсолутно у складу са резултатима других истраживача. Тако је студија која је спроведена у Бразилу показала да су новорођенчад која су била изложена дејству дуванског дима током трудноће на рођењу имала мању телесну тежину (за око 223 грама), телесну дужину (за 0,94 cm) и обим главе (за 0,69 cm) у поређењу са бебама чије мајке нису пушиле током трудноће [411]. Резултати бројних других студија указују да су новорођенчад чије су мајке пушиле током трудноће имала мању телесну тежину [412-420], телесну дужину [421] и обим главе, у поређењу са бебама чије мајке нису пушиле у трудноћи [422-424]. Нарочито су интересантни резултати мета-анализе која је укључила 28 кохортних студија спроведених у Европи и Северној Америци и укупно 229158 порођаја [425]. Резултати ове мета-анализе су показали да пушење у току трудноће повећава ризик од појаве превременог порођаја ( $OR=1,08$ ), *SGA* на порођају ( $OR=2,15$ ) и прекомерне телесне тежине у детињству ( $OR=1,42$ ). Такође је показано да су мајке које су престале да конзумирају цигарете током првог триместра трудноће имале значајно мањи ризик од појаве феталних компликација на порођају у поређењу са трудницама које су наставиле да пуше. Пушење цигарета само током првог триместра трудноће није било повезано са већим ризиком од превременог порођаја, али јесте са повећаним ризиком од појаве прекомерне телесне тежине деце током детињства. Међутим, резултати ове мета-анализе нису показали задовољавајуће смањење ризика од феталних компликација када је у питању приступ који подразумева само смањење броја цигарета током трудноће, али не и потпуни прекид конзумирања дувана. То се нарочито односи на компликације као што су превремени порођај и појава прекомерне телесне тежине у детињству, док се ризик од појаве *SGA* може значајно смањити и редукцијом броја цигарета које труднице конзумирају на дневном нивоу. С друге стране, ризик од рађања *SGA* новорођенчади је очекивано био значајно већи у групи трудница које су повећале конзумирање дувана током трудноће [425]. Различите компоненте дуванског дима могу бити укључене у испољавању штетног дејства на плод. Верује се да нуспродукти који настају сагоревањем никотина наносе више штете фетусу него сам никотин [410]. Познато је да никотин и угљен-моноксид смањују проток крви кроз плаценту [426]. Никотин такође активира ацетилхолинске никотинске рецепторе услед чега долази до ослобађања вазоативних катехоламина и пептида и последичне вазоконстрикције [426]. Један од механизма којим дувански дим остварује штетно дејство на плод односи се на чињеницу да угљен-моноксид, који настаје сагоревањем дувана, конкурише кисеонику за везивање за хемоглобин, што доводи до последичне хипоксије [427]. Претпоставља се и да кадмијум, који је такође присутан у дуванском диму, модулира функцију рецептора за окситоцин и на тај начин стимулише појаву превременог порођаја [427]. Студија спроведена у Холандији је показала да мајке које пуше током трудноће имају измењен локални и системски имунски одговор, с обзиром да је примећено да имају мање регулаторних *T* лимфоцита, а веће концентрације проинфламаторних цитокина и ћелија природних убица [418]. Поред повећаног ризика од појаве *FGR*-а, *SGA*, превременог порођаја и прекомерне телесне тежине у детињству, пушење у току трудноће повећава ризик и од тешких оштећења различитих система органа фетуса, као што су конгенитална оштећења срца [428], оштећења бубрега [429] и смањење

величине феталног мозга [430,431]. На основу свега наведеног, јасно је да је потребно стимулирати труднице да прекину са пушењем, па макар и у каснијим фазама трудноће. Изгледа да конзумирање цигарета током првог триместра трудноће не утиче претерано на раст и развој фетуса, за разлику од пушења током другог и трећег триместра, када је штетан утицај дуванског дима по плод највећи. Ипак, показало се да је упркос активним кампањама здравствених и социјалних радника, свега 45% трудница спремно да престане да конзумира цигарете током трудноће, од чега скоро 80% њих поново почиње да пуши у року од годину дана након порођаја [410].

Резултати нашег истраживања су показали да супституциона примена препарата гвожђа у трудноћи смањује ризик од појаве *FGR*-а у трећем триместру трудноће. Гвожђе је микронутријент који има важну улогу у трудноћи јер поспешује раст, хематопоезу и развој фетуса [432,433]. Недостатак гвожђа у трудноћи резултује настанком анемије, за коју се процењује да се јавља код око 14% трудница у развијеним земљама, и код око 35-75% трудница у земљама у развоју [434]. Матернална анемија настала услед недостатка гвожђа је, између осталог, фактор ризика за рађање *LBW* новорођенчади [435,436], због чега се мора лечити применом препарата гвожђа [434]. Међутим, постоји доста контроверзи када је у питању евентуална универзална примена препарата гвожђа код свих трудница без обзира на присуство анемија. С једне стране, суплементација препаратима гвожђа смањује ризик од рађања *LBW* новорођенчади, дефицијенције гвожђа и развоја матерналне анемије [434]. Међутим, појачана примена гвожђа такође са собом носи значајане ризике, нарочито када су у питању труднице. Показано је да већа концентрација гвожђа у трудноћи може да доведе до појаве гестацијског дијабетеса, чак и у првом триместру трудноће [437]. Ембрионална фаза раста фетуса, која се дешава током првих 12 недеља трудноће, карактерише се растом плаценте и формирањем ткива и органа фетуса у процесу који је познат под називом органогенеза. Због тога труднице у овом периоду трудноће показују повећане потребе за гвожђем [432,438]. Међутим, након 12. недеље трудноће, чини се да нема реалних физиолошких потреба за појачаним уносом гвожђа. Евентуални вишак гвожђа у циркулацији мајке може предиспонирати појаву гестацијског дијабетеса на два начина [434]. Прво, концентрације гвожђа веће од нормалних могу да доведу до дисфункције бета ћелија панкреаса, смањене секреције инсулина и поремећеног метаболизма глукозе [439]. Друго, гвожђе је саставни део хема у хемоглобину, тако да веће концентрације гвожђа могу резултовати већим концентрацијама хемоглобина, што је такође стање које предиспонира појаву гестацијског дијабетеса [440]. Ипак, постоје и мишљења по којима гестациони дијабетес заправо вероватније настаје као последица прекомерног уношења гвожђа путем исхране, него као резултат краткотрајног излагања препаратима гвожђа у трудноћи [441]. Питање универзалне супституције препаратима гвожђа је крајње контроверзно, не само због потенцијалне токсичности која може да прати супституциону терапију у наведеној популацији трудница, већ и због њеног дискутабилног бенефита. Наиме, резултати неколико опсервационих студија нису показали да супституција препаратима гвожђа смањује ризик од рађања *SGA* новорођенчади [442,443]. С друге стране, *Martínez-Galiano* и сарадници су у својој студији показали да супституциона примена препарата гвожђа у дневној дози од 40 mg смањује ризик од појаве *SGA* [434]. Аутори ове студије су показали да супституција препаратима гвожђа показује протективно дејство по питању телесне тежине фетуса на рођењу, како у групи трудница са анемијом ( $OR=0,57$ ), тако и групи трудница без анемије ( $OR=0,64$ ) [434]. До сличних сазнања, која фаворизују универзалну супституциону примену препарата гвожђа у трудноћи, дошли су и *Palma* и сарадници [444]. Они су спровели *case-control* студију која је укључила 322 труднице без доказане анемије у трудноћи које су родиле *LBW* новорођенчад и 934 контролних трудница без

анемије током трудноће чија су новорођенчад имала адекватну телесну тежину на рођењу. Резултати ове студије су показали да супституциона примена препарата гвожђа код трудница без анемије значајно смањује ризик за рађање *LBW* новорођенчади [444]. *Cogswell* и сарадници су у својој студији показали да суплементација препаратима гвожђа у трудноћи у дневној дози од 30 mg смањује ризик за рађање *LBW*, али не и *SGA* новорођенчади [445]. Слично, *Siega-Riz* и сарадници су показали да супституциона терапија препаратима гвожђа у трудноћи повећава порођајну телесну тежину фетуса, али да тај ефекат није довољан да се спречи рађање *SGA* новорођенчади [446]. Када се у обзир узму сви потенцијални бенефити и ризици које са собом носи супституциона примена гвожђа у трудноћи, јасно је због чега америчка радна група за превентивне услуге и друга међународна друштва закључују да тренутно нема јаких доказа нити за, нити против рутинске супституционе примене препарата гвожђа код трудница без анемије [434,447].

Доступни епидемиолошки подаци указују да близаначке трудноће чине око 3,4% свих трудноћа у САД-у [448]. Такође је евидентно да постоји јасан тренд повећања броја близаначких трудноћа у свету. Најбитнији узрок повећаног броја близаначких трудноћа јесте велики напредак који је остварен на пољу асистираних репродукције, укључујући медикаментозну терапију, *in vitro* фертилизацију, индукцију овулације и суперовулацију са интраутерином оплодњом [449]. Фетуси у вишеструким трудноћама показују образац раста који је другачији у односу на онај који показују фетуси у једноплодним трудноћама. Показало се да током првог и другог триместра трудноће близанци показују сличну динамику и образац раста као фетуси у моноплодним трудноћама. Међутим, са почетком трећег триместра трудноће долази до успоравања раста близанаца. Разлика у величини фетуса у једноплодним трудноћама и близанаца прогресивно се повећава током трећег триместра трудноће [450]. *Grantz* и сарадници су спровели проспективну кохортну студију која је обухватила 171 трудницу са дихорионском близаначком трудноћом, са циљем дефинисања трајекторија феталног раста дихорионских близанаца [451]. Резултати ове студије су показали да се вредности *EFW* и *AC*-а код дихорионских близанаца тек од 32. недеље трудноће почињу разликовати од вредности ових параметара код фетуса у једноплодној трудноћи. Када је у питању величина других антропометријских параметара интраутериног раста фетуса, показало се да се вредности обима главе и дужине бутне кости дихорионских близанаца не разликују значајно у односу вредности ових параметара код фетуса из једноплодних трудноћа. Интересантно, резултати ове студије су показали да су средином трудноће дихорионски близанци имали веће вредности бипаријеталног дијаметра у односу на фетусе из једноплодних трудноћа. Међутим, касније долази до опадања вредности овог параметра, тако да је између 34. и 36. недеље трудноће *BPD* дихорионских близанаца значајно мањи у односу на фетусе у једноплодним трудноћама [451]. Генерално, може се рећи да код дихорионских близаначких трудноћа долази до асиметричног раста фетуса због поремећаја односа *AC/HC*, који је нешто складнији код фетуса у једноплодним трудноћама, а које се одликују симетричним растом [451]. Слично, *Shivkumar* и сарадници су у својој студији показали да се статистички значајне разлике интраутерине *EFW* дихорионских фетуса у односу на *EFW* фетуса из једноплодних трудноћа могу уочити тек од 32. недеље трудноће [452], док су *Min* и сарадници статистички значајно смањење *EFW* дихорионских фетуса уочили нешто раније, у 30. недељи гестације [453]. Такође, постоје и други резултати који указују да су вредности *HC*-а и *FL*-а код дихорионских близанаца упоредиве са онима које се срећу код фетуса у једноплодним трудноћама [454]. С друге стране, *Buckler* и *Green* су у својој студији која је обухватила близанце рођене у Енглеској у периоду од 1990. до 1997. године показали да је просечна дужина близанаца на рођењу значајно мања у



односу на дужину новорођенчади из једноплодних трудноћа адекватне гестацијске старости на рођењу [455]. Резултати нашег истраживања који се односе на потенцијални утицај близаначке трудноће на раст и развој фетуса су кохерентни са резултатима до сада публикованих студија, будући да смо показали да близаначка трудноћа негативно утиче на телесну тежину и телесну дужину, али не и на обим главе новорођенчади на рођењу. Важно је нагласити да за процену степена интраутериног раста и развоја близанаца не треба користити графиконе који се користе за процену раста фетуса из једноплодних трудноћа, јер се на тај начин повећава вероватноћа лажно позитивних налаза *FGR*-а и *SGA* [451]. Због значајно другачијег обрасца интраутериног раста који показују близанци, за процену степена њиховог раста треба користити специјализоване графиконе [451], што је и урађено у методолошком приступу у оквиру овог истраживања.

Најчешће прописивани кортикостероиди у трудноћи су преднизолон, преднизон, дексаметазон и бетаметазон [456]. Кортикостероиди се током трудноће могу користити у различитим индикацијама. Ту свакако спадају аутоимунске болести мајке, системске болести као што су астма, алергијске реакције и слично. Нарочито су интересантне индикације кортикостероида које се уско везују за област гинекологије и акушерства. Наиме, кортикостероиди се могу користити за превенцију рекурентног побачаја, спречавање превременог порођаја, али и за стимулацију сазревања плућа фетуса у случају превременог порођаја [456]. Уобичајена пракса у развијеним земљама је да се у случају претећег превременог порођаја примена кортикостероида започне већ након 22. недеље трудноће, односно од оног момента када се фетус сматра одрживим ван материце [456]. Антенатални кортикостероиди су вероватно најефикаснија терапија за побољшавање краткорочних и дугорочних исхода код недоношчади [457], будући да се показало да њихова примена значајно побољшава неонаталне исходе уз смањење ризика од неонаталне смрти, респираторног дистрес синдрома, церебралног крварења и некротизирајућег ентероколитиса [458]. Примена системских кортикостероида опонаша пораст у нивоу ендогених кортикостероида који се примењује у касној гестацији и који је од суштинског значаја за нормалан развој многих система органа фетуса. Кортикостероиди имају добро описане ефекте на сазревање плућа фетуса. Антенатална примена кортикостероида доводи до побољшања функције плућа код превремено рођене деце кроз позитивно дејство на алвеоларну структуру, васкуларизацију, производњу сурфактанта и клиренс течности у ваздушном простору [459]. Чини се да кортикостероиди повећавају производњу плућних сурфактаната и транскрипцијским и пост-транскрипцијским механизмима, повећавајући синтезу фосфатидил холина и масних киселина у плућима фетуса [460,461]. Кортикостероиди такође позитивно утичу на развој других органа фетуса, као што су срце, мозак, хипоталамус, бубрези и штитаста жлезда [456]. Преднизолон је најпрописиванији кортикостероид за оралну примену у трудноћи, и првенствено се користи за имunosупресију и лечење аутоимунских болести [456]. Преднизон се под утицајем 11 бета хидроксистероид дехидрогеназе преводи у преднизолон [462]. Преднизолон и преднизон се доминантно елиминишу након метаболизма у јетри, мада и ренални клиренс ових супстанци у значајној мери доприноси њиховој укупној елиминацији [463]. Преднизолон је липофилна супстанца која лако пролази плаценталну баријеру, али је његов продор у организам фетуса значајно ограничен због тога што се један део метаболише у преднизон под утицајем плаценталне 11 бета хидроксистероид дехидрогеназе, док значајна количина преднизолон бива враћена у организам мајке под утицајем плаценталног *P* гликопротеина [464,465]. Уколико се преднизолон примењује код здравих трудница, може се очекивати да његова концентрација у феталној циркулацији буде за око 8-10 пута мања у односу на концентрацију овог лека

у циркулацији мајке [466]. Преднизолон је кортикостероид избора за лечење рекурентног побачаја [456]. Бетаметазон и дексаметазон су флуорирани синтетски кортикостероиди сличне структуре и способности проласка кроз плаценту [467]. Ови кортикостероиди се примењују парентерално и најчешће се користе за стимулацију сазревања сурфактанта у плућима фетуса [456]. Ипак, иако кортикостероиди несумњиво поседују значајну ефикасност и доприносе побољшању феталних исхода у многим патолошким стањима у трудноћи, постоје бројни докази који указују и на штетност њихове примене током гестације. Резултати нашег истраживања су показали да је антенатална примена кортикостероида повезана са негативним дејством на вредности антропометријских параметара фетуса на рођењу, односно да је примена кортикостероида током трудноће била значајан фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Негативни ефекти кортикостероида на раст ћелија и репликацију дезоксирибонуклеинске киселине су добро познати и описани [468]. Резултати велике популационе студије спроведене у Финској, која је укључила преко 278 хиљада новорођенчади рођених у периоду од почетка јануара 2006. године до краја децембра 2010. године, су показали да су фетуси који су током гестације били изложени антенаталним кортикостероидима имали значајно мању телесну тежину, телесну дужину, пондерални индекс и обим главе на рођењу, у поређењу са новорођенчадима која нису била експонирана дејству ових лекова [469]. Негативно дејство кортикостероида на телесну дужину и обим главе новорођенчади на рођењу такође су забележили *Thorp* и сарадници у својој ретроспективној студији у којој су анализирали утицај антенаталне примене кортикостероида на новорођенчадима леченим у 100 различитих неонаталних јединица интензивне неге у САД-у [470]. Такође, примена кортикостероида у трудноћи идентификована је као фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади и у другим студијама [471,472]. Због свега тога, у сажетку карактеристика кортикостероидних препарата наведено је да они могу повећати ризик од интраутериног застоја у расту плода када се дају дуже или више пута током трудноће, као и да их треба давати само када корист од њихове потенцијалне примене по мајку и/или дете превазилази ризике [473]. Посебно су интересантни резултати неких студија који указују на потенцијални тератогени ефекат кортикостероида у раној трудноћи. Доступни докази указују да постоји мала, али значајна повезаност између системске употребе кортикостероида током периода органогенезе и појаве расцепа усне и непца фетуса [456]. Ако је системска примена кортикостероида у првом триместру трудноће неопходна због природе обољења мајке, лек избора је преднизолон [474].

Хипертензивни поремећаји су најчешће медицинске компликације које се јављају у трудноћи, а чије лечење углавном изискује фармакотерапијски приступ [475,476]. Инциденција хипертензије код првороткиња креће се у опсегу од 10-15%, док је учесталост код трудница које су претходно рађале значајно мања и износи 2-5% [477]. У оквиру хипертензивних поремећаја у трудноћи разликујемо хроничну хипертензију, гестациску хипертензију и прееклампсију [478]. Под хроничном хипертензијом у трудноћи подразумева се стање са повишеним вредностима крвног притиска (изнад 140/90 mmHg) које се јавило пре зачећа или које се јавило пре 20. недеље трудноће, док се под гестациском хипертензијом сматра хипертензија која се јавила након 20. недеље трудноће [478]. Адекватан и рани третман хроничне и гестациске хипертензије у трудноћи је од велике важности, јер је тешка хипертензија у трудноћи повезана са повећаним ризиком од појаве прееклампсије [479]. Ипак, иако је фармакотерапија неопходна, опскурни су докази који говоре у прилог чињеници да стављање повишених вредности артеријског крвног притиска у трудноћи под контролу доприноси смањењу ризика од различитих матерналих и феталних компликација [478,480]. За лечење хипертензивних поремећаја у трудноћи могу се користити различите групе

антихипертензивних лекова: агонисти  $\alpha_2$  адренергичких рецептора у централном нервном систему (метилдопа), блокатори бета-адренергичких рецептора (ацебутолол, атенолол, лабеталол, метопролол, пиндолол, окспренолол, пропранолол), блокатори калцијумских канала (нифедипин, амлодипин, верапамил), тиазидни диуретици (хидрохлортиазид), вазодилататори (хидралазин) и неки други лекови [481-483]. Апсолутно контраиндицирана група антихипертензивних лекова у трудноћи су инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима, јер се показало да поседују значајан тератогени потенцијал, нарочито испољен на бубрезима фетуса [484]. Према смерницама водећих међународних водича за лечење хипертензије у трудноћи, леком избора за лечење благих до умерених облика хипертензије у трудноћи сматра се метилдопа [485-488]. Метилдопа је агониста пресинаптичких  $\alpha_2$  рецептора у кардиоваскуларном центру у продуженој мождини. Активацијом ових рецептора, метилдопа смањује активност кардиоваскуларног центра, што за последицу има смањење крвног притиска. Смањујући активност симпатичког нервног система, метилдопа смањује периферни отпор протицању крви и минутни волумен срца. Иако нема тератогено дејство, метилдопа може да изазове нека озбиљна нежељена дејства код трудница, као што су седација, поспаност, ортостатска хипотензија, депресија и хематолошка нежељена дејства [489]. Студија која је проучавала нежељена дејства антихипертензивних лекова код трудница је показала да је најчешће нежељено дејство метилдопе, која је примењивана у дози од 250 mg/8h, била диспнеја индукована бронхоспазмом, а која се јавила код 10% трудница које су користиле овај лек [490]. Међутим, посебно је интересантно да је код 4% трудница које су користиле метилдопу забележена појава *LBW* новорођенчади, док је појава *FGR*-а забележена код 2% трудница које су користиле овај лек [490]. Ипак, труднице које су примале метопролол имале су још већу учесталост *LBW* (15%) и *FGR*-а (10%) [490]. Резултати нашег истраживања су показали да је примена метилдопе у трудноћи имала значајно негативно дејство на телесну тежину новорођенчади на рођењу, што је такође потврђено и од стране других истраживача [491,492]. Међутим, важно је нагласити да постоје докази који указују да хронична хипертензија представља снажан независан фактор ризика за појаву *FGR*-а у трудноћи, као и за и рађање *SGA* новорођенчади [493], тако да је врло тешко одвојити ефекте које на телесну тежину фетуса има сама болест, од потенцијалних нежељених дејстава метилдопе [492]. Нарочито је изазовно објаснити потенцијални механизам којим метилдопа може да изазове интраутерини застој у расту плода и смањење телесне тежине новорођенчади. Узимајући све наведено у обзир, чини се да постоји реална потреба за спровођењем додатних истраживања која би могла да одгонетну да ли је метилдопа, која више деценија представља антихипертензив избора у трудноћи, заиста независан фактор који негативно утиче на телесну тежину фетуса, или је та уочена појава заправо последица прикривеног дејства саме болести. Колико је потреба за разјашњењем овог питања заиста велика, најбоље говоре резултати студије која је показала да је у периоду од 2000. до 2007. године забележен тренд повећања употребе антихипертензива у трудноћи са 3,5% на 4,9%, који је заправо последица повећане учесталости хипертензивних поремећаја у гестацији [494].

Доступни епидемиолошки подаци указују да 20-25% жена добије бар један антибиотик током трудноће [495,496]. Најчешће инфекције које се јављају код жена у току трудноће су инфекције горњих делова уринарног тракта, сексуално преносиве инфекције и пијелонефритис [497]. Неадекватно лечене уринарне инфекције у трудноћи представљају велики ризик по фетус, будући да су повезане са повећаним ризиком од појаве спонтаних побачаја, превременог порођаја и рађања *LBW* новорођенчади [498,499]. С друге стране, постоји велика бојазан од потенцијалног штетног дејства примењене антибиотске терапије на плод. Информације о безбедности антибиотика у

трудноћи су, као што је случај и са већином других група лекова, веома опскурне, зато што трудноћа представља стање у којем се избегава тестирање безбедности лекова из етичких разлога [500]. Међутим, у циљу адекватног и безбедног лечења инфекција у трудноћи, потребно је познавати доступне информације о безбедоносном профилу појединих група антибиотика. Резултати епидемиолошких студија указују да су пеницилини најпрописиванија група антибиотика у трудноћи [496,497]. То је уједно група лекова са највећим бројем литературних доказа који говоре у прилог њихове безбедне примене током гестације [500]. Сви представници пеницилина, укључујући аминопеницилине- ампицилин и амоксицилин (и њихове комбинације са инхибиторима бета-лактамазе), припадају групи *B* према *FDA* класификацији лекова и могу се користити током читавог периода гестације [329]. Такође, сви цефалоспорински антибиотици спадају у групу *B* према *FDA* класификацији и могу се безбедно користити у трудноћи [500]. Посебан опрез се саветује када су упитању новији представници цефалоспорина, као што су цефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам, јер још увек нема довољно доказа о безбедности њихове примене у трудноћи [500]. Карбапени се код трудница, као и у осталим популацијама, користе за лечење тешких облика инфекција изазваних резистентним сојевима бактерија [329,500]. Ванкомицин, као најзначајнији представник гликопептидне групе антибиотика, припада групи *B* према *FDA* класификацији и може се користити за лечење тешких инфекција узрокованих мултирезистентним Грам-позитивним бактеријама код трудница [500,501]. Када су у питању антибиотици из групе макролида, подаци указују да је најбезбеднији за примену у трудноћи азитромицин [500], док су резултати студија које су испитивале безбедност еритромицина и кларитромицина поприлично контроверзни [502,503], због чега би предност требало дати азитромицину у случају потребе за применом ове групе антибиотика [500]. Апсолутно контраиндиковани антибиотици у трудноћи су тетрациклини, тигециклин и флуорохинолони, због доказаног тератогеног потенцијала [329,500]. Аминогликозидни антибиотици пролазе плаценту у високом проценту и могу да изазову штетне ефекте на плоду [500]. Стрептомицин припада групи *D* према *FDA* класификацији и апсолутно је контраиндикован за примену у трудноћи [329,497], док се остали представници аминогликозида могу користити уз појачани мониторинг у ретким ситуацијама када корист превазилази ризик који са собом носи њихова примена [500]. Иако припада групи *B* према *FDA* класификацији лекова, метронидазол је контраиндикован за примену током првог триместра трудноће [329]. Уроантисептици за оралну примену, фосфомицин и нитрофурантоин, као представници *B* групе лекова према *FDA* класификацији, се могу безбедно користити за лечење уринарних инфекција у трудноћи [504,505]. Сасвим другачији безбедносни профил показује један други антибиотик који је показао значајну ефикасност у лечењу уринарних инфекција– сулфаметоксазол-триметоприм. Због описаних тератогених ефеката (дефекти неуралне цеви, срчана оштећења, аномалије уринарног тракта фетуса) овај антибиотик је контраиндикован за примену током првог триместра трудноће и након 32. недеље гестације [329,506,507]. Нема много података о потенцијалном утицају антибиотика коришћених током гестације на антропометријске параметре раста фетуса. Резултати нашег истраживања су показали да је употреба антибиотика током трудноће била праћена негативним утицајем на обим главе фетуса на рођењу. Резултати других епидемиолошких студија које су проучавале потенцијални утицај матерналне антибиотске терапије на параметре раста и развоја фетуса су поприлично контроверзни. Тако су резултати неких студија показали да је употреба антибиотика током трудноће била праћена повећањем телесне тежине новорођенчади на рођењу [508,509], док су други аутори дошли до опозитних резултата, који указују да су новорођанчад чије су мајке током трудноће користиле

антибиотике имала мању телесну тежину на порођају [510,511]. С друге стране, *Mission* и сарадници су у својој студији дошли до закључка да употреба антибиотика у трудноћи не представља фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади [512]. Због очигледног изостанка кохерентности међу подацима у доступној научној литератури, намеће се потреба за спровођењем опширнијих и методолошки валиднијих студија, које ће помоћи да се добију прецизнији одговори о потенцијалном утицају појединих група антибиотика на степен интраутерусног развоја плода.

Резултати нашег истраживања су показали да гестацијска старост фетуса на порођају има позитивно дејство на вредности телесне тежине, телесне дужине и обима главе. Ови резултати су сасвим очекивани и логични, с обзиром да телесна тежина и друге антропометријске мере представљају директну функцију гестацијске старости [513]. Тако су резултати опсервационе студије показали да се почев од 24. недеље трудноће може очекивати пораст телесне тежине фетуса од 176,5 грама на недељном нивоу [514]. Скраћивање трајања интраутериног развоја и превремено рађање је зато и праћено нижим вредностима антропометријских параметара раста на рођењу у поређењу са термински рођеним бебама. Ипак, резултати наше студије су показали да превремени порођај (порођај пре 37. недеље гестације) није фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Већина недоношене деце, иако мања у поређењу са термински рођеном децом, има телесну тежину на порођају која је адекватна за ту гестацијску старост, док се само мањи део овакве деце може сврстати у категорију *SGA* новорођенчади [515].

Важно је нагласити да је ово истраживање имало нека значајна методолошка ограничења. Прво, за идентификацију степена интраутериног застоја у расту плода коришћен је само параметар процењене телесне тежине, који је израчунат (на основу ултразвучно измерених анатомских параметара раста фетуса) помоћу одговарајућих математичких формула. Нису спроведена додатна доплер испитивања за процену евентуалних додатних дијагностичких критеријуме који би могли да укажу на интраутерини застој у расту према новој дефиницији, као што су пулсатилни индекс утерусних артерија, пулсатилни индекс умбиликалних артерија и цереброплацентални однос. Друго, студија је уницентрична, што ограничава могућности генерализације резултата. Треће, у оквиру овог истраживања нису прикупљани подаци о о евентуалном присуству конгениталних инфекција, које такође могу да буду узрочници застоја у расту плода, као што су *TORCH* инфекције (Токсоплазмоза; Остале инфекције, у које спадају инфекције изазване хепатитисом *B*, варичела-зостер вирусом, парвовирусом *B19*, вирусом хумане имунодефицијенције и другим узрочницима; Рубела; Цитомегаловирусна инфекција; Херпес вирусна инфекција). Четврто, један део података, нарочито онај који се односи на период ране трудноће, је прикупљан ретроспективно, увидом у доступну медицинску документацију трудница или њиховим интервјуисањем, што се може одразити на квалитет и веродостојност прикупљених података. Коначно, треба нагласити да је за дефинитивно утврђивање утицаја појединих фактора на појаву фето-ембрионалног застоја у расту плода потребно регрутовати већи број трудница.

Ипак, верујемо да резултати овог истраживања могу бити како од великог научног тако и практичног значаја. Доступни литературни подаци указују да, упркос примени софистицираних ултразвучних и других дијагностичких метода, интраутерини застој у расту плода остаје непрепознат све до рођења у чак 75% случајева. Када је у питању неризична трудноћа, стопа откривања застоја у расту плода је још мања и износи свега 15% [516]. Верујемо да се фактори ризика који су идентификовани у овом истраживању

могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент скрининга фето-ембрионалног застоја раста плода. То може допринети благовременом препознавању трудноћа праћених неадекватним растом плода, адекватном збрињавању таквих трудница и превенцији развоја соматских компликација и поремећаја интелектуално-когнитивних способности новорођенчади.

## 6. Закључци

- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током другог триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током другог триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности обима главе на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности телесне тежине новорођенчади на рођењу били су близаначка трудноћа, пушење у току трудноће, употреба кортикостероида у трудноћи и употреба метилдопе у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности телесне тежине новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности телесне дужине новорођенчади на рођењу били су близаначка трудноћа, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности телесне дужине новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности обима главе новорођенчади на рођењу били су пушење у току трудноће, употреба кортикостероида у трудноћи и употреба антибиотика у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности обима главе новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке, већа животна старост мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Са појавом застоја у расту плода у другом триместру трудноће удружени су следећи фактори: мања телесна висина труднице, мања животна старост труднице и протеинурија у трудноћи.
- Са појавом застоја у расту плода у трећем триместру трудноће удружени су следећи фактори: мања телесна висина труднице, протеинурија у трудноћи и пушење у току трудноће.
- Суплементација препаратима гвожђа у трудноћи смањује ризик за појаву застоја у расту плода у трећем триместру трудноће.

- Фактори који предиспонирају рађање новорођенчади која су мала за гестацијску старост су мања телесна висина труднице, пушење у току трудноће, протеинурија у трудноћи и употреба кортикостероида у трудноћи.



## 7. Литература

1. Goldstein S, Naglieri JA. (eds). *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Boston: Springer, 2011.
2. Hunnicutt GR, Primakoff P, Myles DG. Sperm surface protein PH-20 is bifunctional: one activity is a hyaluronidase and a second, distinct activity is required in secondary sperm-zona binding. *Biol Reprod*. 1996;55(1):80-6.
3. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Fetal Growth and Development*. In: *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010:8-104.
4. Gardner DK, Lane M. Culture of viable human blastocysts in defined sequential serum-free media. *Hum Reprod*. 1998;13 Suppl 3:148-59; discussion 160.
5. Jones GM, Trounson AO, Gardner DK, Kausche A, Lolatgis N, Wood C. Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13(1):169-77.
6. Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Physiology and culture of the human blastocyst. *J Reprod Immunol*. 2002;55(1-2):85-100.
7. Mangalraj AM, Muthukumar K, Aleyamma T, Kamath MS, George K. Blastocyst stage transfer vs cleavage stage embryo transfer. *J Hum Reprod Sci*. 2009;2(1):23-6.
8. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-9.
9. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077.
10. Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:236–256.
11. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92:35–43.
12. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:117–128.
13. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
14. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org), Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):B2-B17.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e97-e109.
16. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S855-S868.
17. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V; American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):409.e1-6.

18. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-6.
19. Monier I, Ancel PY, Ego A, Jarreau PH, Lebeaux C, Kaminski M, et al; EPIPAGE 2 Study Group. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):516.e1-516.e10.
20. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
21. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>.
22. Bocca-Tjeertes I, Bos A, Kerstjens J, de Winter A, Reijneveld S. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children. *Pediatrics.* 2014;133(3):e650-6.
23. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:288-300.
24. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:741-9.
25. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83.
26. Faraci M, Renda E, Monte S, Di Prima FA, Valenti O, De Domenico R, et al. Fetal growth restriction: current perspectives. *J Prenat Med.* 2011;5(2):31-3.
27. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90 Suppl 1:S42-4.
28. Singh M. Disorders of weight and gestation. In: Singh M, ed. *In Care of the Newborn.* 5th ed. New Delhi: Sagar Publications; 1999:224-45.
29. Unterscheider J, Cuzzilla R. Severe early-onset fetal growth restriction: What do we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2021;41(11):1363-1371.
30. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S790-S802.e1.
31. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
32. Spinillo A, Gardella B, Bariselli S, Alfei A, Silini E, Dal Bello B. Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1263-72.
33. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
34. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
35. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-61.

36. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*. 2013;34:1136–1141.
37. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, et al. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:189–195.
38. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*. 2011;117:618–626.
39. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:299–303.
40. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013;346:f108.
41. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298-312.
42. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):228-35.
43. Galan HL, Rigano S, Radaelli T, Cetin I, Bozzo M, Chyu J, et al. Reduction subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetuses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;185:839–844.
44. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 1991;78:1108.
45. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol*. 1991;49:193-280.
46. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19-25.
47. McCowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):981-5.
48. Hirsch L, Yogev Y. Pregnancy: impact of maternal nutrition on intrauterine fetal growth. *World Rev Nutr Diet*. 2018;117:151-164.
49. Yogev Y, Hirsch L. Pregnancy: impact of maternal nutrition on intrauterine fetal growth. *World Rev Nutr Diet*. 2014;109:101-108.
50. Ghaly A, Maki Y, Nygard K, Hammond R, Hardy DB, Richardson BS. Maternal nutrient restriction in guinea pigs leads to fetal growth restriction with increased brain apoptosis. *Pediatric Res*. 2019;85(1):105-112.
51. Liu Y, Li H, Sha Q, Hai R, Wang Y, Song Y, et al. Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placentome subtypes during late pregnancy. *Theriogenology*. 2018;110:96-102.
52. Papatthakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:40-47.
53. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495-504.

54. Stangret A, Wnuk A, Szewczyk G, Pyzlak M, Szukiewicz D. Maternal hemoglobin concentration and hematocrit values may affect fetus development by influencing placental angiogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):199-204.
55. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA.* 2003;290:2996–2999.
56. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol.* 2008; 26:24–30.
57. Street ME, Bernasconi S. Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1430.
58. Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, et al. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health.* 2010;9:62.
59. Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1587-92.
60. Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, Kostyniak PJ, Sundaram R. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. *Environ Health Perspect.* 2010;118(2):297-302.
61. Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li DK. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol.* 2011;32(1):64-8.
62. Harley KG, Chevrier J, Aguilar Schall R, Sjodin A, Bradman A, Eskenazi B. Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):885-92.
63. Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr.* 2009;155(4):500-4.
64. Geer LA, Pycke BFG, Waxenbaum J, Sherer DM, Abulafia O, Halden RU. Association of birth outcomes with fetal exposure to parabens, triclosan and triclocarban in an immigrant population in Brooklyn, New York. *J Hazard Mater.* 2017;323(Pt A):177-183.
65. DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):50-5.
66. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409-16.
67. Boadi WY, Shurtz-Swirski R, Barnea ER, Urbach J, Brandes JM, Philo E, et al. Secretion of human chorionic gonadotropin in superfused young placental tissue exposed to cadmium. *Arch Toxicol.* 1992;66(2):95-9.
68. Xu P, Guo H, Wang H, Lee SC, Liu M, Pan Y, et al. Downregulations of placental fatty acid transporters during cadmium-induced fetal growth restriction. *Toxicology.* 2019;423:112-22.
69. Wang H, Wang Y, Bo QL, Ji YL, Liu L, Hu YF, et al. Maternal cadmium exposure reduces placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice. *Reprod Toxicol.* 2016;63:174-82.
70. Muller JE, Meyer N, Santamaria CG, Schumacher A, Luque EH, Zenclussen ML, et al. Bisphenol A exposure during early pregnancy impairs uterine spiral artery remodeling and provokes intrauterine growth restriction in mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):9196.
71. Mustieles V, Williams PL, Fernandez MF, Minguez-Alarcon L, Ford JB, Calafat AM, et al. Maternal and paternal preconception exposure to bisphenols and size at birth. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1528-37.

72. Kippler M, Hossain MB, Lindh C, Moore SE, Kabir I, Vahter M, et al. Early life low-level cadmium exposure is positively associated with increased oxidative stress. *Environ Res.* 2012;112:164-70.
73. Shi XT, Zhu HL, Xiong YW, Liu WB, Zhou GX, Cao XL, et al. Cadmium down-regulates 11beta-HSD2 expression and elevates active glucocorticoid level via PERK/p-eIF2alpha pathway in placental trophoblasts. *Chemosphere.* 2020;254:126785.
74. Fan F, Shen W, Wu S, Chen N, Tong X, Wang F, et al. Sp1 participates in the cadmium-induced imbalance of the placental glucocorticoid barrier by suppressing 11beta-HSD2 expression. *Environ Pollut.* 2020;261:113976.
75. Jolibois LS, Jr., Shi W, George WJ, Henson MC, Anderson MB. Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Reprod Toxicol.* 1999;13(3):215-21.
76. Ohmori M, Endo T, Ikeda M, Onaya T. Role of N-terminal region of the thyrotropin (TSH) receptor in signal transduction for TSH or thyroid stimulating antibody. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;178(2):733-8.
77. Kaluba-Skotarczak A, Magiełda J, Romała A, Kurzawińska G, Barlik M, Drews K, et al. Importance of polymorphic variants of Tumour Necrosis Factor -  $\alpha$  gene in the etiology of Intrauterine Growth Restriction. *Ginekol Pol.* 2018;89(3):160-168.
78. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like Growth Factor 1 Has Multisystem Effects on Foetal and Preterm Infant Development. *Acta Paediatr.* 2016;105:576–586.
79. Banjac L, Kotur-Stevuljević J, Gojković T, Bokan-Mirković V, Banjac G, Banjac G. Relationship between Insulin-Like Growth Factor Type 1 and Intrauterine Growth. *Acta Clin Croat.* 2020;59:91–96.
80. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Aristova I, Polonikov A, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:52-57.
81. Bahrami R, Schwartz DA, Asadian F, Karimi-Zarchi M, Dastgheib SA, Tabatabaie RS, et al. Association of MTHFR 677C>T polymorphism with IUGR and placental abruption risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:130-139.
82. Kenet G, Maayan-Metzger A, Rosenberg N, Sela BA, Mazkereth R, Ifrah A, et al. Thrombophilia does not increase risk for neonatal complications in preterm infants. *Thromb Haemost.* 2003;90(5):823-8.
83. Gohari M, Dastgheib S.A, Jafari-Nedooshan J, Akbarian-Bafghi M.J, Morovati-Sharifabad M, Mirjalili SR, et al. Association of MTHFR 677C>T, 1298A>C and MTR 2756A>G Polymorphisms with Risk of Retinoblastoma. *Klin Onkol.* 2019;32(5):375-379.
84. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med.* 2009;60:39–54.
85. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res.* 2018;41(4):372-383.
86. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):36.
87. Borrell A, Grande M, Meler E, et al. Genomic microarray in fetuses with early growth restriction: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(3):174-180.
88. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(1):1-9.

89. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2211-22.
90. Crino JP, Driggers RW. Ultrasound findings associated with antepartum viral infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(1):106-121.
91. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:97-107.
92. Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome. *Prenatal Diagn.* 2012;32(6):511-518.
93. Accrombessi M, Zeitlin J, Massougbdji A, Cot M, Briand V. What do we know about risk factors for fetal growth restriction in Africa at the time of sustainable development goals? A Scoping Review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(2):184-196.
94. Platt DJ, Miner JJ. Consequences of congenital Zika virus infection. *Curr Opin Virol.* 2017;27:1-7.
95. Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular principles of intrauterine growth restriction in plasmodium falciparum infection. *Front Endocrinol.* 2019;10:98.
96. Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: small babies, big problem. *Trends Parasitol.* 2011;27(4):168-175.
97. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(4):613-23.
98. Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies-- a review. *Placenta.* 2002;23 Suppl A:S119-29.
99. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):806-13.
100. Carrera JM. Síndrome de mal adaptación circulatoria materna: bases etipopatogénicas y terapéuticas. In: Carrera JM (ed). *Doppler en obstetricia.* Barcelona: Masson, 1992:335–360.
101. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-S817.
102. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98.
103. Gluck O, Schreiber L, Marciano A, Mizrachi Y, Bar J, Kovo M. Pregnancy outcome and placental pathology in small for gestational age neonates in relation to the severity of their growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1468-1473.
104. Bos M, Harris-Mostert E, van der Meeren LE, Baelde JJ, Williams DJ, Nikkels PGJ, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta.* 2020;91:19-23.
105. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S761.
106. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta.* 2003;24(4):336-42.
107. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, Roberts CT. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol.* 2011;589(Pt 1):7-20.

108. Roos S, Powell TL, Jansson T. Placental mTOR links maternal nutrient availability to fetal growth. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 1):295-8.
109. Roos S, Jansson N, Palmberg I, Säljö K, Powell TL, Jansson T. Mammalian target of rapamycin in the human placenta regulates leucine transport and is down-regulated in restricted fetal growth. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):449-59.
110. Yung HW, Calabrese S, Hynx D, Hemmings BA, Cetin I, Charnock-Jones DS, et al. Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2008;173(2):451-62.
111. Yung HW, Cox M, Tissot van Patot M, Burton GJ. Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude. *FASEB J.* 2012;26(5):1970-81.
112. Nordenvall M, Sandstedt B, Ulmsten U. Relationship between placental shape, cord insertion, lobes and gestational outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67(7):611-6.
113. Toal M, Chan C, Fallah S, Alkazaleh F, Chaddha V, Windrim RC, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):363.e1-7.
114. Jauniaux E, Campbell S. Ultrasonographic assessment of placental abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1650-8.
115. Jauniaux E, Gibb D, Moscoso G, Campbell S. Ultrasonographic diagnosis of a large placental intervillous thrombosis associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1558-60.
116. Jauniaux E, Moscoso G, Campbell S, Gibb D, Driver M, Nicolaides KH. Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;37(3):219-30.
117. Foh H, Sebire NJ. *Pathology of the placenta.* Amsterdam: Saunders Elsevier, 2007.
118. Richards DS, Bennett BB. Prenatal ultrasound diagnosis of massive subchorionic thrombohematoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(5):364-6.
119. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta.* Heidelberg: Springer; 2012.
120. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Cohen G, Weiner E, Golan A, et al. The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta.* 2013;34(4):320-4.
121. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
122. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):287.e1-287.e16.
123. Biswas S, Ghosh SK. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study. *Early Hum Dev.* 2008;84(6):357-62.
124. He H, Miao H, Liang Z, Zhang Y, Jiang W, Deng Z, et al. Prevalence of small for gestational age infants in 21 cities in China, 2014-2019. *Sci Rep.* 2021;11(1):7500.
125. Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsoyr K, Szamotulska K, Berrut S, et al. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: A population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;8:100167.
126. Nasiri K, Moodie EEM, Abenhaim HA. To What Extent Is the Association Between Race/Ethnicity and Fetal Growth Restriction Explained by Adequacy of Prenatal Care? A

- Mediation Analysis of a Retrospectively Selected Cohort. *Am J Epidemiol.* 2020;189(11):1360-1368.
127. Ticona-Rendón M, Pacora-Portella P, Huanco-Apaza D, Ticona-Vildoso M. Retraso del crecimiento intrauterino en el Perú: factores estresantes y resultados perinatales en hospitales del Ministerio de Salud [Intrauterine growth retardation in Peru: stressors and perinatal outcomes Hospital Ministry of Health]. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(11):725-36.
  128. Garmendia ML, Mondschein S, Montiel B, Kusanovic JP. Trends and predictors of birth weight in Chilean children. *Public Health.* 2021;193:61-68.
  129. Lopez PO, Bréart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991-2008. A descriptive epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:121.
  130. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 3:S390-8.
  131. da Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Ribeiro VS, Aragão VM, Brito LG, et al. Infant mortality and low birth weight in cities of Northeastern and Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2003;37(6):693-8.
  132. De Farias Aragão VM, Barbieri MA, Moura Da Silva AA, Bettiol H, Ribeiro VS. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 1):674-9.
  133. Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res.* 2003;54(1):20-5.
  134. Njokanma OF, Sule-Odu AO. Intrauterine growth retardation in Nigerian neonates. *Trop J Obstet Gynaecol.* 1998;15:25-29.
  135. Adebami OJ, Owa JA, Oyedeji GA, Oyelami OA. Prevalence and problems of fetal malnutrition in term babies at Wesley guild hospital, south-western Nigeria. *West Afr J Med.* 2007;26:278-282.
  136. Oluwafemi OR, Njokanma FO, Disu EA, Ogunlesi TA. Current pattern of Ponderal Indices of term small-for-gestational age in a population of Nigerian babies. *BMC Pediatr.* 2013;13:110.
  137. Dole N, Gleiter K, Savitz DA, Thomas HK, Michael T. Birthweight patterns in Harare, Zimbabwe. *Int J Epidemiol.* 1990;19:98-100.
  138. Tesfa D, Tadege M, Digssie A, Abebaw S. Intrauterine growth restriction and its associated factors in South Gondar zone hospitals, Northwest Ethiopia, 2019. *Arch Public Health.* 2020;78:89.
  139. Verhoeff FH, Brabin BJ, van Buuren S, Chimsuku L, Kazembe P, Wit JM, et al. An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(8):682-9.
  140. Nouredine E, Abdellatif B. Prevalence and determinants of low birth weight: a case-control study in marrakesh (morocco). *Iran J Public Health.* 2015;44(3):422-4.
  141. He Z, Bishwajit G, Yaya S, Cheng Z, Zou D, Zhou Y. Prevalence of low birth weight and its association with maternal body weight status in selected countries in Africa: a cross-sectional study. *BMJ open.* 2018;8(8):e020410.
  142. Katz J, Wu LA, Mullany LC, Coles CL, Lee AC, Kozuki N, et al. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. *PLoS One.* 2014;9(3):e92074.
  143. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1:e26-36.



144. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e210.
145. Ota E, Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Pileggi C, Ortiz-Panozo E, et al; WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One*. 2014;9(8):e105155.
146. Kato N, Sauvaget C, Yoshida H, Yokoyama T, Yoshiike N. Factors associated with birthweight decline in Japan (1980-2004). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):337.
147. Ghosh RE, Berild JD, Sterrantino AF, Toledano MB, Hansell AL. Birth weight trends in England and Wales (1986-2012): babies are getting heavier. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(3):F264–F270.
148. Statistics Canada. In: Canada's national statistical agency. Dostupno na: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310042301>. Poslednji put posećeno: 25.11.2022.
149. Kim HE, Song IG, Chung SH, Choi YS, Bae CW. Trends in birth weight and the incidence of low birth weight and advanced maternal age in Korea between 1993 and 2016. *J Korean Med Sci*. 2019;34(4):e34.
150. Tilstra AM, Masters RK. Worth the weight? Recent trends in obstetric practices, gestational age, and birth weight in the United States. *Demography*. 2020;57(1):99–121.
151. Carlsen EO, Magnus MC, Omsland TK, Magnus PM, Haberg SE, Wilcox AJ. Stumped by the hump: the curious rise and fall of Norwegian Birthweights, 1991-2007. *Epidemiology*. 2020;31(4):587–594.
152. Teran JM, Juarez S, Bernis C, Bogin B, Varea C. Low birthweight prevalence among Spanish women during the economic crisis: differences by parity. *Ann Hum Biol*. 2020;47(3):304–308.
153. Grundy S, Lee P, Small K, Ahmed F. Maternal region of origin and Small for gestational age: a cross-sectional analysis of Victorian perinatal data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):409.
154. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):213-29.
155. Antsaklis AJ. Debate about ultrasound screening policies. *Fetal Diagn Ther*. 1998;13(4):209-15.
156. Žaliūnas B, Bartkevičienė D, Drąsutienė G, Utkus A, Kurmanavičius J. Fetal biometry: Relevance in obstetrical practice. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(6):357-364.
157. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723.
158. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):617-629.
159. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):566-574.
160. Stanislaw H, Nahum GG. Accuracy of birth weight prediction methods. *J Reprod Med*. 2008;53(3):238-239; author reply 239.
161. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):80-89.
162. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: a systematic review. *Ultrasound*. 2018;26(1):32-41.

163. Goldstein SR. Embryonic ultrasonographic measurements: crown-rump length revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):497-501.
164. Kopta MM, May RR, Crane JP. A comparison of the reliability of the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(5):562-5.
165. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):388-96.
166. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702-10.
167. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):903-8.
168. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1982;1(3):97-104.
169. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(2):126-35.
170. Lovrić B. Prilagodba hadlock 2-formule za predviđanje mase novorođenčeta u trudnica oboljelih od gestacijskoga dijabetesa melitusa i s prekomjernim porastom tjelesne mase u trudnoći. [doktorska disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2021.
171. Jeanty P, Beck GJ, Chervenak FA, Kremkau FW, Hobbins JC. A comparison of sector and linear array scanners for the measurement of the fetal femur. *J Ultrasound Med.* 1985;4(10):525-30.
172. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017 Jan 24;14(1):e1002220. doi: 10.1371/journal.pmed.1002220. Erratum in: *PLoS Med.* 2017 Mar 24;14 (3):e1002284. Erratum in: *PLoS Med.* 2017;14 (4):e1002301. Erratum in: *PLoS Med.* 2021;18(1):e1003526.
173. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-79.
174. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):781-92.
175. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478-486.
176. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):449.e41-449.e41.

177. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-287.
178. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S609-S618.
179. Deter RL. Individualized growth assessment predicts birth weight accurately. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(2):156-157.
180. Deter RL, Levytska K, Melamed N, Lee W, Kingdom JC. Classifying neonatal growth outcomes: use of birth weight, placental evaluation and individualized growth assessment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3939-3949.
181. Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S656-S678.
182. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):809-818.
183. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, Hirst J, da Silveira MF, Lambert A, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ*. 2016;355:i5662.
184. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(5):708-712.
185. Knox AJ, Sadler L, Pattison NS, Mantell CD, Mullins P. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management. *Obstet Gynecol*. 1993;81(2):195-199.
186. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD008136.
187. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(12):999-1005.
188. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, et al. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):451-457.
189. Toal M, Keating S, Machin G, Dodd J, Adamson SL, Windrim RC, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):330.e1-7.
190. Lesmes C, Gallo DM, Saiid Y, Poon LC, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):332-340.
191. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-11.
192. Jurisić A, Jurisić Z, Pazin V, Vasiljević M, Janković-Raznatović S, Dragojević-Dikić S. [Fetal cerebral-umbilical Doppler ratio in prediction of fetal distress in patients with preeclampsia]. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(6):487-92.

193. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther.* 1992;56:1–22.
194. Faraci FM. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of cerebral circulation. *Neurosurgery.* 1993;33:648–58.
195. Moloney A, Hladunewich M, Manly E, Hui D, Ronzoni S, Kingdom J, et al. The predictive value of sonographic placental markers for adverse pregnancy outcome in women with chronic kidney disease. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:27–35.
196. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta.* 2004;25(8-9):735–41.
197. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta.* 2010;31(12):1111–1115.
198. Porat S, Fitzgerald B, Wright E, Keating S, Kingdom JC. Placental hyperinflation and the risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):315–321.
199. Florido J, Ocón O, Luna del Castillo Jde D, Vega-Cañadas J, Manrique-Espinoza N, Navarrete L. Analysis of measurement process of placental volume in early pregnancy: an interobserver reliability study. *J Perinat Med.* 2014;42(5):559–64.
200. Burstein E, Sheiner E, HersHKovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2009;26(2):169–171.
201. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenatal Diagn.* 2016;36(2):135–141.
202. Hafner E, Metzenbauer M, Höfingler D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):652–7.
203. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol.* 2004;28(1):41–50.
204. Smith GCS. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:16–28.
205. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103:194–205.
206. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, et al. Maternal diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2372–9.
207. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery : A population-based screening study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:72–5.
208. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2006;34:145–8.
209. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918–32.
210. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000;107:1265–70.
211. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagn.* 2017;37(3):253–265.

212. Lesmes C, Gallo DM, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):341-349.
213. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG.* 2007;114(6):705-714.
214. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):274-82.
215. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1316-24.
216. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):279-287.
217. Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenatal Diagn.* 2008;28(12):1110-1115.
218. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E, von Kaisenberg CS, Spencer K. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenatal Diagn.* 2010;30(6):565-570.
219. Menendez-Castro C, Rascher W, Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.* 2018;5(1):4.
220. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S869-S879.
221. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev.* 2018;126:23-27.
222. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303(6804):671-5.
223. Darby JRT, Varcoe TJ, Orgeig S, Morrison JL. Cardiorespiratory consequences of intrauterine growth restriction: Influence of timing, severity and duration of hypoxaemia. *Theriogenology.* 2020;150:84-95.
224. Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D. Diet before and during Pregnancy and Offspring Health: The Importance of Animal Models and What Can Be Learned from Them. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(6):586.
225. Langley-Evans SC. Fetal programming of CVD and renal disease: animal models and mechanistic considerations. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):317-25.
226. Gurugubelli Krishna R, Vishnu Bhat B. Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(19):2634-2640.
227. Sheppard A, Ngo S, Li X, Boyne M, Thompson D, Pleasants A, et al. Molecular Evidence for Differential Long-term Outcomes of Early Life Severe Acute Malnutrition. *EBioMedicine.* 2017;18:274-280.
228. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577-80.

229. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021; 99:168-176.
230. Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):143-53.
231. Guitart-Mampel M, Juarez-Flores DL, Youssef L, Moren C, Garcia-Otero L, Roca-Agujetas V, et al. Mitochondrial implications in human pregnancies with intrauterine growth restriction and associated cardiac remodelling. *J Cell Mol Med*. 2019;23(6):3962-3973.
232. Akazawa Y, Hachiya A, Yamazaki S, Kawasaki Y, Nakamura C, Takeuchi Y, et al. Cardiovascular Remodeling and Dysfunction Across a Range of Growth Restriction Severity in Small for Gestational Age Infants - Implications for Fetal Programming. *Circ J*. 2016;80(10):2212-20.
233. Gomez-Roig MD, Mazarico E, Valladares E, Guirado L, Fernandez-Arias M, Vela A. Aortic intima-media thickness and aortic diameter in small for gestational age and growth restricted fetuses. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126842.
234. Zanardo V, Visentin S, Trevisanuto D, Bertin M, Cavallin F, Cosmi E. Fetal aortic wall thickness: a marker of hypertension in IUGR children? *Hypertens Res*. 2013;36(5):440-3.
235. Pérez-Cruz M, Cruz-Lemini M, Fernández MT, Parra JA, Bartrons J, Gómez-Roig MD, et al. Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):465-71.
236. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):151-7.
237. Fan ZJ, Lackland DT, Lipsitz SR, Nicholas JS. The association of low birthweight and chronic renal failure among Medicaid young adults with diabetes and/or hypertension. *Public Health Rep*. 2006;121(3):239-44.
238. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1472-6.
239. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(4):601-8.
240. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(2):248-61.
241. Gjerde A, Reisæter AV, Skrunes R, Marti HP, Vikse BE. Intrauterine Growth Restriction and Risk of Diverse Forms of Kidney Disease during the First 50 Years of Life. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(10):1413-1423.
242. Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(10):2613-2631.
243. Hsu CN, Tain YL. Regulation of Nitric Oxide Production in the Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):681.
244. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al; writing group of the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017;390(10092):424-428.
245. Nobili V, Marcellini M, Marchesini G, Vanni E, Manco M, Villani A, et al. Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2638-40.

246. Suomela E, Oikonen M, Pitkänen N, Ahola-Olli A, Virtanen J, Parkkola R, et al. Childhood predictors of adult fatty liver. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Hepatol.* 2016;65(4):784-790.
247. Cao L, Mao C, Li S, Zhang Y, Lv J, Jiang S, et al. Hepatic insulin signaling changes: possible mechanism in prenatal hypoxia-increased susceptibility of fatty liver in adulthood. *Endocrinology.* 2012;153(10):4955-65.
248. Wells JC. Thrift: a guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(12):1331-8.
249. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):633-41.
250. Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140(3):648-52.
251. Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):21-7.
252. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85(2):571-633.
253. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Villa-González E, Martínez-Torres J, Hackney AC, García-Hermoso A. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on life-course cardiovascular risk factors among schoolchildren from Colombia: The FUPRECOL study. *Early Hum Dev.* 2017;106-107:53-58.
254. Karowicz-Bilińska A, Suzin J, Sieroszewski P. Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant women with intrauterine growth retardation. *Med Sci Monit.* 2002;8(3):CR211-6.
255. Saker M, Soulimane Mokhtari N, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(2):95-9.
256. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr.* 2010;140(3):437-45.
257. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001;50(10):2279-86.
258. Matthews EK, Wei J, Cunningham SA. Relationship between prenatal growth, postnatal growth and childhood obesity: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(8):919-930.
259. Desai M, Ross MG. Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):237-45.
260. Joung KE, Lee J, Kim HM. Long-term metabolic consequences of intrauterine growth restriction. *Curr. Pediatr. Rep.* 2020; 8(2):45-55.
261. Ramírez-Vélez R. Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto [In utero fetal programming and its impact on health in adulthood]. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):383-93.
262. Chouchani ET, Kajimura S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nat Metab.* 2019;1(2):189-200.
263. Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(2):92-8.
264. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(4):256-62.
265. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. *Biol Neonate.* 2006;89(4):313-322.
266. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):212-218.

267. Dezateux C, Lum S, Hoo AF, Hawdon J, Costeloe K, Stocks J. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis. *Thorax*. 2004;59(1):60-6.
268. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al; Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-8.
269. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259-63.
270. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al; MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157(5):733-9.e1.
271. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J*. 2004;24(5):731-3.
272. Morsing E, Gustafsson P, Brodzki J. Lung function in children born after foetal growth restriction and very preterm birth. *Acta Paediatr*. 2012;101(1):48-54.
273. Ronkainen E, Dunder T, Kaukola T, Marttila R, Hallman M. Intrauterine growth restriction predicts lower lung function at school age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(5):F412-7.
274. Kotecha SJ, Watkins WJ, Henderson AJ, Kotecha S. The effect of birth weight on lung spirometry in white, school-aged children and adolescents born at term: a longitudinal population based observational cohort study. *J Pediatr*. 2015;166(5):1163-7.
275. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):421-6.
276. Briana DD, Baka S, Boutsikou M, Liosi S, Vraila VM, Gourgiotis D, et al. Soluble fas antigen and soluble fas ligand in intrauterine growth restriction. *Neonatology*. 2010;97(1):31-5.
277. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
278. Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, et al; German Neonatal Network. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):238-43.
279. Tröger B, Müller T, Faust K, Bendiks M, Bohlmann MK, Thonnissen S, et al. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of  $\leq 32$  weeks gestation. *Neonatology*. 2013;103(3):199-204.
280. Manerikar SS, Malaviya AN, Singh MB, Rajgopalan P, Kumar R. Immune status and BCG vaccination in newborns with intra-uterine growth retardation. *Clin Exp Immunol*. 1976;26(1):173-5.
281. Contreras YM, Yu X, Hale MA, Callaway CW, Bareyan D, McKnight RA, et al. Intrauterine growth restriction alters T-lymphocyte cell number and dual specificity phosphatase 1 levels in the thymus of newborn and juvenile rats. *Pediatr Res*. 2011;70(2):123-9.
282. Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioglu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(8):880-6.



283. Krajewski P, Sieroszewski P, Karowicz-Bilinska A, Kmiecik M, Chudzik A, Strzalko-Gloskowska B, et al. Assessment of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-18 count in the serum of IUGR newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(11):1142-5.
284. McElrath TF, Allred EN, Van Marter L, Fichorova RN, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Perinatal systemic inflammatory responses of growth-restricted preterm newborns. *Acta Paediatr.* 2013;102(10):e439-42.
285. Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR, Lum K, Sundaram R, Andrews W, et al. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2010;171(8):859-67.
286. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016;594(4):807-23.
287. Hernandez-Andrade E, Serralde JA, Cruz-Martinez R. Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenat Diagn.* 2012;32(2):103-12.
288. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008;168(10):1145-52.
289. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):474.e1-7.
290. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-14.
291. Businelli C, de Wit C, Visser GHA, Pistorius LR. Ultrasound evaluation of cortical brain development in fetuses with intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(11):1302-1307.
292. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2004;56(1):132-8.
293. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacós E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2010;99(10):1498-503.
294. Hadders-Algra M, Touwen BC. Body measurements, neurological and behavioural development in six-year-old children born preterm and/or small-for-gestational-age. *Early Hum Dev.* 1990;22(1):1-13.
295. Pryor J, Silva PA, Brooke M. Growth, development and behaviour in adolescents born small-for-gestational-age. *J Paediatr Child Health.* 1995;31(5):403-7.
296. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res.* 2008;63(4):438-43.
297. Padilla N, Junqué C, Figueras F, Sanz-Cortes M, Bargalló N, Arranz A, et al. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res.* 2014;1545:1-11.
298. Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci.* 2009;29(7):2212-24.
299. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al; EPIPAGE Study Group. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics.* 2011;127(4):e883-91.

300. Gotlieb SJ, Biasini FJ, Bray NW. Visual recognition memory in IUGR and normal birth-weight infants. *Infant Behav Dev.* 1988;11(2):223-228.
301. Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1499-505.
302. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(2):162-8.
303. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res.* 2006;1117(1):186-94.
304. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics.* 2006;118(1):91-100.
305. Fischi-Gómez E, Vasung L, Meskaldji DE, Lazeyras F, Borradori-Tolsa C, Hagmann P, et al. Structural Brain Connectivity in School-Age Preterm Infants Provides Evidence for Impaired Networks Relevant for Higher Order Cognitive Skills and Social Cognition. *Cereb Cortex.* 2015;25(9):2793-805.
306. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM; TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S783-S789.
307. Tuffnell DJ, Cartmill RS, Lilford RJ. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;39(3):165-7.
308. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5 Pt 1):1075-80.
309. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol.* 2015;32(4):307-16.
310. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-8.
311. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1240-1245.
312. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):703-709.
313. Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl PE, Flenady V, Fretts R, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:32.
314. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):669.e1-10.
315. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-6.
316. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-520.

317. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):376.e1-7.
318. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):406.e1-7.
319. Economides DL, Nicolaidis KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther.* 1988;3(3):158-164.
320. Shams M, Kilby MD, Somerset DA, Howie AJ, Gupta A, Wood PJ, et al. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod.* 1998;13(4):799-804.
321. McTernan CL, Draper N, Nicholson H, Chalder SM, Driver P, Hewison M, et al. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4979-83.
322. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):730-743.
323. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New Engl J Med.* 2008;359(9):895-905.
324. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD004661.
325. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(4):311-317.
326. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S818-S828.
327. de Lima AMH, de Carvalho PRN, Junior SCG, Carioca ACC, Lopes JMA. Analysis of the Performance of 11 Formulae for Fetal Weight Estimation in Preterm Fetuses with Abnormal Doppler Velocimetry - A Retrospective Multicenter Study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(10):580-586.
328. Milosavljević J, Pejčić A, Arsenijević P, Dimitrijević A, Milosavljević M, Mihajlović D, et al. Testing of new instrument for measuring quality and diversity of nutrition in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2022. doi: 10.5603/GP.a2021.0227.
329. Janković SM. Dodatak 1. Upotreba lekova za vreme trudnoće. U: Janković SM. *Farmakologija i toksikologija.* Kragujevac: Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2011:671-677.
330. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1139-40.
331. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, et al. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F431-5.
332. Chan BC, Lao TT. The impact of maternal height on intrapartum operative delivery: a reappraisal. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(2):307-14.

333. Pierce BT, Hancock EG, Kovac CM, Napolitano PG, Hume RF Jr, Calhoun BC. Influence of gestational age and maternal height on fetal femur length calculations. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):742-6.
334. Zhang X, Mumford SL, Cnattingius S, Schisterman EF, Kramer MS. Reduced birthweight in short or primiparous mothers: physiological or pathological? *BJOG.* 2010 Sep;117(10):1248-54.
335. Mongelli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(5):340-4.
336. Voigt M, Rochow N, Jährig K, Straube S, Hufnagel S, Jorch G. Dependence of neonatal small and large for gestational age rates on maternal height and weight--an analysis of the German Perinatal Survey. *J Perinat Med.* 2010;38(4):425-30.
337. Addo OY, Stein AD, Fall CH, Gigante DP, Guntupalli AM, Horta BL, et al. Maternal height and child growth patterns. *The Journal of pediatrics.* 2013;163(2):549-54.
338. Wills AK, Chinchwadkar MC, Joglekar CV, Natekar AS, Yajnik CS, Fall CH, et al. Maternal and paternal height and BMI and patterns of fetal growth: the Pune Maternal Nutrition Study. *Early Hum Dev.* 2010;86(9):535-40.
339. Khan A, Nasrullah FD, Jaleel R. Frequency and risk factors of low birth weight in term pregnancy. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):138-42.
340. Monowar Hosain GM, Chatterjee N, Begum A, Saha G. Factors associated with low birth weight in rural Bangladesh. *J Tropical Paediatr.* 2006;52(2):87-91.
341. Witter FR, Luke B. The effect of maternal height on birth weight and birth length. *Early Hum Dev.* 1991;25(3):181-6.
342. Catalano PM, Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Current diabetes reports.* 2001;1(1):71-7.
343. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG, Carvalho J, Piaggio G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S619-S629.
344. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120-5.
345. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ.* 1998;316(7143):1483-7.
346. Perkins JM, Subramanian SV, Davey Smith G, Özaltın E. Adult height, nutrition, and population health. *Nutr Rev.* 2016;74(3):149-65.
347. Rodrigues T, Barros H. Comparison of risk factors for small-for-gestational-age and preterm in a Portuguese cohort of newborns. *Matern Child Health J.* 2007;11(5):417-24.
348. Softa SM, Aldardeir N, Aloufi FS, Alshihabi SS, Khouj M, Radwan E. The Association of Maternal Height With Mode of Delivery and Fetal Birth Weight at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;14(7):e27493.
349. Azcorra H, Mendez N. The influence of maternal height on offspring's birth weight in Merida, Mexico. *Am J Hum Biol.* 2018;30(6):e23162.
350. Mogren I, Lindqvist M, Petersson K, Nilnes C, Small R, Granåsen G, et al. Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden-A population-based study using data from the Swedish Pregnancy Register 2011 to 2016. *PLoS One.* 2018;13(5):e0198124.
351. Muhihi A, Sudfeld CR, Smith ER, Noor RA, Mshamu S, Briegleb C, et al. Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 Tanzanian newborns. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:110.

352. Zhang X, Cnattingius S, Platt RW, Joseph KS, Kramer MS. Are babies born to short, primiparous, or thin mothers "normally" or "abnormally" small? *J Pediatr.* 2007;150(6):603-7, 607.e1-3.
353. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2433–2437.
354. Kenny L, Lavender T, McNamee R, O’Neill S, Mills T, Khashan A. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One.* 2013;8(2):e56583.
355. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al; Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S2.
356. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006;23(5):325-8.
357. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(1):23-30.
358. Jacobsson B, Ladfors L, Milson I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;104:727–733.
359. Grimes DA, Gross GK. Pregnancy outcomes in black women aged 35 and older. *Obstet Gynecol.* 1981;58:614–620.
360. Fall CH, Sachdev HS, Osmond C, Restrepo-Mendez MC, Victora C, et al; COHORTS investigators. Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *Lancet Glob Health.* 2015;3(7):e366-77.
361. Kramer K, Lancaster J. Teen motherhood in cross-cultural perspective. *Ann Hum Biol.* 2010;37(5):613–628.
362. Bakker R, Steegers E, Biharie A, Mackenbach J, Hofman A, Jaddoe V. Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. *BJOG.* 2011;118(4):500–509.
363. Mook-Kanamori D, Steegers E, Eilers P, Raat H, Hofman A, Jaddoe V. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *JAMA.* 2010;303(6):527–534.
364. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S. Maternal predictors of intrauterine growth retardation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018 Sep;28(9):681-685.
365. Khan N, Jamal M. Maternal risk factors associated with low birth weight. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13(1):25-8.
366. Muhammad T, Khatkhat AA, Shafiq-ur-Rehman, Khan MA, Khan A, Khan MA. Maternal factors associated with intrauterine growth restriction. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010;22(4):64-9.
367. Di Gravio C, Lawande A, Potdar RD, Sahariah SA, Gandhi M, Brown N, et al. The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reprod Sci.* 2019;26(7):918-927.
368. King J. The risk of maternal nutritional depletion on poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr.* 2003;133(5 suppl 2):1732S–1736S.
369. Thame MM, Hsu JW, Gibson R, Baker TM, Tang GJ, Badaloo AV, et al. Adaptation of in vivo amino acid kinetics facilitates increased amino acid availability for fetal growth in adolescent and adult pregnancies alike. *Br J Nutr.* 2014;112(11):1779-86.

370. Hsu JW, Thame MM, Gibson R, Baker TM, Tang GJ, Chacko SK, et al. Unlike pregnant adult women, pregnant adolescent girls cannot maintain glycine flux during late pregnancy because of decreased synthesis from serine. *Br J Nutr.* 2016;115(5):759-63.
371. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2012;12:47.
372. Gossett DR, Nayak S, Bhatt S, Bailey SC. What do healthy women know about the consequences of delayed childbearing? *J Health Commun.* 2013;18 (Suppl 1):118–28.
373. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101:633–4.
374. Bellieni C. The Best Age for Pregnancy and Undue Pressures. *J Family Reprod Health.* 2016;10(3):104-107.
375. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their First child later in life. *NCHS Data Brief.* 2009;(21):1–8.
376. Martin JA, Hamilton BE, Ostermann MJK. Births: Final data for 2012. *Natl Vital Stat Rep.* 2013;62(9):1–68.
377. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update.* 2005;11:261–76.
378. Stein Z, Susser M. The risks of having children in later life. *West J Med.* 2000;173:295–6.
379. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):301-6.
380. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(1):1-9.
381. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974;81(8):588-95.
382. Davison JM, Noble MC. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(1):10-7.
383. Lopes van Balen VA, van Gansewinkel TAG, de Haas S, Spaan JJ, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):297-307.
384. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S819-S834.
385. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(2):117-24.
386. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):984-9.
387. Davison JM. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int.* 1985;27(1):74-9.
388. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):723-8.
389. Phillips JK, McBride CA, Hale SA, Solomon RJ, Badger GJ, Bernstein IM. Examination of Prepregnancy and Pregnancy Urinary Protein Levels in Healthy Nulliparous Women. *Reprod Sci.* 2017;24(3):407-412.
390. Smith NA, Lyons JG, McElrath TF. Protein:creatinine ratio in uncomplicated twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):381.e1-4.

391. Osmundson SS, Lafayette RA, Bowen RA, Roque VC, Garabedian MJ, Azis N. Maternal proteinuria in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124:332-337.
392. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):731-736.
393. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
394. Bae EH, Kim JW, Choi HS, Ma SK, Kim SW. Impact of random urine proteinuria on maternal and fetal outcomes of pregnancy: a retrospective case-control study. *Korean J Intern Med.* 2017;32(6):1062-1068.
395. Durst JK, Tuuli MG, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG. Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):651.e1-5.
396. Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Urunsak IF, Demir SC, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1228-33.
397. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
398. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):558.e1-558.e14.
399. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):392.e1-10.
400. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):551-6.
401. Chung WH, To WWK. Outcome of pregnancy with new onset proteinuria and progression to pre-eclampsia: A retrospective analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:174-177.
402. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, Ram-Weiner M, Kupferminc MJ, Many A. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol.* 2016;36(1):25-9.
403. Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, Wells CE, McIntire DD, Cunningham FG. Association of Baseline Proteinuria and Adverse Outcomes in Pregnant Women With Treated Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):270-276.
404. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(4):226-32.
405. Dittrich R, Schibel A, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, Cupisti S. Influence of maternal smoking during pregnancy on oxidant status in amniotic fluid. *In Vivo.* 2012;26(5):813-8.
406. Page RL, Padilla YC, Hamilton ER. Psychosocial factors associated with patterns of smoking surrounding pregnancy in fragile families. *Matern Child Health J.* 2012;16(1):249-57.

407. Agopian AJ, Lupo PJ, Herdt-Losavio ML, Langlois PH, Rocheleau CM, Mitchell LE; National Birth Defects Prevention Study. Differences in folic acid use, prenatal care, smoking, and drinking in early pregnancy by occupation. *Prev Med.* 2012;55(4):341-345.
408. Batista Jd, Militão de Albuquerque Mde F, Ximenes RA, Miranda-Filho Dde B, Lacerda de Melo HR, Maruza M, et al. Prevalence and socioeconomic factors associated with smoking in people living with HIV by sex, in Recife, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(2):432-43.
409. O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W, Alati R. Prediction of adolescent smoking from family and social risk factors at 5 years, and maternal smoking in pregnancy and at 5 and 14 years. *Addiction.* 2006;101(2):282-90.
410. Mund M, Louwen F, Klingelhoefer D, Gerber A. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):6485-99.
411. Zhang L, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, Beskow B, Larentis N, et al. Tabagismo materno durante a gestação e medidas antropométricas do recém-nascido: um estudo de base populacional no extremo sul do Brasil [Maternal smoking during pregnancy and anthropometric measurements of newborns: a population-based study in southern of Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(9):1768-76.
412. Lynch CM, O'Kelly R, Stuart B, Treumann A, Conroy R, Regan CL. The role of thromboxane A(2) in the pathogenesis of intrauterine growth restriction associated with maternal smoking in pregnancy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011;95(1-4):63-7.
413. Lelong N, Blondel B, Kaminski M. Évolution de la consommation de tabac des femmes pendant la grossesse en France de 1972 à 2003 [Smoking during pregnancy in France between 1972 to 2003: Results from the national perinatal surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(1):42-9.
414. Tyrrell J, Huikari V, Christie JT, Cavadino A, Bakker R, Brion MJ, et al; Early Growth Genetics (EGG) Consortium. Genetic variation in the 15q25 nicotinic acetylcholine receptor gene cluster (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) interacts with maternal self-reported smoking status during pregnancy to influence birth weight. *Hum Mol Genet.* 2012;21(24):5344-58.
415. Titova OE, Ayvazova EA, Bichkaeva FA, Brooks SJ, Chumakova GN, Schiöth HB, et al. The influence of active and passive smoking during pregnancy on umbilical cord blood levels of vitamins A and E and neonatal anthropometric indices. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1341-5.
416. Pavić I, Dodig S, Jurković M, Krmek T, Spanović D. The influence of mother's active smoking during pregnancy on body mass index of newborns. *Coll Antropol.* 2011;35(4):1149-54.
417. Metzger MJ, Halperin AC, Manhart LE, Hawes SE. Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(1):e1-7.
418. Prins JR, Hylkema MN, Erwich JJ, Huitema S, Dekkema GJ, Dijkstra FE, et al. Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):76.e1-14.
419. Erickson AC, Arbour LT. Heavy smoking during pregnancy as a marker for other risk factors of adverse birth outcomes: a population-based study in British Columbia, Canada. *BMC Public Health.* 2012;12:102.
420. Chertok IR, Luo J, Anderson RH. Association between changes in smoking habits in subsequent pregnancy and infant birth weight in West Virginia. *Matern Child Health J.* 2011;15(2):249-54.



421. D'Souza SW, Black P, Richards B. Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. *BMJ*. 2018;377(10661):1661–1663.
422. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet. Gynecol.* 1995;84(4):625–630.
423. Zaren B, Lindmark G, Gebre-Medhin M. Maternal smoking and body composition of the newborn. *Acta Paediatr.* 1996;85:213–219.
424. Lindsay CA, Thomas AJ, Catalano PM. The effect of smoking tobacco on neonatal body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177(5):1124–1128.
425. Philips EM, Santos S, Trasande L, Aurrekoetxea JJ, Barros H, von Berg A, et al. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003182.
426. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol.* 1996;20:115–126.
427. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci.* 2015;22: 918–926.
428. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics.* 2011;127(3):e647-53.
429. Taal HR, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Lequin M, et al. Maternal smoking during pregnancy and kidney volume in the offspring: the Generation R Study. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1275-83.
430. Bublitz MH, Stroud LR. Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(4):388-97.
431. Cents RA, Tiemeier H, Velders FP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Maternal smoking during pregnancy and child emotional problems: the relevance of maternal and child 5-HTTLPR genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159B(3):289-97.
432. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients.* 2016;8(10):629.
433. Taylor RM, Fealy SM, Bisquera A, Smith R, Collins CE, Evans TJ, Hure AJ. Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(11):1265.
434. Martínez-Galiano JM, Amezcua-Prieto C, Cano-Ibañez N, Salcedo-Bellido I, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M. Maternal iron intake during pregnancy and the risk of small for gestational age. *Matern Child Nutr.* 2019;15(3):e12814.
435. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):1280S–4.
436. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(5):985-8.
437. Rawal S, Hinkle SN, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert PS, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia.* 2017;60(2):249-257.
438. Kataria Y, Wu Y, Horskjær PH, Mandrup-Poulsen T, Ellervik C. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(5):621.
439. Bowers KA, Olsen SF, Bao W, Halldorsson TI, Strøm M, Zhang C. Plasma Concentrations of Ferritin in Early Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr.* 2016;146(9):1756-61.

440. Nastaran SA, Nourossadat K, Abbas HF, Hamid AM. Hemoglobin level during the first trimester of pregnancy in gestational diabetes. *Ginekol Pol.* 2012;83(12): 929–933.
441. Khambalia AZ, Aimone A, Nagubandi P, Roberts CL, McElduff A, Morris JM, et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabet Med.* 2016;33(9):1211-21.
442. Gómez Roig MD, Mazarico E, Ferrero S, Montejo R, Ibáñez L, Grima F, et al. Differences in dietary and lifestyle habits between pregnant women with small fetuses and appropriate-for-gestational-age fetuses. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1145-1151.
443. Yang J, Cheng Y, Pei L, Jiang Y, Lei F, Zeng L, et al. Maternal iron intake during pregnancy and birth outcomes: a cross-sectional study in Northwest China. *Br J Nutr.* 2017;117(6):862-871.
444. Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62(2):120-4.
445. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):773-81.
446. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):512-9.
447. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):529-36.
448. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2015;64:1–64.
449. Gill P, Lende MN, Van Hook JW. Twin Births. [Updated 2022 Oct 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493200/>.
450. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clinical obstetrics and gynecology.* 1998;41:114–25.
451. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, Wapner R, D'Alton ME, Sciscione A, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):221.e1-221.e16.
452. Shivkumar S, Himes KP, Hutcheon JA, Platt RW. An ultrasound-based fetal weight reference for twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):224.e1-9.
453. Min SJ, Luke B, Gillespie B, Min L, Newman RB, Mauldin JG, et al. Birth weight references for twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1250–7.
454. Socol ML, Tamura RK, Sabbagha RE, Chen T, Vaisrub N. Diminished biparietal diameter and abdominal circumference growth in twins. *Obstet Gynecol.* 1984;64:235–8.
455. Buckler JM, Green M. A comparison of the early growth of twins and singletons. *Ann Hum Biol.* 2004;31(3):311-32.

456. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):240-59.
457. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):878-81.
458. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004454.
459. Whitsett JA, Matsuzaki Y. Transcriptional regulation of perinatal lung maturation. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(5):873-87.
460. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):76-91.
461. Garbrecht MR, Klein JM, Schmidt TJ, Snyder JM. Glucocorticoid metabolism in the human fetal lung: implications for lung development and the pulmonary surfactant system. *Biol Neonate*. 2006;89(2):109-19.
462. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bunke-Vogt C, Rochel M, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5695-701.
463. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(11):711-41.
464. Addison RS, Maguire DJ, Mortimer RH, Roberts MS, Cannell GR. Pathway and kinetics of prednisolone metabolism in the human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44(3):315-20.
465. van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta*. 2005;26(10):842-5.
466. Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, Delahunty MM, Smith R, Clifton VL. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta*. 2007;28(1):39-46.
467. De Wasch K, De Brabander HF, Van de Wiele M, Vercammen J, Courtheyn D, Impens S. Differentiation between dexamethasone and betamethasone in a mixture using multiple mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2001;926(1):79-86.
468. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD003935.
469. Rodriguez A, Wang Y, Ali Khan A, Cartwright R, Gissler M, Järvelin MR. Antenatal corticosteroid therapy (ACT) and size at birth: A population-based analysis using the Finnish Medical Birth Register. *PLoS Med*. 2019;16(2):e1002746.
470. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):101-8.
471. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:j1039.
472. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):633-42.
473. ADVANZ Pharma. Dexamethasone 1 mg Tablets - summary of product characteristics (SmPC) - (emc). 2021. Dostupno na:

- <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12369/smpc>. Poslednji put posećeno: 14.12.2022.
474. Janković SM. Hormoni kore nadbubrežne žlezde. U: Janković SM. Priručnik iz farmakologije i toksikologije. 6 th ed. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, 2021:224-227.
  475. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997;157(6):715-25.
  476. Brown CM, Garovic VD. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*. 2014;74:283–296.
  477. Gallery ED. Hypertension in pregnancy. Practical management recommendations *Drugs*. 1995;49:555–562.
  478. van de Vusse D, Mian P, Schoenmakers S, Flint RB, Visser W, Allegaert K, et al. Pharmacokinetics of the most commonly used antihypertensive drugs throughout pregnancy methyldopa, labetalol, and nifedipine: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(11):1763-1776.
  479. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med*. 2009;3:1–5.
  480. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al; CHIPS Study Group\*. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153-1159.
  481. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252.
  482. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50.
  483. Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Nerenberg K, Walker MC, et al. Trends in using beta-blockers and methyldopa for hypertensive disorders during pregnancy in a Canadian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):281-5.
  484. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60:444–450.
  485. ACOG practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1–e25.
  486. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, et al; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):526-531.
  487. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241.
  488. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):e1-29.
  489. Frohlich ED. Methyldopa. Mechanisms and treatment 25 years later. *Arch Intern Med*. 1980;140(7):954-9.

490. Ghafarzadeh M, Shakarami A, Yari F, Namdari P. The comparison of side effects of methyldopa, amlodipine, and metoprolol in pregnant women with chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(3):314-318.
491. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz A-K, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017;70(1):201–8.
492. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):301.e1-6.
493. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):290-6.
494. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Ecker JL, et al. Patterns of outpatient antihypertensive medication use during pregnancy in a Medicaid population. *Hypertension*. 2012;60(4):913-20.
495. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):60-8.
496. Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(4):418-27.
497. Heikkila AM. Antibiotics in pregnancy—a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med*. 1993;5:467–71.
498. Harbison AF, Polly DM, Musselman ME. Antiinfective therapy for pregnant or lactating patients in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(3):189-97.
499. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(12):1569-81.
500. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1052-62.
501. Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(4):977-81.
502. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, et al. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3307-11.
503. Amsden GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther* 1996;18(1):56–72.
504. Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951-66.
505. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):150-156.
506. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):956-62.
507. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns: a case-control study. *BJOG*. 2011;118(11):1374-82.
508. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schönheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(02):216–221.

509. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;81(01):1–8.
510. Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int J Obes* 2013;37(07):907–913.
511. Mueller NT, Rifas-Shiman SL, Blaser MJ, Gillman MW, Hivert MF. Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin. *Pediatr Obes* 2017;12(02):129–136.
512. Mission JF, Catov J, Deihl T, Feghali M, Scifres C. Antibiotic Use in Pregnancy, Abnormal Fetal Growth, and Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol.* 2019;36(3):243-251.
513. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(9):1011-7.
514. Mongelli M, Benzie R, Condous G. Average fetal weekly weight gain: a novel measure of fetal growth velocity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):676-9.
515. Black RE. Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.;*81:1-7.
516. Figueras F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:288–300.

## Биографија

Јована З. Милосављевић (девојачко Илић) рођена је 20.01.1992. године у Приштини. Основну школу “Стаја Марковић” завршила је у Штрпцу 2006. године са одличним успехом. Средњу школу ЕТШ “Јован Цвијић” у Штрпцу, смер фармацеутски техничар, завршила је 2010. године као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, смер интегрисане академске студије медицине уписала је школске 2010/2011 године. Дипломирала је 2018. године са просечном оценом 9,43. Докторске студије- Докторска школа- медицинске науке, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је школске 2019/2020 године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је све испите предвиђене програмом докторских академских студија са оценом 10. Усмени докторски испит положила је у септембру 2021. године са оценом 10.

Од јануара 2020. године запослена је на Факултету медицинских наука као истраживач приправник у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије број ОИ 175007 под називом “Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека”. Активно се бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више научно-истраживачких радова у домаћим и страним часописима и учесник је неколико међународних научних конгреса. На Факултету медицинских наука учествује у одржавању наставе као фацитатор на катедри за Анатомију.

Образац 1

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 26.12.2022 године,

*Јована Милосављевић*  
потпис аутора



Образац 2

*ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ*

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”

истоветне.

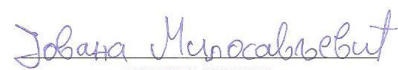
У Крагујевцу, 26.12.2022 године,

*Јована Милосављевић*  
потпис аутора



- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 26.12.2022 године,

  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>