

# Analiza krvne slike nakon poroda u djece rođene s intrauterinim zastojem rasta

---

Čuljak, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:032858>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Marko Čuljak**

**ANALIZA KRVNE SLIKE NAKON  
PORODA U DJECE ROĐENE S  
INTRAUTERINIM ZASTOJEM U RASTU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Marko Čuljak**

**ANALIZA KRVNE SLIKE NAKON  
PORODA U DJECE ROĐENE S  
INTRAUTERINIM ZASTOJEM U RASTU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Općoj županijskoj bolnici Požega na Odjelu pedijatrije

Mentor rada: prof.dr.sc. Andrea Šimić Klarić dr.med. specijalist pedijatrije

Rad ima 38 listova, 5 tablica i 1 sliku.

## ZAHVALE

Želio bih zahvaliti svojoj mentorici prof.dr.sc. Andrei Šimić Klarić na pomoći, savjetima i ukazanom povjerenju prilikom izrade ovog rada. Posebno hvala mojim roditeljima, Ružici i Luki, te sestrama Valentini, Mariji i Gabrijeli jer su bili velika podrška i vjerovali u mene tijekom ovih 6 godina. Hvala *Hecinim svatovima* koji su tijekom studiranja dijelili savjete te zajedno sa mnom savladavali prepreke koje je fakultet stavljao pred nas, a isto tako studentske dane učinili lakšim i ugodnijim. Najboljem prijatelju Teu i mojim prijateljima, *Fantastičnoj petardi*, hvala za dobre zabave i svaki lijep vikend proveden u Rajsavcu. Matiji hvala za svako druženje u Zagrebu. Konačno, hvala Argu koji je bezuvjetno uvijek bio tu.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Klinička problematika .....	1
1.3. Epidemiologija .....	2
1.4. Etiologija .....	2
1.4.1. Maternalni čimbenici.....	2
1.4.2. Fetalni čimbenici .....	3
1.4.3. Uteroplacentarni čimbenici .....	4
1.5. Patofiziologija IUGR.....	4
1.6. Klasifikacija IUGR.....	5
1.7. Dijagnostika IUGR.....	6
1.8. Prevencija i terapija IUGR .....	6
1.9. Hipoksija i IUGR .....	7
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJ .....	9
4. ISPITANICI I METODE .....	10
4.1. Ustroj studije .....	10
4.2. Ispitanici .....	10
4.3. Metode.....	10
4.4. Statističke metode .....	11
5. REZULTATI.....	12
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČAK .....	25
8. SAŽETAK.....	26
9. SUMMARY .....	27
10. LITERATURA.....	28
11. ŽIVOTOPIS .....	38

## POPIS KRATICA:

ABP – od engl. *The American Board of Pediatrics*, Američki odbor za pedijatriju

ACOG – od engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, Američko društvo porodničara i ginekologa

ASA – od engl. *acetylsalicylic acid*, acetilsalicilna kiselina

CI – od engl. *cephalisation index*, indeks cefalizacije

CMV – citomegalovirus

Erc – eritrociti

Hb – hemoglobin

Htc – hematokrit

IUGR – od engl. *intrauterine growth restriction*, intrauterini zastoj rasta

L – leukociti

Limfo – limfociti

MCH – od engl. *mean corpuscular hemoglobin*, prosječna masa hemoglobina u eritrocitu

MCHC – od engl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*, prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

MCV – od engl. *mean corpuscular volume*, prosječni obujam eritrocita

Mono – monociti

MPV – od engl. *mean platelet volume*, prosječni obujam trombocita

Neutro – neutrofili

RDW – od engl. *red blood cell distribution width*, širina distribucije volumena eritrocita

SŽS – središnji živčani sustav

TORCH – od engl. *toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex*

Tr – trombociti

WHO – od engl. *World Health Organization*, Svjetska zdravstvena organizacija



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Intrauterini zastoj u rastu (IUGR prema engl. *intrauterine growth restriction*) podrazumijeva usporenje rasta ploda čiji je potencijal za rast veći od dostignutog, s obzirom na rasu i spol fetusa. Također, intrauterini zastoj u rastu opisan je kao odstupanje ili smanjenje očekivanog rasta fetusa, a obično je rezultat urođenog smanjenog potencijala za rast ili višestrukih štetnih učinaka na fetus (1). Obuhvaća fetuse čije su ultrazvučne mjere (biparijetalni promjer, opseg trbuha i duljina femura) ispod desetog centila za odgovarajuću gestacijsku dob, spol i rasu (1).

### 1.2. Klinička problematika

Važnost ovog zdravstvenog problema je u tome što je restrikcija fetalnog rasta jedan od vodećih uzroka perinatalno-neonatalnog morbiditeta i mortaliteta te pridonosi razvoju dugoročnih kroničnih bolesti (2). Perinatalni mortaliteti koje potencira IUGR uključuju: perinatalnu asfiksiju, tešku kardiopulmonalnu tranziciju nakon poroda, aspiraciju mekonija i trajnu plućnu hipertenziju. Štoviše, novorođenčad rođena s IUGR-om pod povećanim je rizikom od nastanka neposrednih postnatalnih komplikacija, poput hipoglikemije, hipotermije, policitemije, žutice, nekrotizirajućeg enterokolitisa te sepse (3). Konačno, promjene prehrambenih navika i postnatalno adaptacijsko razdoblje kod ove novorođenčadi dovodi do dugoročnih posljedica kao što su neurorazvojni poremećaji, povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti te metabolički sindrom koji traje cijeli život (4 – 6).

Američko društvo porodničara i ginekologa (ACOG prema engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) ovo stanje smatra „najčešćim i najsloženijim problemom u suvremenom porodništvu“ (7) jer intrauterini zastoj rasta fetusa još uvijek nije definiran jasnim parametrima, već se uglavnom procjenjuje na temelju više čimbenika. Stoga je rano otkrivanje zastoja u intrauterinom rastu i pravodobno liječenje ključno u sprječavanju nastanka različitih perinatalnih i neonatalnih, ali i dugoročnih komplikacija.

### 1.3. Epidemiologija

Intrauterini zastoj rasta se u općoj populaciji pojavljuje u 8 % svih trudnoća (8), a incidencija se povećava sa smanjenjem gestacijske dobi. Incidencija IUGR-a šest je puta veća u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju u usporedbi s onom u razvijenim zemljama, a incidencija može biti još veća u zemljama s nižim i srednjim prihodima, jer se mnoga djeca rađaju u kući bez evidencije rođenih (1). U literaturi su zabilježene različite stope, ovisno o intrizičnim čimbenicima fetusa, kao i o prenatalnom praćenju i optimalnoj perinatalnoj njezi te geografskom području (2).

### 1.4. Etiologija

Fetalni rast rezultat je međudjelovanja različitih maternalnih, placentarnih, fetalnih i genetičkih čimbenika pa stoga, promjena bilo kojeg faktora može dovesti do poremećaja rasta i njegova zastoja. Zastoj rasta može biti uzrokovan unutrašnjim i vanjskim čimbenicima. Ukoliko djeluju unutarnji čimbenici, kao na primjer kod urođenih grešaka metabolizma, potencijal za rast je smanjen bez obzira na nutritivnu potporu. S druge strane, vanjski faktori dovode do smanjene opskrbe hranom i kisikom uz normalni potencijal za rast pa uzrokuju zastoj fetalnog rasta (9). Sukladno tomu, nesrazmjer između placentarne ponude nutrijenata i fetalnih potreba, vodi ka fetalnom zastoju rasta.

Dok je u razvijenom svijetu hipertenzijom uzrokovana uteroplacentarna insuficijencija najčešći uzrok IUGR-a (10), u nerazvijenom dijelu svijeta prednjači nutritivni deficit. Činjenica je, da se čimbenici često isprepliću i u praksi ih je teško razdvojiti (11).

#### 1.4.1. Maternalni čimbenici

Brojni su majčinski čimbenici koji mogu uzrokovati IUGR, a među njima se najviše ističu dob, socijalni status i paritet majke. Isto tako, majčina rasa i anamneza prethodnih trudnoća imaju vrlo bitan učinak na fetalni rast (2).

Dob, koja ja demografski čimbenik, ima vrlo bitan utjecaj samo kada je majka vrlo mlada, adolescentica, ili je starija od 35 godina (12). Što se tiče majki koje su višerotkinje, zna se kako je

svako njihovo dijete teže nego li ono prethodno rođeno. Međutim, presudan čimbenik u ovoj situaciji je majčina težina prije trudnoće, a ne redosljed rađanja djeteta. Majke koje su već rađale djecu s malom porođajnom masom pod trostruko su većim rizikom za rađanje djeteta sa zastojem rasta (13).

Bolesti majke koje ostavljaju na raspolaganju manju koncentraciju hranjivih sastojaka i kisika negativno utječu na rast fetusa čak i uz potencijal za rast koji je uredne kvalitete. Primjerice, kod ulceroznog kolitisa zbog oštećenja funkcija crijevnih resica dolazi do neadekvatne resorpcije hranjivih tvari (14). U pankreatitisu gubitak nutritivnih sastojaka nastaje kao posljedica proljeva i povraćanja. Restriktivne plućne bolesti, anemije i cijanotične srčane greške ostavljaju na raspolaganju manju koncentraciju kisika u cirkulaciji što nedvojbeno utječe na fetalni rast i razvoj (15).

Konačno, najčešći uzrok IUGR bolesti su koje uzrokuju smanjenje uteroplacentarnog protoka (16). Tu ubrajamo bolesti kao što su: kronična hipertenzija, preeklampsija, bubrežne bolesti i dijabetes grupe D. U većini slučajeva hipertenzija uzrokuje smanjenje uteroplacentarnog protoka krvi jer uzrokuje oštećenje endotela krvnih žila, nastanak tromba te na kraju infarkt posteljice.

### **1.4.2. Fetalni čimbenici**

Fetalni uzroci IUGR različiti su i kreću se od genetskih i strukturnih kromosomskih abnormalnosti pa sve do infekcija. Fetusi koji imaju neku od navedenih abnormalnosti će, unatoč adekvatnoj nutritivnoj potpori, zaostajati u rastu (11).

Genetske bolesti čine 5 % do 20 % svih uzroka IUGR. Kromosomske abnormalnosti, kao što su trisomija 21 (Downov sindrom), trisomija 18 (Edwardsov sindrom), trisomija 13 (Patau sindrom) i mnogi drugi, uzrokuju ograničenje rasta, vjerojatno smanjenjem broja malih mišićnih arterija u tercijarnim korionskim resicama (17). Djelomične delecije kromosoma poput 4q, poznate kao Wolf-Hirschhornov sindrom, i djelomične delecije 5q (Cri du chat sindrom), kao i potpuno brisanje spolnog kromosoma u Turnerovu sindromu (45X), su snažno povezane s IUGR.

Fetalne infekcije odgovorne su za oko 10 % slučajeva intrauterinog zastoja u rastu. TORCH infekcije (toksoplazmoza, sifilis, rubeola, vodene kozice, citomegalovirus (CMV) i herpes)

najčešći su infektivni uzročnici IUGR. Od svih navedenih, CMV koji uzrokuje izravnu citolizu i gubitak funkcionalnih stanica, ističe se po učestalosti u odnosu na ostale uzročnike TORCH infekcija (18).

Višeploidne trudnoće odgovorne su za 3 % slučajeva IUGR (19), a rizik da dijete iz blizanačke trudnoće bude rođeno s manjom porodnom masom nego što je očekivano za gestacijsku dob je pet puta veći u odnosu na jednoploidnu trudnoću. IUGR u fetusa blizanačke trudnoće može biti marker kako infekcije, genetske ili kromosomske anomalije, tako i sindroma blizanačke transfuzije ili bolesti posteljice (19).

### **1.4.3. Uteroplacentarni čimbenici**

Bolesti i anomalije posteljice i uterusa najčešći su razlozi nastanka IUGR. Ovdje ubrajamo širok spektar stanja među kojima se ponajviše ističu abnormalna uteroplacentarna vaskularizacija, mala težina posteljice, vaskularne anomalije i disrupcije, višeploidna trudnoća, infekcije posteljice, placenta previja i anatomske anomalije posteljice (2).

Poremećaj razvoja viloznog stabla i patološke promjene krvožilnog sustava, uzrokovane kroničnim vilitisom, infekcijama i hemoragičnim endovaskulitisom, dovode do nedovoljnog uteroplacentarnog protoka krvi (20, 21). Procjena strukture vaskularnog stabla posteljice otkrila je značajno manji broj terminalnih resica u posteljicama povezanim s IUGR u odnosu na normalne posteljice (22). Conroy i suradnici dokazali su kako infekcije posteljice dovode do vaskularnog remodeliranja posteljice s posljedično lošim ishodom na rast fetusa (23). U svim navedenim primjerima, zbog poremećaja vaskularizacije oslabljena je oksigenacija i dotok hranjivih tvari fetusu, pa posljedično dolazi do IUGR.

### **1.5. Patofiziologija IUGR**

Rast i razvoj fetusa općenito se može podijeliti u tri faze. Faza organogeneze obilježava prvu polovicu gestacije. U tom razdoblju broj stanica se povećava ubrzanom diobom čime se ostvaruje rast embrija i fetusa. Ova faza još se naziva i hiperplastičnom fazom fetalnog rasta te traje do kraja 16. tjedna gestacije.

Potom slijedi linearna faza rasta koju obilježava ravnoteža između hiperplazije i hipertrofije. Ova faza traje do 32. tjedna trudnoće, a na nju se nastavlja faza hipertrofije koja obilježava zadnju trećinu gestacije. Razdoblje hipertrofije okarakterizirano je povećanjem volumena stanica i međustanične tvari, a stanice funkcionalno sazrijevaju dok se broj dioba smanjuje.

Ovisno o razdoblju trudnoće u kojemu je štetni čimbenik djelovao, različite su posljedice i prognoza fetalnog rasta.

### 1.6. Klasifikacija IUGR

Osnovna podjela IUGR je na simetrični ili rani i asimetrični ili kasni zastoja rasta (24, 25). Kod simetričnog zastoja rasta inhibirajući čimbenik djeluje rano u trudnoći kada bi fetus trebao vrlo brzo rasti zbog brzih staničnih dioba (24). Međutim, zbog rane inhibicije rasta, takav fetus ima manje stanica i bit će manji nego što bi se očekivalo s obzirom na njegovu gestacijsku dob. Posljedično, biometrijski čimbenici kao što su duljina, težina i opseg glave fetusa bit će proporcionalno smanjeni. Ovakav fetus ima oslabljen potencijal za rast te je kod njega manja vjerojatnost nastanka perinatalnih komplikacija (9). Najčešći uzroci simetrične inhibicije rasta su kromosomske anomalije, virusne infekcije te aneuploidije.

Asimetrični zastoj rasta rezultat je neuspjeha opskrbe fetusa kisikom i hranjivim tvarima kada rast manje ovisi o diobi stanica, a više o adekvatnoj nutriciji (24). Kao rezultat slabe opskrbe hranjivim tvarima, autoregulacija usmjerava krv u mozak, a unutrašnji organi slabije se razvijaju. Ovi fetusi imaju smanjenu fetalnu masu i opseg abdomena, a glava je disproporcionalno veća u odnosu na ostatak tijela (26). Indeks cefalizacije (CI prema engl. *cephalisation index*) omjer je između opsega glave kod rođenja i porođajne mase, te je dobar konačan pokazatelj procesa poštete mozga u djece rođene nakon asimetričnog zastoja rasta. CI novorođenčadi u korelaciji je s neurorazvojem, odnosno, što je veći omjer opsega glave i porođajne mase, intrauterini zastoj rasta bio je ozbiljniji te je veći rizik da je mozak oštećen (9). Asimetrični zastoj rasta događa se u drugoj polovici trudnoće ukoliko nastane uteroplacentarna insuficijencija. Takva djeca pod povećanim su rizikom za nastanak perinatalnih komplikacija.

Zastoj u rastu, međutim, može se dogoditi bilo gdje na spektru od čistog simetričnog do čistog asimetričnog te će ovisi o prirodi i vremenu djelovanja inhibicijskih čimbenika.

### **1.7. Dijagnostika IUGR**

Ultrazvučna biometrija i mjerenje udaljenosti fundus – simfiza najvažnije su metode praćenja fetalnog rasta, a za procjenu IUGR koriste se fetalna biometrija te ultrazvučni Doppler (27).

Ultrazvučna procjena rasta fetusa smatra se standardnom u dijagnostici IUGR (28), a njome je moguće precizno procijeniti fetalnu težinu, pratiti rast i njegove abnormalnosti. Parametri koji se najčešće koriste za procjenu težine fetusa su udaljenost tjeme-trtica, biparijetalni promjer, duljina femura i opseg abdomena. Smanjeni opseg abdomena najosjetljivija je biometrijska mjera u predviđanju IUGR (29). Budući da je rast dinamičan proces, serijska mjerenja poboljšavaju procjenu postojanja IUGR. Nalaz smanjenog opsega abdomena (ispod 10. centila za gestacijsku dob), zajedno s povišenim sistoličko / dijastoličkim omjerom umbilikalne arterije (iznad 90. centila), čine dijagnozu IUGR vrlo vjerojatnom (30). Osim toga, prvi znak IUGR može biti smanjeni volumen plodove vode, a studije su dokazale kako je indeks plodove vode između 5 cm i 10 cm povezan s četverostruko većom incidencijom IUGR (31).

### **1.8. Prevencija i terapija IUGR**

Ključ prevencije IUGR je prepoznavanje žena s rizičnim faktorima i provođenje učinkovitih intervencija. U idealnom slučaju, sve bi žene trebale planirati trudnoću, po potrebi promijeniti način života, smanjiti čimbenike rizika i optimizirati zdravstveno stanje. Prisutnost bilo kojeg od poznatih čimbenika rizika trebala bi usmjeriti kliničara na povećanu mogućnost oslabljenog rasta fetusa. Primjerice, pušenje u trudnoći povezano je s niskom porođajnom težinom i povećanim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, a intervencije za promicanje prestanka pušenja tijekom trudnoće rezultirale su povećanjem srednje porođajne težine za 39 g (32). Habek navodi kako majčino gladovanje, primjerice u ratovima i migracijama, izravno utječe na razvoj IUGR-a iz razloga hipoksije, malnutricije i kroničnog stresa (3).

Predložen je niz tretmana za IUGR, a terapijske opcije prije navršena 34. tjedna gestacije su skromne. Kako bi se izbjegao sindrom donje šuplje vene i poboljšala uteroplacentarna cirkulacija

preporuča se mirovanje na lijevom boku. Dodatak hranjivih sastojaka u obliku intravenske glukoze nekada je bila praksa, međutim, istraživanja su pokazala povećanu mogućnost nastanka fetalne acidemije i hipoksije pa je ovakva terapija danas opsolentna (33). Ukoliko se očekuje prijevremeni porod, treba primijeniti kortikosteroide kako bi se pospiješilo sazrijevanje fetusa (34). Randomizirane studije pokazale su da profilaksa acetilsalicilnom kiselinom (ASA prema engl. *acetylsalicylic acid*) smanjuje učestalost IUGR, preeklampsije i hipertenzije u visoko rizičnim trudnoćama (35).

Konačno, prevencija nastanka IUGR te nadzor rasta i razvoja ploda u prednosti su nad svim navedenim terapijskim mogućnostima.

### **1.9. Hipoksija i IUGR**

Kronična hipoksija, kao jedan od glavnih patofizioloških procesa kod IUGR, smanjuje rast fetusa smanjujući isporuku kisika i hranjivih sastojaka fetusu (36). Hipoksija tkiva glavni je poticaj sinteze eritropoetina kod fetusa i odraslih. Eritropoeza, koja je pod nadzorom eritropoetina, proces je u kojemu dolazi do stvaranja eritrocita. Prekomjerno stvaranje eritrocita naziva se policitemija, a u krvnoj slici će se odraziti kao povećani broj eritrocita, hemoglobina i hematokrit. U bazalnim uvjetima fetalni bubrezi glavno su mjesto proizvodnje eritropoetina, a nedavni eksperimentalni podaci ukazuju na važnu ulogu posteljice u stvaranju eritropoetina u uvjetima hipoksije (37). Poznato je kako razina eritropoetina u amnionskoj tekućini korelira obrnuto s porođajnom težinom s obzirom na gestacijsku dob u trudnoćama u kojima fetus ima ograničenje rasta.

## 2. HIPOTEZA

Nakon poroda u djece rođene s intrauterinim zastojem u rastu najmanje jedno obilježje kompletne krvne slike bit će različito u odnosu na normalne vrijednosti.



### **3. CILJ**

Cilj ovog istraživačkog rada je ispitati postoji li razlika u obilježjima kompletne krvne slike nakon poroda u djece rođene s intrauterinim zastojem u rastu u odnosu na normalne vrijednost te ispitati razlike u krvnoj slici s obzirom na gestacijsku dob, anamnezu trudnoće, način poroda, te vrstu zastoja rasta i opseg glave.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima. Istraživanje je provedeno na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega.

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 95 novorođenčadi (49 dječaka i 46 djevojčica) rođenih nakon intrauterinog zastoja u rastu liječene na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega, u razdoblju od 31. siječnja 2013. godine do 9. veljače 2021. godine. Kao djecu rođenu s IUGR uzeta su djeca s porođajnom masom ispod 10. centila za gestacijsku dob, paritet i spol. U našem istraživanju smo koristili Dražančićevu tablicu percentila iz knjige „Porodništvo“, koja je temeljena na rezultatima istraživanja porođajne težine djece zagrebačke regije (38). Iz istraživanja su isključena djeca s prirođenim malformacijama, infekcijama SŽS-a kromosomopatijama, teškom perinatalnom asfiksijom, oštećenjem sluha, konatalnim infekcijama, i odstupanjima u građi artikulatora.

### 4.3. Metode

Demografski i klinički podaci prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije.

Prikupljeni su osnovni demografski podaci o majci i trudnoći (dob, paritet, tijek trudnoće, komorbiditet, komplikacije, način poroda), te o djetetu (gestacijska dob, spol, težina, opseg glave, APGAR skor), komorbiditeti (stav zadkom, perinatalna infekcija, blizanačka trudnoća, mekonijaska plodna voda, asfiksija, nekrotizirajući enterokolitis), kompletna krvna slika (eritrociti, leukociti, trombociti, hemoglobin, hematokrit, prosječni obujam eritrocita (MCV), prosječna masa hemoglobina po eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija hemoglobina u krvi (MCHC), raspored eritrocita po obujmu (RDW), prosječni obujam trombocita (MPV)), diferencijalna krvna slika (limfociti, monociti, segmentirani neutrofilni granulociti).

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

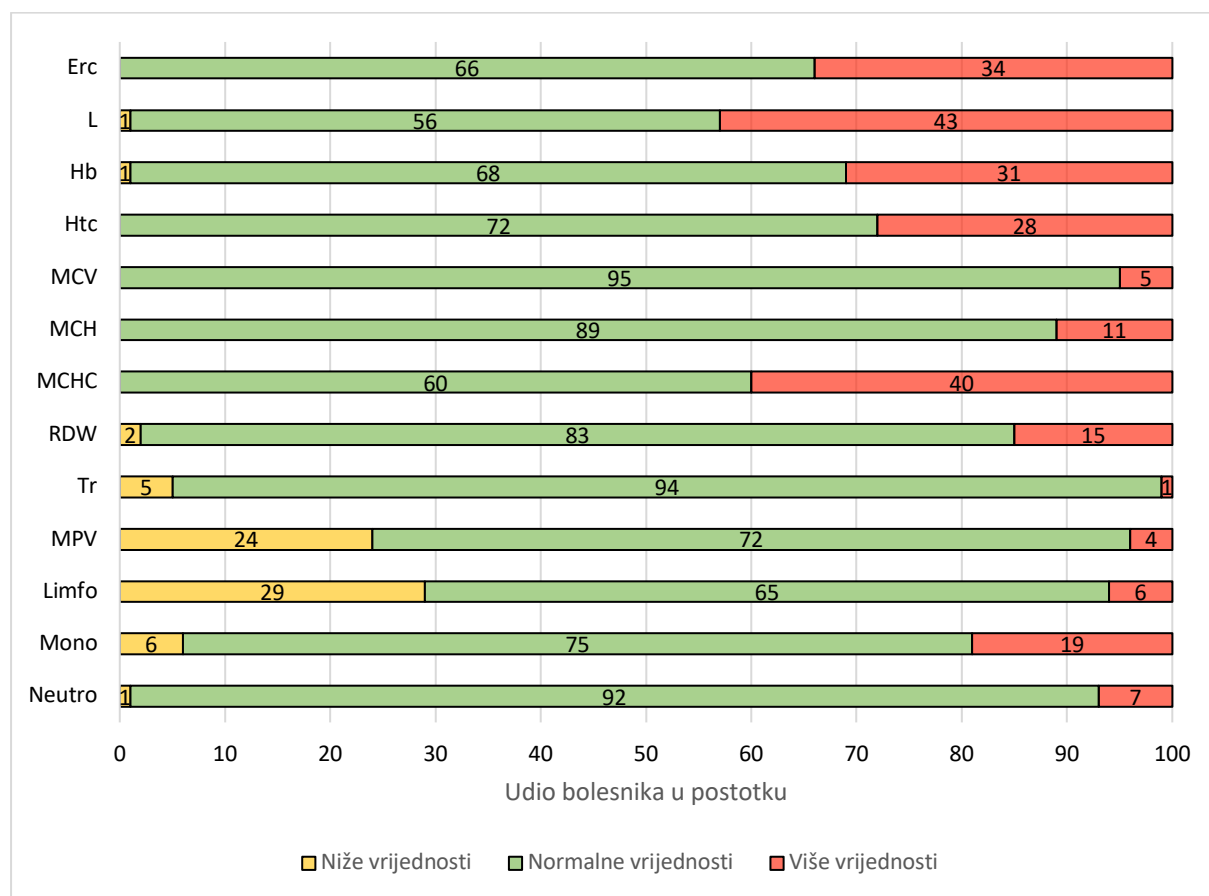
## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 95 djece rođene s intrauterinim zastojem u rastu, od kojih je 49 (52 %) muškoga, a 46 (48 %) ženskog spola. Većina djece 83 (87 %) rođena je u terminu, s aritmetičkom sredinom gestacijske dobi za sve ispitanike 272,6 dana (standardne devijacije 9,3). APGAR skor je kod 87 (92 %) djece bio uredan u 5. minuti. S obzirom na porođajnu duljinu, 52 (55 %) djece bilo je prekratko za svoju dob, dok je 43 (45 %) djece bilo normalne porođajne duljine. Medijan porođajne duljine za sve ispitanike iznosi 47 cm (interkvartilnog raspona od 45 cm do 48 cm). Većinski dio ispitanika, njih 87 (92 %) imali su normalan opseg glave, medijana vrijednosti 33 cm (interkvartilnog raspona od 32 cm do 34 cm). Sva djeca po težini bila su ispod 10% porođajne mase, medijana 2560 g (interkvartilnog raspona od 2360 g do 2685 g), s obzirom na gestacijsku dob, spol i paritet. Od komorbiditeta uz intrauterini zastoj rasta najčešća je pojava mekonijske plodne vode i to kod 13 (14 %) ispitanika, dok njih 56 (59 %) nije imalo nijedan od navedenih komorbiditeta (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Dječaci	49 (52)
Djevojčice	46 (48)
Gestacijska dob	
Prijevremeno rođeni	11 (12)
Rođeni na vrijeme	84 (88)
APGAR	
Nizak (< 3)	8 (8)
Normalan	87 (92)
Duljina	
Ispod 10.ct	52 (55)
Normalna	43 (45)
Opseg glave	
Mali za gestacijsku dob	19 (20)
Normalan za gestacijsku dob	87 (92)
Komorbiditeti	
Komorbiditeti majke	3 (3)
Blizanačka trudnoća	4 (4)
Mekonijska plodna voda	13 (14)
Perinatalna infekcija	9 (10)
Sepsa	1 (1)
Više od jedne bolesti	9 (10)
Bez komorbiditeta	56 (59)
Ukupno	95 (100)

Uvidom u krvnu sliku vidljivo je da većinski dio bolesnika ima rezultate unutar referentnih vrijednosti predviđenih za njihovu dob. Više vrijednosti eritrocita vidljive su kod 32 (34 %) bolesnika, leukocita kod 41 (43 %), hemoglobina je u povišenim vrijednostima bio kod 29 (31 %) bolesnika, hematokrit kod 27 (28 %) bolesnika, MCHC je povišen kod 38 (40 %) bolesnika, RDW kod 14 (15 %) bolesnika, a monociti kod 18 (19 %). Snižene vrijednosti MPV-a pronalaze se kod 23 (24 %) bolesnika, a limfocita kod njih 27 (29 %). Grafički prikaz udjela bolesnika s nižim, normalnim i višim rezultatima od predviđenih vrijednosti za njihovu dob prikazane su na slici 1.



Slika 1. Prikaz udjela bolesnika u postotku koji imaju nalaz krvne slike nižih, normalnih ili viših vrijednosti od očekivanih za njihovu dob. Erc (eritociti), L (leukociti), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita), RDW (raspodjela eritrocita po volumenu), Tr (trombociti), MPV (prosječni volumen trombocita), Limfo (limfociti), Mono (monociti), Neutro (segmentirani neutrofilni granulociti).

U tablici 2 prikazani su medijani s interkvartilnim rasponima za rezultate krvne slike kod svih bolesnika oboljelih od intrauterinog zastoja u rastu i kod zdrave djece. Svi medijani rezultata krvne slike nalaze se unutar referentnih vrijednosti predviđenih za dob zdrave djece.

Tablica 2. Prikaz rezultata krvne slike kod djece s intrauterinim zastojem u rastu.

	Medijan (interkvartilni raspon)	Normalne referentne vrijednosti
Erc	5,2 (4,8 – 5,6)	3,90 – 5,50
L	16,6 (13 – 22,5)	6,2 – 17,8
Hb	185,5 (170 – 203)	136 – 199
Htc	0,5 (0,5 – 0,6)	0,391 – 0,585
MCV	103 (100 – 106,1)	93,1 – 115,4
MCH	35,9 (34,8 – 36,6)	31,1 – 37,8
MCHC	348 (340 – 354)	300 - 350
RDW	16,4 (15,8 – 17,6)	14,2 – 18,3
Tr	271,5 (223 – 312)	150 - 450
MPV	9,5 (7,1 – 10,3)	6,9 – 11,3
Limfo	27 (20 – 33)	22 – 41
Mono	10 (7 – 11)	6 – 12
Neutro	58 (50 – 64)	32 - 68

Erc (eritociti), L (leukociti), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita), RDW (raspodjela eritrocita po volumenu), Tr (trombociti), MPV (prosječni volumen trombocita), Limfo (limfociti), Mono (monociti), Neutro (segmentirani neutrofilni granulociti).

S obzirom na gestacijsku dob, statistički značajna razlika pronađena je kod razine leukocita (Mann – Whitneyjev U test,  $P = 0,04$ ) gdje su prijevremeno rođena djeca imala niže vrijednosti leukocita razine  $14,3 \times 10^9/L$  (interkvartilnog raspona  $11,1 - 16,9 \times 10^9/L$ ) za razliku od djece koja su rođena na vrijeme, čije su vrijednosti leukocita bile  $16,8 \times 10^9/L$  (interkvartilnog raspona  $13,1 - 23,7 \times 10^9/L$ ). Ostale statistički značajne razlike nisu pronađene (tablica 3).

Tablica 3. Prikaz krvne slike djece s intrauterinim zastojem u rastu s obzirom na gestacijsku dob

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prijevremeno rođeni	Rođeni na vrijeme	Ukupno	
Erc	5 (4,7 – 5,4)	5,2 (4,8 – 5,7)	5,2 (4,8 – 5,6)	0,15
L	14,3 (11,1 – 16,9)	16,8 (13,1 – 23,7)	16,6 (13 – 22,5)	<b>0,04</b>
Hb	185 (166,5 – 196,5)	186 (171,5 – 203,5)	185,5 (170 – 203)	0,38
Htc	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,65
MCV	104,9 (101 – 109,9)	102,7 (100,1 – 105,9)	103 (100 – 106,1)	0,17
MCH	36,2 (35,2 – 37,2)	35,9 (34,8 – 36,6)	35,9 (34,8 – 36,6)	0,49
MCHC	344 (336,5 – 347)	349 (341 – 355)	348 (340 – 354)	0,07
RDW	16,3 (16 – 17,3)	16,4 (15,7 – 17,6)	16,4 (15,8 – 17,6)	0,74
Tr	279 (246,5 – 311)	267 (222 – 312)	271,5 (223 – 312)	0,71
MPV	9,7 (9,2 – 10,5)	9,4 (7 – 10,2)	9,5 (7,1 – 10,3)	0,28
Limfo	32 (25 – 36)	26 (20 – 32)	27 (20 – 33)	0,18
Mono	10 (8 – 12,5)	10 (7 – 11)	10 (7 – 11)	0,54
Neutro	52 (45 – 60,5)	58 (52 – 64)	58 (60 – 64)	0,25

\*Mann – Whitneyjev U test

Erc (eritociti), L (leukociti), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita), RDW (raspodjela eritrocita po volumenu), Tr (trombociti), MPV (prosječni volumen trombocita), Limfo (limfociti), Mono (monociti), Neutro (segmentirani neutrofilni granulociti).

S obzirom na vrijednosti opsega glave, nije pronađena statistički značajna razlika u krvnoj slici između djece s manjim i normalnim opsegom glave za gestacijsku dob, a koji imaju dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz krvne slike djece s intrauterinim zastojem u rastu s obzirom na opseg glave

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Nizak	Normalan	Ukupno	
Erc	5 (4,6 – 5,6)	5,2 (4,9 – 5,6)	5,2 (4,8 – 5,6)	0,56
L	16,6 (14,5 – 20,4)	16,5 (13 – 22,7)	16,6 (13 – 22,5)	0,92
Hb	182 (167 – 206,5)	186 (171,5 – 201,5)	185,5 (170 – 203)	0,96
Htc	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,64
MCV	105,1 (101,2 – 110)	102,9 (99,7 – 105,5)	103 (100 – 106,1)	0,06
MCH	36,1 (35,6 – 36,7)	35,7 (34,7 – 36,6)	35,9 (34,8 – 36,6)	0,13
MCHC	348 (337 – 351,5)	349 (341 – 355,5)	348 (340 – 354)	0,28
RDW	16,3 (15,6 – 18,2)	16,4 (15,9 – 17,5)	16,4 (15,8 – 17,6)	0,59
Tr	270 (211,5 – 341)	273 (228,5 – 312)	271,5 (223 – 312)	0,94
MPV	9,9 (7,9 – 11)	9,5 (7,2 – 10,2)	9,5 (7,1 – 10,3)	0,32
Limfo	29 (24 – 36,5)	26 (20 – 32)	27 (20 – 33)	0,16
Mono	10 (7 – 11)	10 (8 – 11,5)	10 (7 – 11)	0,83
Neutro	56 (50 – 64,5)	58 (51 – 64)	58 (60 – 64)	0,95

\*Mann – Whitneyjev U test

Erc (eritociti), L (leukociti), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita), RDW (raspodjela eritrocita po volumenu), Tr (trombociti), MPV (prosječni volumen trombocita), Limfo (limfociti), Mono (monociti), Neutro (segmentirani neutrofilni granulociti).

Uzeći u obzir prisutnost komorbiditeta majke ili djeteta vrijednosti krvne slike nisu se statistički razlikovale između djece s pozitivnom i negativnom anamnezom na komorbiditete (Tablica 5).



Tablica 5. Prikaz krvne slike djece s intrauterinim zastojem u rastu s obzirom na prisutnost komorbiditeta majke ili djeteta.

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	S komorbiditetima	Bez komorbiditeta	Ukupno	
Erc	5,12 (4,7 – 5,6)	5,3 (4,9 – 5,6)	5,2 (4,8 – 5,6)	0,47
L	17,6 (13,1 – 24,1)	15,7 (13 – 21,1)	16,6 (13 – 22,5)	0,13
Hb	183 (167,5 – 204)	188 (175,5 – 200,5)	185,5 (170 – 203)	0,22
Htc	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,18
MCV	102 (100 – 105)	104,3 (101,7 – 107,3)	103 (100 – 106,1)	0,05
MCH	35,9 (34,8 – 36,6)	35,8 (34,9 – 37,2)	35,9 (34,8 – 36,6)	0,51
MCHC	350 (342 – 354)	346 (339 – 355,5)	348 (340 – 354)	0,46
RDW	16,3 (15,6 – 17,3)	16,8 (16 – 17,8)	16,4 (15,8 – 17,6)	0,16
Tr	279 (230,5 – 319)	261 (199,5 – 304)	271,5 (223 – 312)	0,15
MPV	9,4 (7,1 – 10,1)	9,5 (8,1 – 10,3)	9,5 (7,1 – 10,3)	0,56
Limfo	27 (21 – 31,5)	26 (20 – 34)	27 (20 – 33)	0,80
Mono	10 (8 – 13)	10 (7 – 11)	10 (7 – 11)	0,40
Neutro	58 (48,5 – 64)	58 (52 – 64,5)	58 (60 – 64)	0,57

\*Mann – Whitneyjev U test

Erc (eritociti), L (leukociti), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita), RDW (raspodjela eritrocita po volumenu), Tr (trombociti), MPV (prosječni volumen trombocita), Limfo (limfociti), Mono (monociti), Neutro (segmentirani neutrofilni granulociti).

## 6. RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega. U istraživanje su uključena novorođenčad rođena nakon intrauterinog zastoja u rastu, odnosno, porođajne mase manje od desetog centila za gestacijsku dob, spol i paritet, a rođena u razdoblju od 31. siječnja 2013. godine do 9. veljače 2021. godine.

U prikazanom istraživanju udio djece s intrauterinim zastojem u rastu bio je podjednak s obzirom na spol. Radulescu i sur. te Melamed i sur. u neovisnim istraživanjima zaključuju kako su fetusi ženskog spola skloniji intrauterinom zastojem rasta (39, 40). Naspram ovog istraživanja Quinones i sur. navode kako je spol fetusa sam po sebi neovisan čimbenik za razvoj IUGR-a, te da je za fetalni zastoj rasta potrebno međudjelovanje različitih čimbenika rizika (41). Međutim, većina istraživanja ima podjednak omjer muških i ženskih fetusa što bi išlo u prilog podjednakom pobolu muške naspram ženske djece, što i navodi stručna literatura (11, 20, 42).

Većina djece s fetalnim zastojem rasta u ovom istraživanju, rođena je na vrijeme, s aritmetičkom sredinom gestacijske dobi za sve ispitanike 272,6 dana. Đelmiš i Orešković navode kako trudnoće u kojima postoji zastoj rasta ploda treba završavati nakon navršenih 38 do 39 tjedana trudnoće (266 dana do 273 dana), ukoliko nema ugroženosti ploda te ako genitalni nalaz to dopušta (42). U slučajevima intrauterinog usporenja rasta vrlo je važna procjena fetalne maturacije i gestacijske dobi, jer nerijetko se kasna koncepcija pogrešno proglašava usporenjem rasta, što se može diferencirati pregledom plodne vode. Kad je riječ o dovršenju trudnoće s intrauterinim zastojem u rastu fetusa, nameće se pitanje načina dovršenja. Treba reći da, kad god je to moguće, prednost treba dati vaginalnom putu porođaja u odnosu na kirurško dovršenje trudnoće, a nedavna istraživanja potvrđuju bolje ishode vaginalnih poroda kod ovakve djece (43 – 45).

APGAR skor služi kao jednostavan sustav bodovanja za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta, a njegove niske vrijednosti najčešće predstavljaju opći pokazatelj nepovoljnog ranog perinatalnog ishoda koji bi se mogao odraziti na krvnu sliku novorođenčeta. Iako je mali udio novorođenčadi imalo APGAR skor niži od 3, niske vrijednosti APGAR skor u našem istraživanju nisu se pokazale statistički značajnima, što ukazuje na to da je za promjenu vrijednosti krvne slike najvjerojatnije

potrebna kombinacija više rizičnih čimbenika. Međutim, znanstvena istraživanja pokazuju kako promjene u hematopoetskom sustavu nastaju kao posljedica asfiksije te isto tako i kronične hipoksije. U tim stanjima dolazi do pojačanog lučenja eritropoetina pa posljedično raste broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit, odnosno, nastupa hemokoncentracija i policitemija (46, 47). Osim toga, hematološke promjene uočene rano nakon poroda mogu odrediti trajanje hipoksije (akutne u odnosu na kroničnu), dok se kratkotrajna asfiksija može dogoditi bez popratne pojave poliglobulije (47).

Opće karakteristike novorođenčeta kao što su porodna duljina, opseg glave i porodna masa s obzirom na gestacijsku dob, predstavljaju konačan produkt unutar materničnih zbivanja koja imaju posljedicu na kvalitetu rasta i razvoja ploda. U našem istraživanju, po duljini većina djece bila je prekratka za svoju dob, dok je manji broj djece bilo normalne duljine. Uzimajući u obzir opseg glave većinski dio ispitanika, imali su normalan opseg glave (između desete i devedesete centile) prema centilnim krivuljama WHO za opsega glave s obzirom na gestacijsku dob i spol. Ono što je vrlo bitno, a ujedno i determinirajući faktor za intrauterini zastoj rasta je da su sva djeca po porođajnoj masi bila ispod prosjeka za gestacijsku dob. Istraživanja su pokazala kako bi neuspjeh rasta u ranoj trudnoći mogao bi biti povezan s proporcionalnim smanjenjem duljine, mase i veličine glave pri rođenju. U prvoj fazi fetalnog rasta, broj stanica proporcionalno se povećava ubrzanom diobom čime se ostvaruje rast embrija i fetusa. Zbog rane inhibicije rasta, takvi fetusi imaju manje stanica i bit će manji nego što bi se očekivalo s obzirom na njihovu gestacijsku dob. S druge strane, završna faza fetalnog rasta okarakterizirana je povećanjem volumena postojećih stanica i međustanične tvari. Ukoliko dođe do neuspjeha opskrbe fetusa kisikom i hranjivim tvarima kada rast manje ovisi o diobi stanica, a više o adekvatnoj nutriciji, autoregulacija usmjerava krv u mozak, a unutrašnji organi slabije se razvijaju. Tako bi kasni neuspjeh rasta mogao bi biti povezan sa smanjenjem težine, a možda i duljine, dok je rast mozga uredan zbog centralizacije krvotoka što se odražava u normalnom opsegu glave te povećanom indeksu cefalizacije (48 – 50). Temeljem toga, mogli bismo reći kako je većina djece u našem istraživanju bila izložena štetnom čimbeniku u drugoj polovici gestacije, odnosno, kako je njihov zastoj rasta bio asimetričan. Međutim, za takve zaključke morali bismo točno utvrditi vrijeme početka intrauterinog zastoja u rastu što je moguće redovitim ultrazvučnim procjenama rasta fetusa.

Ovim dobivenim rezultatima možemo se složiti s postojećim znanjima kako fetus koji se suočava s ugroženim intrauterinim okolišem usporava svoj rast kako bi smanjio prehrabne potrebe, te također izvršava razvojne prilagodbe mijenjajući svoju strukturu i fiziologiju, što bi u konačnici moglo dovesti do većeg rizika za razvoj kroničnih bolesti u kasnijem životu (51, 52).

Dijete svoj mekonij, tamnozeleni fekalni materijal koji se proizvodi u fetalnim crijevima, za vrijeme stresa koji doživi prije poroda ili za vrijeme poroda može ispustiti u amnijsku tekućinu čime nastaje mekonijaska plodova voda. U općoj populaciji novorođenčadi pojava mekonijске plodove vode može se naći u 15 % do 25 % svih porođaja (53), a u našem uzorku od 95 djece, kod njih 14 % pronašla se ova pojava, te je to ujedno bio i najčešći komorbiditet. Sljedeći najčešći komorbiditet bio je perinatalna infekcija koju je razvilo 10 % djece. Općenito, fetusi s IUGR zbog usporenog razvoja imunološkog sustava i manje veličine timusa skloniji su razvoju perinatalnih infekcija (54). Istraživanja su pokazala kako se perinatalna infekcija češće pojavljuje uz prisutnost mekonija u plodovoj vodi u odnosu na odsutnost tog stanja, a rizik za razvoj ovakvih perinatalnih komplikacija veći je kod djece s asimetrično zaostalim rastom (26, 55, 56). Konačno, Terrazzan i sur. iznose kako je težina za gestacijsku dob pri porodu manja kod djece čija je plodna voda obilnije kontaminirana bakterijama koje prerastaju crijevnu floru čime je onemogućena adekvatna apsorpcija hranjivih tvari putem probavnog sustava (57).

Uvidom u krvnu sliku uočeno je kako većinski dio bolesnika ima rezultate unutar referentnih vrijednosti predviđenih za njihovu dob. Iako bez statističke značajnosti, povišene vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita uočene su kod otprilike trećine djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu. Poznato je kako je IUGR povezan s intrauterinom hipoksijom, a jedan od biomarkera kronične hipoksije je eritropoetin koji je primarni regulator eritropoeze u odraslih, novorođenčadi i fetusa. U istraživanju 2015. dokazano je kako je kod djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu razina eritropoetina povišena u odnosu na novorođenčad koja nisu imala restrikciju rasta (58). Moguće je, stoga, kako su povišene vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita kod ovih pojedinaca posljedica povišenja razine eritropoteina u njihovoj krvi jer su dulje vrijeme bili izloženi intrauterinoj hipoksiji.

Daljnjom analizom krvne slike djece rođene nakon IUGR, uvidjeli smo kako je kod neke djece razina limfocita bila snižena. U istraživanju iz 2014. dokazano je kako je broj ukupnih limfocita bio niži u djece s IUGR u odnosu na zdravu donešenu novorođenčad (59). Takve vrijednosti mogu se pripisati slabijem sazrijevanju imunološkog sustava i manjoj veličini timusa djece s IUGR što se povezuje s povećanim rizikom od bolesti i smrti nakon razvoja infekcije (54).

Mjera veličine hemoglobina unutar prosječnog eritrocita s obzirom na njegovu veličinu, odnosno MCHC, bila je povišena kod otprilike trećine djece. MCV bio je povišen kod svega nekoliko djece. Također, statistički značaj nije uočen u prosječnom sadržaju hemoglobina u eritrocitu (MCH), te raspodjeli eritrocita po volumenu (RDW). Takve rezultate možemo vidjeti u istraživanju Sivakumar i sur. koji su uspoređivali krvnu sliku djece rođene nakon IUGR s krvnom slikom novorođenčadi bez IUGR. Međutim, kod njih je utvrđeno da je MCV bio veći u djece nakon IUGR u usporedbi s kontrolom, što je možda posljedica veće veličine crvenih krvnih stanica kod hipotrofične novorođenčadi (60). U sličnom istraživanju iz 2013. također su uočene neznačajno veće MCV i RDW vrijednosti kod djece nakon IUGR, ali vrijednosti MCH i MCHC pokazale su drugačiji obrazac, bile su niže u odnosu na kontrolnu skupinu, ali bez statističkog značaja (61). Povišene vrijednosti RDW smatraju se korisnim alatom za procjenu statusa željeza jer je to prvi parametar koji se povećava kao odgovor na trošenje željeza u pojačanoj eritropoezi u odgovoru na hipoksiju (61, 62).

S obzirom na gestacijsku dob, nije pronađena značajna razlika u vrijednostima MCH, MCHC i MCV. Takve rezultate prikazali su Jopling i sur. u svome istraživanju na 12 016 djece u gestacijskom razdoblju od 22 tjedna do 42 tjedna (63). Tijekom tog raspona gestacijske dobi, MCV i MCH blago su se smanjivali s napredovanjem gestacijske dobi, što vidimo i u našem istraživanju. Njihovim istraživanjem potvrđeno je kako je MCV prije 28 tjedna gestacije nevjerojatno viši od gornje granice normale kod zdravih odraslih osoba, a pretpostavili su kako su vrlo veliki eritrociti korisni za fetus, iako nije bilo jasno koje su to prednosti. U provedenom istraživanju nije potvrđeno s obzirom da je najveći broj djece uključene u naše istraživanje rođen između 38 i 39 tjedna gestacije.

Uzimajući u obzir gestacijsku dob naše hipotrofične novorođenčadi, značajna statistička razlika pronađena je kod razine leukocita prijevremeno rođenih u odnosu na one rođene u terminu gdje su prijevremeno rođena djeca imala niže vrijednosti leukocita. U istraživanju iz 2020. dokazano je kako se snižena razina leukocita, odnosno leukopenija, češće može pronaći kod prijevremeno rođene djece u odnosu na onu rođenu u terminu. Ovaj značaj dijelom se može objasniti nezrelošću urođenog imunološkog sustava, na koji se nedonoščad (< 37 tjedana trudnoće) uvelike oslanja jer adaptivni imunološki sustav još nije formiran. Intrauterina fetalna imunosupresija igra ključnu ulogu u sprečavanju prekomjernih štetnih imunoloških reakcija na uteroplacentarnoj barijeri. Ipak, ova korisna intrauterina značajka pokazuje se nepovoljnom kod nedonoščadi koja nemaju majčinu imunološku zaštitu dok su izložena visokim razinama patogena. Shah i sur. ističu kako čak 60 % ekstremne nedonoščadi (< 28 tjedana trudnoće i / ili < 1000 g porođajne težine) može patiti od bakterijske infekcije i sepsa za razliku od manje od 5 % donešene novorođenčadi, što ukazuje na to da se imunološki odgovor razvija tijekom gestacije (64 – 70). Razumijevanje urođenog imunološkog sustava fetusa neophodno je za ciljanu prevenciju i terapiju nedonoščadi s teškim infekcijama ili poremećajima imunološkog sustava. Visoka ranjivost prijevremeno rođene novorođenčadi na teške infekcije i sepsu djelomično se može pripisati oštećenom regrutiranju leukocita rano tijekom fetalnog života (68).

Osim leukocitopenije, kod prijevremeno rođene djece s IUGR češće se može naći i snižena razina segmentiranih neutrofila, odnosno zrelih neutrofila (64). Niža razina segmentiranih neutrofila kod prijevremeno rođenih u našem istraživanju mogla se uočiti, ali nije pokazala statistički značaj. Potrebna su daljnja istraživanja odnosa segmentiranih i nesegmentiranih neutrofila kod djece nakon IUGR s obzirom da kod te djece imunološki sustav sporije sazrijeva te su također sklonija infekcijama što se može odraziti u broju leukocita i neutrofila te brojčanom odnosu segmentiranih naspram nesegmentiranih neutrofila.

S obzirom na gestacijsku dob, ostale statistički značajne razlike nisu pronađene.

U našem istraživanju, s obzirom na prisutnost komorbiditeta, vrijednosti leukocita bile su nešto više kod pacijenata s komorbiditetima u odnosu na one s negativnom anamnezom na komorbiditete, ali statistički značajne razlike nisu uočene. Schelonka i sur. istraživali su vrijednosti leukocita kod

djece rođene na vrijeme te su utvrdili da porođajna težina, spol, etnička pripadnost, gestacijska dob, komplikacije majke, intraportalne komplikacije, pH pupkovine i APGAR skor ne mijenjaju vrijednosti leukocita. U njihovom istraživanju jedini perinatalni faktor povezan sa značajnim razlikama u vrijednostima leukocita bilo je trajanje porođaja u fazi 1 – duži porod bio je povezan s povećanjem broja ukupnih leukocita (71). Za našu studiju trajanje porođaja nije bilježeno niti ispitivano. S druge strane, istraživanje ranih dijagnostičkih mogućnosti kod djece rođene s novorođenačkom sepsom (koja je češća kod djece s IUGR) pokazalo je kako leukocitoza treba potaknuti na pažljivo promatranje takve djece, dok se leukocitopenija pokazala najvažnijim prediktivnim znakom loše prognoze (72). Konačno, reaktanti akutne faze, posebno C – reaktivni protein i interleukin – 6, koji se koriste zajedno s vrijednostima leukocita i neutrofila, mogu više predvidjeti ranu neonatalnu infekciju i ishode (69, 70). U skladu s tim, potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se poboljšale pozitivne i negativne vrijednosti predviđanja biokemijskih i hematoloških markera za prisutnost određenih komorbiditeta i daljnje ishode.

Bliznačanka trudnoća i bolesti majke kao što su kronična hipertenzija, preeklampsija i bubrežne bolesti, rizični su čimbenici za razvoj IUGR-a, a uz zastoj rasta češća je pojava perinatalne infekcije i sepse koje bi mogle utjecati na promjene u krvnoj slici djece rođene nakon IUGR (73 – 75). U našoj studiji, s obzirom na prisutnost komorbiditeta majke ili djeteta, krvna slika novorođenčadi nije se statistički značajnije razlikovala između djece s pozitivnom i negativnom anamnezom na komorbiditete. Moguć razlog tomu je podatak da je većinski dio naših bolesnika razvilo IUGR bez poznatog prisustva bolesti majke, blizanačke trudnoće ili perinatalnih bolesti.

Trombocitopenija, odnosno, smanjeni broj trombocita, česta je hematološka abnormalnost koja se može naći kod novorođenčadi (76, 77). U našem istraživanju svega nekoliko bolesnika imalo je nižu vrijednost trombocita od očekivane. S obzirom na prisutnost ili odsutnost komorbiditeta te s obzirom na gestacijsku dob, razlika u broju trombocita nije pokazala statistički značaj. U istraživanju na 643 novorođenčeta prikazano je kako je trombocitopeniju razvilo 18,2 % prijevremeno rođene djece te 0,8 % terminski rođene djece (78). U istom istraživanju prematura, sepsa, hipoksija, intrauterina zaostalost u rastu i diseminirana intravaskularna koagulacija identificirani su kao predisponirajući čimbenici za trombocitopeniju. Budući da su trombocitopenična dojenčad u većem riziku od krvarenja, Američki odbor za pedijatriju (ABP

prema engl. *The American Board of Pediatrics*) ističe kako je bitno poznavati predisponirajuće čimbenike koje treba eliminirati pružanjem bolje skrbi i higijene majci i djetetu tijekom prenatalnog, perinatalnog i neonatalnog razdoblja (78).

Istraživanje u brazilskoj Amazoniji pokazalo je kako zaraza malarijom tijekom trudnoće negativno utječe na opseg glave fetusa i dovodi do češće pojave perinatalnih infekcija, što se može odraziti u krvnoj slici djece (79). S obzirom na opseg glave, u našoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u krvnoj slici između djece s manjim i normalnim opsegom glave, a koji imaju dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu.

Konačno, 2019. provedeno je istraživanje na 2622 novorođenčadi gdje se uspoređivala krvna slika djece malene za gestacijsku dob s krvnom slikom eutrofične djece (80). Tim istraživanjem dobiveni su rezultati koji govore kako je novorođenčad male rodne težine za gestaciju imala veće vrijednosti hemoglobina i hematokrita te niže leukocite u odnosu na djecu primjerene težine za gestacijsku dob. Osim toga, vrijednosti leukocita, neutrofila i segmentiranih neutrofila povećavale su se s porastom gestacijske dobi. Kao i u našem istraživanju, vrijednosti trombocita nisu se razlikovale s obzirom na gestacijsku dob.

U našoj studiji djece rođene nakon IUGR, statistički značajnu razliku pokazala je jedino vrijednost leukocita prijevremeno rođenih u odnosu na djecu rođenu u terminu - prijevremeno rođena djeca imala su niže vrijednosti leukocita. Obzirom da se u većini dosadašnjih istraživanja krvna slika djece s IUGR uspoređivala sa skupinom zdrave djece bez IUGR, nismo uspjeli pronaći radove s kojima bismo u potpunosti uspjeli usporediti naše rezultate krvne slike koje smo dobili s obzirom na gestacijsku dob, prisutnost komorbiditeta ili opseg glave djece nakon IUGR.



## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se iznijeti sljedeći zaključci:

1. Intrauterini zastoj u rastu podjednako zahvaća fetuse muškog i ženskog spola.
2. Nakon intrauterinog zastoja u rastu djeca se najčešće rađaju u terminu.
3. Vrijednosti APGAR skora niže od 3 nisu se pokazale značajnim pretkazateljem promjena u krvnoj slici djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu.
4. Najznačajnija promjena u krvnoj slici djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu su niže vrijednosti leukocita kod prijevremeno rođene djece nakon intrauterinog zastoja u rastu u odnosu na djecu rođenu nakon intrauterinog zastoja u rastu, a rođenu u terminu.
5. Razlike u vrijednostima eritrocita, hemoglobina i hematokrita kod djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu nisu se pokazale značajnima s obzirom na gestacijsku dob, opseg glave ili prisutnost komorbiditeta.
6. Najmanje jedno obilježje kompletne krvne slike različito je u odnosu na normalne vrijednosti.
7. Za promjene u krvnoj slici djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu potrebna je prisutnost više rizičnih čimbenika.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Ispitati postoji li razlika u obilježjima kompletne krvne slike nakon poroda u djece rođene s intrauterinim zastojem u rastu u odnosu na normalne vrijednosti. Ispitat će se postoji li razlika u krvnoj slici s obzirom na gestacijsku dob, anamnezu trudnoće, način poroda, te vrstu zastoja rasta i opseg glave.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje je uključeno 95 novorođenčadi (49 dječaka i 46 djevojčica) rođenih nakon intrauterinog zastoja u rastu liječene na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega, u razdoblju od 31. siječnja 2013. godine do 9. veljače 2021. godine. Kao djecu rođenu s IUGR uzeta su djeca s porođajnom masom ispod 10. centila za gestacijsku dob, paritet i spol. Demografski i klinički podaci prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije.

**REZULTATI:** Većina djece nakon IUGR rođeno je u terminu. Prisutnost majčinih i fetalnih komorbiditeta nije se pokazalo značajnim za promjenu vrijednosti krvne slike. Najznačajnija promjena u krvnoj slici djece rođene nakon IUGR su niže vrijednosti leukocita kod prijevremeno rođene djece nakon IUGR u odnosu na djecu rođenu u terminu, a nakon IUGR. S obzirom na opseg glave djece rođene nakon intrauterinog zastoja u rastu, promjene u krvnoj slici nisu bile značajne. Više vrijednosti eritrocita vidljive su kod 32 (34 %) bolesnika, leukocita kod 41 (43 %), hemoglobin je u povišenim vrijednostima bio kod 29 (31 %) bolesnika, hematokrit kod 27 (28 %) bolesnika, MCHC je povišen kod 38 (40 %) bolesnika.

**ZAKLJUČAK:** Djeca rođena nakon IUGR koja su rođena prije termina imaju niže vrijednosti leukocita u odnosu na djecu koja su imala restrikciju rasta, a rođena su u terminu. Za promjene u krvnoj slici djece nakon IUGR potrebna je prisutnost više rizičnih čimbenika. Najmanje jedno obilježje krvne slike različito je u odnosu na normalne vrijednosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** restrikcija rasta; krvna slika; leukociti

## 9. SUMMARY

### **ANALYSIS OF THE COMPLETE BLOOD COUNTS AFTER BIRTH IN CHILDREN BORN AFTER INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION**

**OBJECTIVES:** To examine whether there is a difference in the characteristics of the complete blood count after birth in children born with intrauterine growth restriction compared to normal values. It will be examined whether there is a difference in the blood count considering gestational age, history of pregnancy, mode of delivery, and the type of growth restriction and head circumference.

**STUDY DESIGN:** Cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included 95 newborns (49 boys and 46 girls) born after intrauterine growth restriction treated at the Department of Pediatrics of the General County Hospital Požega, in the period from 31 January 2013 to 9 February 2021. Children born with a birth weight below the 10th percentile for gestational age, parity and sex were taken as children born with IUGR. Demographic and clinical data were collected from available medical records.

**RESULTS:** The majority of children after IUGR, 83 of them (87 %) were born at term. The presence of maternal and fetal comorbidities was not shown to be significant for the change in blood count values. The most significant changes in the blood count of children born after IUGR are lower leukocyte values in preterm infants after IUGR compared to children born at term and after IUGR. Considering the head circumference of infants born after intrauterine growth restriction, changes in blood counts were not significant. Higher erythrocyte values were seen in 32 (34 %) patients, leukocytes in 41 (43 %), hemoglobin was elevated in 29 (31 %) patients, hematocrit in 27 (28 %) patients, MCHC was elevated in 38 (40 %) of patients.

**CONCLUSION:** Children born after IUGR who were born prematurely had lower leukocyte values compared to children who had growth restriction and were born prematurely. Changes in the blood count of newborns after IUGR require the presence of several risk factors. At least one feature of a complete blood count is different from normal values.

**KEYWORDS:** growth restriction; blood count; leukocytes

**10. LITERATURA**

1. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67–83.
2. Kesavan, K., Devaskar, S. U. Intrauterine Growth Restriction. *Pediatric Clinics of North America*, 2019;66(2), 403–423.
3. Habek D. *Ginekologija i porodništvo*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
4. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):130.e1–6.
5. Zanardo V, Visentin S, Trevisanuto D, et al. Fetal aortic wall thickness: a marker of hypertension in IUGR children? *Hypertens Res* 2013;36(5):440–3.
6. Kolundžić Z, Šimić Klarić A, Vuković B, Pavičić Dokoza K, Vodanović D, Mejaški Bošnjak V i sur. Morfološke vještine kod predškolske djece rođene nakon intrauterinog zastoja rasta. *Klinička psihologija*. 2015;8(2):1378–137.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1122–1133.
8. Moros G, Boutsikou T, Fotakis C, Iliodromiti Z, Sokou R, Katsila T, et al. Insights into intrauterine growth restriction based on maternal and umbilical cord blood metabolomics. *Sci Rep.* 2021;11(1):7824.
9. Šimić Klarić A. Povezanost dinamike rasta opsega glave i neurorazvojnih poremećaja predškolske djece rođene nakon intrauterinog zastoja rasta (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.

10. Rodin U. Perinatalni mortalitet, fetalna smrtnost i maternalni mortalitet. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb. 2009; str. 3–13.
11. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol.* 2021;99:168–76.
12. Medić N, Roje D, Jerić M, Low A, Meštrović Z, Vulić M. Porođaji hipotrofične novorođenčadi u splitskom rodilištu. *Gyneacol Perinatol.* 2012;21(2):45–49.
13. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast U: Kurjak A i sur.: Ginekologija i perinatologija. Tonimir. Varaždinske toplice. 2003. str. 259–278.
14. Hoffman DJ, Reynolds RM, Hardy DB. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. *Nutr Rev.* 2017;75(12):951–70.
15. Reham Mostafa Mohammed, M. Assessment of Accuracy of Three Ultrasound Methods for Prediction of Intrauterine Growth Restriction. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2018; 71(2): 2505–2511.
16. Grah M. Izraženost posteljličnoga vaskularnoga endoteljnoga čimbenika rasta i rani neurološki ishod novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih intrauterinim zastojem rasta (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021.
17. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, et al. A quantitative analysis of placental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990;75:59–63.
18. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35:99–107.

19. Hendrix, N., & Berghella, V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*. 2008;32(3), 161–165.
20. Gurugubelli Krishna R, Vishnu Bhat B. Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(19):2634–40.
21. Živković J. Spolne razlike u izraženosti posteljiničnog vaskularnog endotelno­g čimbenika rasta. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2019.
22. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental tree. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1534–42.
23. Conroy, A. L., Silver, K. L., Zhong, K., Rennie, M., Ward, P., Sarma, J. V., et al. Complement Activation and the Resulting Placental Vascular Insufficiency Drives Fetal Growth Restriction Associated with Placental Malaria. *Cell Host & Microbe*. 2013;13(2), 215–226.
24. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):751–64.
25. Vijayaselvi R, Cherian AG. Risk assessment of intrauterine growth restriction. *Curr Med Issues* 2017;15:262–6.
26. Bagi KS, Shreedhara KS. Biometric measurement and classification of IUGR using neural networks. In: 2014 International Conference on Contemporary Computing and Informatics (IC3I). IEEE; 2014. p. 157–61.

27. Roy J, Sanyal P, Saboo V, Saha RG, Sarumathy, Raj R, et al. Role of the ratio of trans cerebellar diameter and abdominal circumference in detecting asymmetrical intra uterine growth restriction. *J evol med dent sci.* 2019;8(51):3858–62.
28. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):44–51.
29. Haram, K., Søfteland, E., & Bukowski, R. Intrauterine growth restriction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics,* 2006; 93(1), 5–12.
30. Aditya, I., Tat, V., Sawana, A., Mohamed, A., Tuffner, R., & Mondal, T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine,* 2016;9(2), 117–126.
31. Banks EH, Miller DA. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1461–3.
32. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4).
33. Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Should we try to supplement the growth retarded fetus? A cautionary tale. *BJOG.* 1992;99(9):707–710.
34. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3).
35. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy- induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:161–167.

36. Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology*. 2009;95(2):105–116.
37. Chang Y-L, Chao A-S, Peng H-H, Chang S-D, Chen K-J, Cheng P-J, et al. Placental erythropoietin expression is upregulated in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler findings: a case-control study of monochorionic twins. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):321.
38. Dražančić A, i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Školska knjiga, 1994: 125.
39. Radulescu L, Ferechide D, Popa F. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2013;6(1):38–39.
40. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Fetal Gender and Pregnancy outcome . *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;23:338–344.
41. Quinones J, Stamilio D, Coassolo K. Is fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction (IUGR)? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193:1233–1237.
42. Đelmiš J, Orešković S, i sur. *Fetalna medicina i opstetricija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
43. Rampersad R, Tuuli M, Macones G, Cahill A, Stout M, Rhoades J. Delivery outcomes after term induction of labor in small-for-gestational age fetuses. *Am J Perinatol*. 2016;34(06):544–549.
44. Wilk C, Arab S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Influence of intrauterine growth restriction on caesarean delivery risk among preterm pregnancies undergoing induction of labor for hypertensive disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(9):1860–1865.



45. Atallah A, Butin M, Moret S, Claris O, Massoud M, Gaucherand P, et al. Standardized healthcare pathway in intrauterine growth restriction and minimum evidence-based care. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101998.
46. Curtin W-M, Shehata B-M, Khuder S-A, Robinson H-B, Brost B-C. The feasibility of using histologic placental sections to predict newborn nucleated red blood cell counts. *Obstetrics and Gynecology.* 2002;100:305–310.
47. Brucknerová I, Ujházy E, Dubovický M, Mach M. Early assessment of the severity of asphyxia in term newborns using parameters of blood count. *Interdiscip Toxicol.* 2008;1(3 – 4):211–3.
48. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics.* 1990;86(5):707–13.
49. Bonnevier A, Maršál K, Brodzski J, Thuring A, Källén K. Cerebroplacental ratio as predictor of adverse perinatal outcome in the third trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):497–503.
50. Chand S, Ahmed F, Shah MH, Leghari AL, Usman P, Advani R, et al. Frequency of early morbidities in low birth weight neonates at The Aga Khan University Hospital, Karachi. *Cureus.* 2019;11(11):6061.
51. Qian M, Chou S-Y, Gimenez L, Liu J-T. The intergenerational transmission of low birth weight and intrauterine growth restriction: A large cross-generational cohort study in Taiwan. *Matern Child Health J.* 2017;21(7):1512–1521.
52. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301(6761):1111.

53. Addisu D, Asres A, Gedefaw G, Asmer S. Prevalence of meconium stained amniotic fluid and its associated factors among women who gave birth at term in Felege Hiwot comprehensive specialized referral hospital, North West Ethiopia: a facility based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):429.
54. Longo S, Borghesi A, Tziolla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev*. 2014;90 Suppl 1:S42–4.
55. Ma'ayeh M, Snyder A, Oliver EA, Gee SE, Rood KM. Meconium-stained amniotic fluid and the risk of postcesarean surgical site infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1361–7.
56. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium aspiration syndrome: A narrative review. *Children (Basel)*. 2021;8(3):230.
57. Terrazzan Nutricionist AC, Procianoy RS, Roesch LFW, Corso AL, Dobbler PT, Silveira RC. Meconium microbiome and its relation to neonatal growth and head circumference catch-up in preterm infants. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238632.
58. Seikku L, Rahkonen L, Tikkanen M, Hämäläinen E, Rahkonen P, Andersson S, et al. Amniotic fluid erythropoietin and neonatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction before 34 gestational weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(3):288–294.
59. Peng, H. B., Hou, Z. H., Long, W., Tan, R. K., Tang, L. W. Changes in T lymphocyte subsets in preterm infants with intrauterine growth retardation. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2014;16(1), 31–34.
60. Sivakumar S, Bhat BV, Badhe BA. Effect of pregnancy induced hypertension on mothers and their babies. *Indian J Pediatr*. 2007;74(7):623–625.

61. Patidar S, Shrivastava J, Agrawal A, Dwivedi R. Assessment of iron status and red cell parameters in healthy full term small for gestational age neonates at birth. *J Clin Neonatol*. 2013;2(3):121–124.
62. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr*. 1987;111:283–286.
63. Christensen RD, Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J Perinatol*. 2008;28(1):24–28.
64. Shah J, Balasubramaniam T, Yang J, Shah PS. Leukopenia and neutropenia at birth and sepsis in preterm neonates of < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1721133>.
65. Ramy N, Hashim M, Abou Hussein H, Sawires H, Gaafar M, El Maghraby A. Role of early onset neutropenia in development of candidemia in premature infants. *J Trop Pediatr*. 2018;64(01): 51–59.
66. Bizerea TO, Stroescu R, Rogobete AF, Marginean O, Ilie C. Preg- nancy induced hypertension versus small weight for gestational age: cause of neonatal hematological disorders. *Clin Lab*. 2018;64 (07):1241–1248.
67. Teng RJ, Wu TJ, Garrison RD, Sharma R, Hudak ML. Early neutro- penia is not associated with an increased rate of nosocomial infection in very low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2009;29 (03):219–224.
68. Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, et al; Brazilian Network on Neonatal Research. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr*. 2010;157(03):434–438.

69. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartman P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for early diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1994;93:54–58.
70. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C – reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:432–435.
71. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr.* 1994;125(4):603–606.
72. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn: Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr.* 1982;138(4):331–337.
73. Konstantopoulos A, Sfakianoudis K, Simopoulou M, Kontogeorgi A, Rapani A, Grigoriadis S, et al. Early onset preeclampsia diagnosis prior to the 20th week of gestation in a twin pregnancy managed via selective reduction of an intrauterine growth restriction fetus: A case report and literature review. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):531.
74. Hutabarat M, Wibowo N, Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186909.
75. Singh, L., & Trivedi, K. Study of maternal and fetal outcome in twin pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(6), 2272–2278.
76. Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, Ozkan H. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr.* 1994;61(5):551–558.
77. Roberts IAG, Chakravorty S. Thrombocytopenia in the Newborn. In: Michelson AD, editor. *Platelets.* San Diego, CA: Elsevier; 2019. p. 813–831.

78. Faust JS. Sci-Hub. *Ann Emerg Med.* 2016;68(1):15–17.

79. Dombrowski JG, Souza RM de, Lima FA, Bandeira CL, Murillo O, Costa D de S, et al. Association of malaria infection during pregnancy with head circumference of newborns in the Brazilian Amazon. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e193300.

80. Rolim ACB, Lambert MA, Borges JPG, Abbas SA, Bordin JO, Langhi Junior DM, et al. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(3):264–274.

## 8. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Marko Čuljak

Datum i mjesto rođenja: 8.10.1996., Požega

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Rajsavac 73, 34308 Jakšić

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4

Obrazovanje:

2011. – 2015. Prirodoslovno – matematička gimnazija, Gimnazija Požega

2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek

Članstva u udrugama:

2015. – 2021. član studentske udruge CROMSIC

Stručne aktivnosti:

2016. – 2017. demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta u Osijeku

2017. – organizator radionice u okviru 15. Festivala znanosti s temom „Vrijeme“

2019. - stručna praksa u trajanju jednoga mjeseca u bolnici Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Španjolska, odjel maksilofacijalne kirurgije